

(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        | 第一三共株式会社   |   |
| 要望された医薬品   | 要望番号   | II-38   |
|            | 成分名<br>(一般名)   | イリノテカン塩酸塩水和物  |
|            | 販売名  | トポテシン点滴静注 40mg<br>トポテシン点滴静注 100mg   |
|            | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(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  |
| 要望内容       | 効能・効果<br>(要望された効能・効果について記載する。)   | 食道癌   |
|            | 用法・用量<br>(要望された用法・用量について記載する。)   | A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100 mg/m <sup>2</sup> を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。<br>B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150 mg/m <sup>2</sup> を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。<br>国際用量：250 mg/m <sup>2</sup> を3週間間隔で点滴静注し、これを1クールとして、投与を繰り返す。 |
|            | 備考<br>(該当する場合はチェックする。)   | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(特記事項等)  |
| 現在の国内の開発状況 | <input type="checkbox"/> 現在開発中<br><input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      )<br><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない<br><input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし                      )<br>(特記事項等) |   |

|   |  |
|---|--|
| <p>企業としての開発の意思</p>  | <p><input type="checkbox"/>あり      <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>要望効能・効果である「切除不能転移・再発食道癌」について欧米 6 カ国ではイリノテカン製剤の効能・効果として承認されていない。イリノテカン単剤でのエビデンスは国内外ともに乏しく、NCCN ガイドライン<sup>要望-1)</sup>等でも単剤では Category 2B の位置づけである。また欧米と日本では疾患背景が大きく異なることより海外のエビデンスをそのまま日本に外挿することは十分に注意しなければならない。さらに UGT1A1 遺伝子多型の情報を基にした高用量投与時の日本人における有効性・安全性のデータも不足している。以上より既存のデータからイリノテカン単剤での有効性は期待できないため「切除不能転移・再発食道癌」を効能・効果とした開発の妥当性を説明することは困難であると考えます。</p> <p>なお、既承認薬や放射線治療による代替治療は十分可能と考える。</p>   |
| <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。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>&lt;要望書の記載内容&gt;</p> <p>進行食道がんは、極めて予後不良な疾患であるため。</p> <p>&lt;企業見解&gt;</p> <p>本疾患はがん死亡の 3.5% を占め、がん種別では日本人男性の 7 番目に多い疾患であり<sup>要望-2)</sup>、極めて予後不良な悪性腫瘍であるため、適応疾病の重篤性の判断基準ア「生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>&lt;要望書の記載内容&gt;</p> <p>ガイドラインにも記載があるため、医療上の有用性の判断基準 ウ に</p> |

該当すると考えられる。

<企業見解（医療上の有用性の判断根拠）>

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別される。

#### ①術前・術後補助化学療法

海外では、教科書及び診療ガイドライン等で、術前・術後補助化学療法は食道癌の治療体系に位置づけられていない。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）<sup>要望-3)</sup>において、術後補助化学療法としては5-FUとCDDPとの併用投与が術後再発予防に意義があると記載されている。一方、術前補助化学療法については、効果は明確ではないとの記載があるが、ガイドライン作成後に5-FUとCDDPとの併用投与の有効性を検討した国内第III相試験が学会報告されている<sup>企業-1)</sup>。なお、術前・術後補助化学療法について本薬の記載は無い。

#### ②術前化学放射線療法

海外では、外科手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法について、手術単独に比して有意に生存に寄与したとするメタ・アナリシスの結果が報告されており<sup>企業-2)</sup>、術前補助化学放射線療法が積極的に行われている。NCCNガイドライン<sup>要望-1)</sup>においても、本薬とCDDPとの併用投与はCategory 2Bとなっている。

一方、本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）<sup>要望-3)</sup>において、術前化学放射線療法については、わが国において推奨するだけの十分な根拠はないと記載されており、本薬の術前補助放射線化学療法に関する公表文献も確認されていない。

#### ③化学放射線療法

NCCNガイドライン<sup>要望-1)</sup>においても、本薬とCDDPとの併用投与はCategory 2Bとなっている。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）<sup>要望-3)</sup>において、根治的放射線療法については、5-FUとCDDPとの併用投与が標準的であると記載されているが、本薬の記載はない。また、根治を目指した化学放射線療法として、本薬を用いた公表文献も確認されていない。

#### ④再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法

|    |  |
|----|--|
|    | <p>NCCN ガイドライン<sup>要望-1)</sup>では、本薬はファーストラインで他の抗悪性腫瘍薬との併用において記載されており、またセカンドラインでは単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与が記載されているが、CDDP との併用以外はいずれも <b>Category 2B</b> となっている。本邦では食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）<sup>要望-3)</sup>において本薬の記載はない。</p> <p>以上より、欧米等 6 カ国で「切除不能転移・再発食道癌」を効能・効果として承認している国は無く、標準的療法に位置づけられているとまでは言えない。またイリノテカン単剤及び併用療法のエビデンスは国内外ともに少なく、既存のデータから有効性が期待できるとまでは言えない。したがって、医療上の有用性の区分はエ「上記の基準に該当しない」に該当すると考える。</p> |
| 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

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況<br/>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <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 |   |
|  | <p>※欧米等 6 か国において、要望内容は承認されていない。<sup>添文-1~6)</sup></p>   |   |
|  | <p>参考として、米国添付文書に記載された効能・効果、用法・用量、及び UGT1A1 遺伝子検査に係わる内容について記載した。</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>   |   |
|  