

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本化薬株式会社	
	要望番号	II-99
	成分名 (一般名)	シスプラチン
	販売名	ランダ®注 10mg/20mL ランダ®注 25mg/50mL ランダ®注 50mg/100mL
要望された医薬品	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	神経内分泌腫瘍
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	シスプラチンとして 70~90mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
要望内容	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
	現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等) 本疾患は、罹患者数の統計もない希少疾患であることから、臨床試験の計画・実施は困難である。

企業としての開発の意思	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) </p> <p> 1) シスプラチン (CDDP) の化学療法は、主にエトポシド (ETP) との併用療法で、一部の神経内分泌腫瘍 (原発不明の未分化腫瘍等) における初回化学療法として海外治療ガイドライン (NCCN、ESMO) に紹介されている。しかし、その推奨レベルはカテゴリ-2A (NCCN) であり、高くはない。また、世界的に大規模な臨床試験での検討は実施されておらず、国内外の教科書でも記載がないか、記載があっても本併用療法を紹介しているのみで、明確に推奨しているとの記載はない。さらに、両薬剤共に、欧米等 6 か国において要望適応の承認はない。したがって、そのエビデンス・レベルは高くないと考えられる。 </p> <p> 2) 本疾患は、罹患者数の統計もない希少疾患であることから、臨床試験の計画・実施は困難である。 </p> <p> 3) 今般、エベロリムス錠 (アフィニトール[®]錠 5mg) 並びにオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤 (サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg) がそれぞれ膵神経内分泌腫瘍及び消化管神経内分泌腫瘍の適応で承認され、市販された。 今後、代替治療になる可能性が高い。 </p> <p> 以上より、本疾患に対するシスプラチン (CDDP) とエトポシド (ETP) の併用療法の医療上の有用性はそれほど高くなく、開発する意義は少ないと考えられる。 </p>
-------------	--

「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

神経内分泌腫瘍の発生部位にもよるが、概して悪性の頻度が高く、生命への影響は大きい。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

1) シスプラチン（CDDP）の化学療法は、主にエトポシド（ETP）との併用療法で、一部の神経内分泌腫瘍（原発不明の未分化腫瘍等）における初回化学療法として海外治療ガイドライン（NCCN、ESMO）に紹介されている。しかし、その推奨レベルはカテゴリー2A（NCCN）であり、高くはない。また、世界的に大規模な臨床試験での検討は実施されておらず、国内外の教科書でも記載がないか、記載があっても本併用療法を紹介しているのみで、明確に推奨しているとの記載はない。さらに、両薬剤共に、欧米等6か国において要望適応の承認はない。したがって、そのエビデンス・レベルは高くないと考えられる。

2) 今般、エベロリムス錠（アフィニトール[®]錠 5mg）ならびにオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用 10mg、同 20mg、同 30mg）がそれぞれ腓神経内分泌腫瘍及び消化管神経内分泌腫瘍の適応で承認され、市販された。今後、代替治療になる可能性が高い。

以上より、本疾患に対するエトポシド（ETP）とシスプラチン（CDDP）との併用療法の医療上の有用性はそれほど高くないと考えられ、「エ」に該当すると判断した。

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
加国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。）</p>	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連	

	のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) Embase（検索実施日：2011年11月24日）

#1 'etoposide'/exp/mj

#2 'cisplatin'/exp/mj

#3 neuroendocrine

#4 #1 and #2 and #3

#5 #4 AND [humans]/lim = 118 件

2) PubMed（検索実施日：2011年11月24日）

#1 "Etoposide"[Mesh]

#2 "Cisplatin"[Mesh]

#3 "Carcinoma, Neuroendocrine"[Mesh]

#4 "neuroendocrine carcinomas" OR "neuroendocrine carcinoma"

#5 #3 or #4

#6 #1 and #2 and #5 = 42 件

3) JMEDPlus（検索実施日：2011年11月24日）

L1 エトポシド + ベプシド + ベペシド + ラステット + "4 - デメチルエピポドフィロトキシシン 4,6 - O - エチリデン - β - D - グルコピラノシド" + EPE + NK - 171 + NSC - 14150 + NSC - 141540 + PV - 16 + VP - 16 + VP - 16 - 123 + VP - 16 - 213 + VP - 16213 + ピクロエトポシド + SP-1053C + etoposide + VePesid + Lastet

L2 シスプラチン + アイエーコール + シスジアミンジクロロ白金 + シスプラメルク + ジアミンジクロロ白金 + ジクロロジアンミン白金 + ブリプラチン + プラトシン + ランダ + CDDP

L3 神経内分泌

L4 L1 AND L2 AND L3

L5 L4 AND ヒト/CW = 132 件

4) iyakuSearch (検索実施日: 2011年11月24日)
(エトポシド + ベプシド + ベペシド + ラステット + 4-デメチルエピポドフ
イロトキシシン 4, 6-O-エチリデン-β-D-グルコピラノシド + EPE + NK-171 +
NSC-14150 + NSC-141540 + PV-16 + VP-16 + VP-16-123 + VP-16-213 + VP-16213
+ ピクロエトポシド + SP-1053C + etoposide + VePesid + Lastet) *(シスプラチン
+ アイエーコール + シスジアミンジクロロ白金 + シスプラメルク + ジアミ
ンジクロロ白金 + ジクロロジアンミン白金 + ブリプラチン + プラトシン +
ランダ + CDDP)*神経内分泌 = 67件

[文献・成書等の選定理由の概略]

4つのデータベース (Embase、PubMed、JMEDPlus、iyakuSearch) を用いて文
献検索を行った。これら検索結果の中で、要望書に引用されているシスプラチ
ン (CDDP) とエトポシド (ETP) との併用療法で、かつ、要望された用法・用
量を含む臨床試験であり、用法・用量、有効性及び安全性の結果が明確に記載
された文献を選択した。

以下、要望者が記載した文献を除く、海外3件と、本邦1件の概要を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Mitry E, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with
etoposide and cisplatin. *British Journal of Cancer* 1999; 81(8): 1351-5.¹⁾

未分化神経内分泌腫瘍患者 53 例 (評価症例: 52 例) を対象に、CDDP と ETP
の併用療法の有効性をレトロスペクティブに検討した。用法・用量は CDDP :
100 mg/m² (day 1)、ETP : 100 mg/m² (day 1-3) であった。

有効性として、Well-differentiated (高分化腫瘍) の 11 例中、奏効度は、CR 0
例、PR 1 例 (9.1%)、SD 4 例 (36.4%)、PD 6 例 (54.5%) で、奏効率 (CR+PR)
は 9.1% (1/11) であった。生存の中央値は 17.6 ヶ月、PFS の中央値は 2.3 ヶ月
であった。一方、Poorly differentiated (低分化腫瘍) では 41 例中、CR 4 例 (9.8%)、
PR 13 例 (31.7%)、SD 14 例 (34.1%)、PD 10 例 (24.2%) で、奏効率は 41.5%
(17/41) であった。生存の中央値は 15 ヶ月、PFS の中央値は 8.9 ヶ月であった。
高分化腫瘍と低分化腫瘍間で有効性に有意差はなかった。

50 例で毒性が評価された。重篤な副作用のための治療中止は 1 例 (1.9%) の
みであった。G3/4 の悪心/嘔吐は 40% で認められ、G3/4 の好中球数減少は 60%
に、発熱性好中球減少症が 16% に認められた。うち 1 例が発熱性好中球減少症
に敗血性ショックのため死亡。G3/4 の貧血と血小板数減少が 12% に認められ
た。脱毛を除き、他に G3/4 の自覚症状は認められなかった。G1 の神経学的
障害は治療 4 コース後にしばしば認められた。G1 の聴力障害及び腎障害はま
れであった。

2) Deutchbein T, et al. Chemotherapy in Patients with Progressive, Undifferentiated

Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Experience; Hormone and Metabolic Research 2011; 43: 838-43.²⁾

進行性未分化神経内分泌腫瘍 20 例を対象にカルボプラチン (CBDCA) +ETP +パクリタキセル (PTX) の併用療法 (A 群) と CDDP+ETP の併用療法 (B 群) をレトロスペクティブに比較検討した。用法・用量は、A 群では、day 1 に CBDCA : AUC 6.0、PTX : 200 mg/m²、ETP : 50 mg(po)投与し、21 日間毎に繰り返した。B 群では、ETP : 100 mg/m²/d を day1-3 に、CDDP : 45 mg/m²/d を day2-3 に投与した。

有効性について、A 群では、1 コース以上を受けた 6 例中 CR 0%、PR 17%、SD 50%、PD 33%であった。また、PFS 中央値は 6.7 か月であった。B 群では、12 例中、CR 0%、PR 17%、SD 42%、PD 42%であった。また、PFS の中央値は 6.3 ヶ月。奏効率は両群に有意差はなかった。

安全性について、A 群では、1 例で 1 コース後 G3 の好中球数減少及び G3 の血小板数減少をきたしたため、2 コース目から 3 薬剤の用量を減量した。さらに、3 例で、高度の副作用のため、治療を中止した。2 例は、1 コース後に高度の副作用を発現した (1 例目は G3 悪心、2 例目は G4 の運動神経障害)。1 例は最も重要な事象として G3 下痢と G2 筋肉痛を発現した。残りの 4 例における副作用は中等度で、重要な事象として短時間の G2 感覚神経障害を来した。

B 群では、3 例が治療中に G3 腎機能障害を認め、次コース (2 例は計 2 コースの 2 コース目、1 例は計 6 コースの 5 コース目) から両薬剤の用量を半量に減量した。2 例に G1 の悪心及び/または下痢が認められ、他の 3 例に好中球数減少を伴わない感染症 (2 例は G2、1 例は G4) を認めた。これらの症例の 1 例は G3 の腎機能障害と共に G2 の好中球数減少を認め、他の症例は一つの有害事象のみであった。5 例には高度の副作用は認められなかった。

3) Zivanovic O, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. Gynecologic Oncology 2009; 112(3):590-593.³⁾

子宮頸部の大細胞神経細胞腫 (SCNEC) 患者 17 例を対象にプラチナ製剤を含む併用化学療法の有用性をレトロスペクティブに検討。用法・用量は、CDDP : 60 mg/m² (day 1)、ETP : 100 mg/m² (day 1-3) (3 週間毎 4 コース) とし、放射線療法を同時併用した。有効性は、3 年 PFS が 22%、3 年の OS は 30%、病勢進行の中央値 9.1 ヶ月であった。

<日本における臨床試験等>

1) Iyoda A, et al. Prospective Study of Adjuvant Chemotherapy for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. Annals of Thoracic Surgery 2006; 82(5): 1802-7.⁴⁾

Pulmonary LCNEC の 15 例にアジュバント療法として CDDP (80 mg/m², day1) と ETP (100 mg/m², day1-3) を併用使用。2 年と 5 年時点の生存率はいずれも

88.9%であった。また、2年と5年時点の無病生存率はいずれも86.7%であった。アジュバント療法をしないコントロール群に比較し、アジュバント療法施行群は、生存及び無病生存を有意に改善した（それぞれ $p=0.0252$, $p=0.0133$ ）。7例にG3の血液毒性、3例にG4の血液毒性を認めた。1例にG3の消化管毒性を認めた。アジュバント療法に関連した合併症で死亡した症例はなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

(1) に示すデータベースの検索結果の中から2000年以降で、神経内分泌腫瘍に対するETPとCDDPの併用療法の記載のある総説は、海外1件であった。その1件は、Peer-reviewed journal の総説であり、以下に記載状況を示す。なお、メタ・アナリシスの報告はなかった。

1) Mitry E. and Rougier P. The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2001; 37(1): 47-51.⁵⁾

未分化神経内分泌腫瘍の治療に関する総説。「Moertelらは、ETPとCDDPの併用化学療法レジメンを用い、67%の目的とする奏効率と、OS中央値19か月、PFS中央値11か月という結果をもたらした。この報告以来、このレジメンは、未分化神経内分泌腫瘍に対する標準治療としてみなされた。」との記載がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) *Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th : Chapter 76: Small Cell and Neuroendocrine Tumors of the Lung.* (p.869)⁶⁾

「大細胞神経内分泌癌(LCNEC)がCDDPを基本とする化学療法の奏効率がSCLCに対する奏効率に類似するとの研究が示されている。白金製剤で治療された進行LCNEC患者20例のレトロスペクティブ研究では、奏効率は50%(CR1例, PR9例)であった。興味深いことに、化学療法未治療例での奏効率は64%で、既治療例では17%であった。」との記載がある。

但し、CDDP+ETP併用療法の記載はなかった。

2) *Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th : Chapter 112: Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors and the Carcinoid Syndrome.* (p.1513)⁷⁾

「転移性の癌腫に対する併用療法の、単剤療法に対する有用性は示されていない。2剤併用療法の組み合わせとして、ストレプトゾシン+5-FU、ストレプト

ゾシン+シクロホスファミド (CPM)、ストレプトゾシン+ドキソルビシン、ETP+CDDP、ダカルバジン+5-FU、CCNU+5-FU があるが、奏効率は0~40%の低い値であり、単剤使用に優る有意な改善は得られていない。」との記載がある。

<日本における教科書等>

「新臨床腫瘍学 改訂第2版」には、神経内分泌腫瘍の項目はなかった。なお、同教科書の「21 肺がん」の項に、以下の記載がある⁸⁾。

「その後の臨床試験の成績より、奏効率、副作用の点で、PE療法 (cisplatin+etoposide) もしくはCAV/PE交替療法がより優れていることが示された (表1)」

表1 小細胞がんに対する代表的薬物療法

治療法	薬剤	1日の投与量	投与日	投与間隔, コース数
CDDP+ETP	Cisplatin etoposide	80 mg/m ² 100 mg/m ²	Day1 Day1-3	3週毎, 4コース. 但し, 胸部放射線治療と同時併用の場合は4週毎

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

海外におけるガイドラインとしてNCCNガイドライン、ASCOの診療ガイドライン、ESMOの診療ガイドライン及びNCI-PDQにおける記載状況について調査した。記載のなかったNCI-PDQ及びASCO以外のガイドラインの記載を以下にまとめた。

1) NCCNガイドライン (Neuroendocrine Tumors ver.1.2011)⁹⁾ (Small Cell Lung Cancer ver.1.2010)¹⁰⁾

項目	内容
(神経内分泌腫瘍のガイドライン) 原発不明の神経内分泌腫瘍 未分化腫瘍	小細胞肺がんのNCCNガイドライン参照と記載されている。
(小細胞肺癌のガイドライン)	初回化学療法 ・LD

化学療法の方針 (一部抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・ CDDP 60 mg/m² day1 + ETP 120 mg/m² day1-3 ×4 ・ CDDP 80 mg/m² day1 + ETP 100 mg/m² day1-3 ×4 (いずれもカテゴリー-2A) ・ 化学療法+RT 中の CDDP/ETP 療法は推奨される (カテゴリー-1) ・ ED (最大 4-6 コース) <ul style="list-style-type: none"> ・ CDDP 75 mg/m² day1 + ETP 100 mg/m² day1-3 ・ CDDP 80 mg/m² day1 + ETP 80 mg/m² day1-3 ・ CDDP 25 mg/m² day1-3 + ETP 100 mg/m² day1-3 (いずれもカテゴリー-2A)
-------------------	---

2) ESMO ガイドライン [K. Öberg, et al. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v223-v227, 2010] ¹¹⁾

項目	内容
広範囲な疾患の治療	未分化腫瘍 (WHO グループ3) に対しては、CDDP/オキザリプラチン+ETPの併用療法が通常使用され、奏効率は40~60%であるが、効果の持続は短期間である。

<日本におけるガイドライン等>

CDDP+ETP 療法の記載のあるガイドラインは確認できなかった。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

要望書並びに (1) で記載した以外の本邦での臨床使用実態として、以下のレトロスペクティブ解析による臨床文献報告 1 件と学会報告の 1 件の報告があった。

1) Yamazaki S, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. Lung Cancer 2005; 49(2): 217-23.¹²⁾

肺の LCNEC の 9 例に CDDP (80 mg/m², day 1) と ETP (100 mg/m², days 1-3) を併用使用。奏効率 56% (9 例中 CR 1 例、PR 4 例)。

2) 山崎一恭. 神経内分泌癌に対してエトポシド+シスプラチン (EP) 療法を施行した 15 例の臨床的検討. 日本泌尿器科学会雑誌. 2011, 372.¹³⁾

神経内分泌癌患者 15 例を対象に ETP+CDDP 療法を施行。奏効率は 53% (CR 2 例、PR 6 例) であった。PFS (中央値): 4.8 か月、OS (中央値): 679 日であった。

なお、製造販売後調査では報告はなかったが、(1) で示した文献検索結果の中で、CDDP と ETP の併用療法を用いた 1 例~数例の症例報告の文献 (学会発表を含む) で、用法用量の記載が明確で、かつ有効性又は安全性の記載がある

ものが 11 件あった。これら 11 件の概要を以下に示す。

番号	対象・用法用量	有効性	安全性
1 ¹⁴⁾	子宮頸部原発神経内分泌癌 1 例報告 CDDP 50 mg/m ² iv, d1 ETP 40 mg/m ² iv, d1,3,5 5 コース	再発徴候なし	記載なし
2 ¹⁵⁾	子宮頸部原発神経内分泌癌 3 例報告 CDDP 50 mg/m ² iv, d1 ETP 40 mg/m ² iv, d1,3,5 5 コース	症例 1 : 術後 18 か月時点再 発徴候なし 症例 2 : 明確に記載なし 症例 3 : 明確に記載なし	記載なし
3 ¹⁶⁾	神経内分泌性未分化肝癌 1 例報告 CDDP 80 mg/m ² iv, d1 ETP 100 mg/m ² iv, d1,2,3 4 コース	奏効度 : PR (WHO 基準) 奏効期間 : 7 か月以上	G3 白血球数減少、G4 好中球 数減少を認めたが、肺炎の合 併はなかった。血液毒性は一 過性で、G-CSF 使用下、化学 療法施行後 2 週間以内に消失 した。赤血球数異常は G3 で あった。 血小板異常は臨床コース中 を通して認められなかった。 G3 脱毛を 4 コース完了時点 で認めた。その他 G3 以上の 非血液毒性は認めなかった。
4 ¹⁷⁾	膀胱原発小細胞神経内分泌 癌 1 例報告 CDDP 25 mg/m ² iv, d1,2,3 ETP 100 mg/m ² iv, d1,2,3 3 コース	化学療法施行後、22 か月現在 「癌なし生存」を得ている。	記載なし
5 ¹⁸⁾	膀胱原発神経内分泌癌 1 例報告 CDDP 20 mg/body iv, d1-5 ETP 70 mg/body iv, d1-5 3 週間毎に 4 コース	3 コース開始前の CT では 77%縮小し、血清 NSE 値も 5.9 ng/ml と正常化した。しか し、4 コース終了時での CT にて 100%の腫瘍増大を認め、 血清 NSE 値も 110 ng/ml と再上昇し、死亡。	記載なし
6 ¹⁹⁾	胃神経内分泌細胞癌 1 例報告 CDDP 50 mg/body, d1 ETP 50 mg/body, d1-3 3 コース	術後補助化学療法として施行 したが、多発性肝転移をきた し、術後 6 か月で原病死。	記載なし
7 ²⁰⁾	子宮頸部神経内分泌腫瘍 1 例報告 CDDP 70 mg/m ² iv, d1 ETP 100 mg/m ² iv, d1,2,3 3 コース (5 コース予定)	術後化学療法 3 コース終了時 点で再発転移を認めていな い。	記載なし
8 ²¹⁾	肺大細胞神経内分泌癌 1 例報告 CDDP 80 mg/m ² iv, d1 ETP 100 mg/m ² iv, d1,2,3 コース数不明	奏効度 : PR	治療に関連する毒性は一般 的で受容可能であった。
9 ²²⁾	大細胞神経内分泌癌成分が 混在する肺癌肉腫 1 例報告 CDDP 80 mg/m ² iv, d1 ETP 100 mg/m ² iv, d1,2,3	術後化学療法として施行し、 術後 2 年再発なく生存中。	化学療法治療中に帯状疱疹 併発し、1 コースで終了。

	1 コース		
10 ²³⁾	肺大細胞神経内分泌癌 1 例報告 CDDP 80 mg/m ² iv, d1 ETP 100 mg/m ² iv, d1,2,3 4 コース	術後化学療法として施行し、術後 9 か月現在、CEA・NSE ともに正常範囲内であり、明らかな再発の所見は認めていない。	記載なし
11 ²⁴⁾	前立腺神経内分泌癌 1 例報告 CDDP 25 mg/m ² iv, d1,2,3 ETP 80 mg/m ² iv, d1,2,3 4 コース	奏効度: PR (3 コース終了後) 4 コース施行後の休薬期間中に再燃。	骨髄抑制

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

「神経内分泌腫瘍」に含まれる癌腫については症例報告等がほとんどであり、有効性を確認した文献は極めて少ない。NCCN ガイドラインや ESMO ガイドラインで示されている癌腫についても極一部であり、「神経内分泌腫瘍」を包括したものとはいえない。したがって「神経内分泌腫瘍」を効能・効果として承認申請することは困難であると考ええる。

< 要望用法・用量について >

要望用法・用量の「シスプラチンとして 70~90mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。」は、国内で報告された臨床試験で使用されている用法・用量 (80 mg/m² day1, 3 週間毎繰り返す) の範囲であり、また、既承認用法・用量の範囲内でもあるため、妥当である。

なお、海外の臨床試験では、CDDP として、45 mg/m² を day2 と 3 に投与する要望用法・用量と異なるものも一部で使用されていた。

< 臨床的位置づけについて >

NCCN 及び ESMO ガイドラインによれば、CDDP に ETP を併用する療法は、神経内分泌腫瘍の中でも、一部の原因不明の未分化腫瘍に対する初回化学療法として紹介されていた。しかし、推奨レベルはカテゴリー 2A であり、高くはない。また、世界的に大規模な臨床試験での検討は実施されておらず、国内外の教科書でも記載がないか、記載があっても本併用療法を紹介しているのみで、明確に推奨しているとの記載はない。さらに、両薬剤共に、欧米等 6 か国において要望適応の承認はない。したがって、そのエビデンス・レベルは高くないと考えられる。

今般、エベロリムス錠 (アフィニトール錠 5mg) ならびにオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤 (サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 30mg) が本適応で承認され、市販されたことから、今後、代替治療になる可能性も高い。

以上より、本療法の臨床的位置づけはそれほど高くないと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

神経内分泌腫瘍は、罹患数等の統計もなく、患者数は不明である。従って、臨床試験の設定は困難である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Mitry E, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *British Journal of Cancer* 1999; 81(8): 1351-5.
- 2) Deutchbein T, et al. Chemotherapy in Patients with Progressive, Undifferentiated Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Experience; *Hormone and Metabolic Research* 2011; 43: 838-43.
- 3) Zivanovic O, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 2009; 112(3):590-593.
- 4) Iyoda A, et al. Prospective Study of Adjuvant Chemotherapy for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery* 2006; 82(5): 1802-7.
- 5) Mitry E. and Rougier P. The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2001; 37(1): 47-51.
- 6) Krug LM, et al. Chapter 76: Small Cell and Neuroendocrine Tumors of the Lung. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.869.
- 7) Doherty GM. Chapter 112: Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors and the Carcinoid Syndrome. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.1513
- 8) 日本臨床腫瘍学会編. 21 肺がん. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2009. p.427-33.
- 9) NCCN ガイドライン (Neuroendocrine Tumors ver.1.2011)
- 10) NCCN ガイドライン (Small Cell Lung Cancer ver.1.2010)
- 11) K. Öberg, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.
- 12) Yamazaki S, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of

- the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; 49(2): 217-23.
- 13) 山崎一恭. 神経内分泌癌に対してエトポシド+シスプラチン (EP) 療法を施行した 15 例の臨床的検討. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2011, 372.
 - 14) 秋葉靖雄ほか. 血中セロトニン値が高値を示した子宮頸部原発神経内分泌癌の 1 例. *日本産科婦人科学会雑誌* 1996; 48(10): 897-900.
 - 15) 山下 博ほか. 子宮頸部原発神経内分泌癌の 3 例. *日産婦東京会誌* 1997; 46(2): 99-103.
 - 16) Hakasuka H, et al. Undifferentiated carcinoma of the liver with neuroendocrine features: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28(6): 401-4.
 - 17) 岩村博史ほか. 膀胱原発小細胞神経内分泌癌の 1 例. *泌尿紀要* 1999; 45: 641-4.
 - 18) 山口史朗ほか. CDDP 併用放射線療法が奏効した膀胱原発神経内分泌癌の 1 例. *泌尿紀要* 1999; 45: 489-92.
 - 19) 舟木 洋ほか. 共存腺癌部で Chromogranin A が認められた胃神経内分泌細胞癌の 1 例. *日臨外会誌* 2004; 65(2): 380-4.
 - 20) 藤田聡子ほか. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の 1 例. *日産婦東京会誌* 2004; 53(4): 497-501.
 - 21) Fujiwara Y, et al. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(7): 482-6.
 - 22) 高山裕介ほか. 多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の 1 例. *肺癌* 2010; 50: 151-6.
 - 23) 永廣 格. 画像所見と生検結果が一致しなかった肺大細胞神経内分泌癌の 1 例. *気管支学* 2010; 32(2): 138-42.
 - 24) 石井 龍ほか. EP 療法を行った前立腺神経内分泌癌の 1 例. *西日泌尿* 2011; 73: 19-23.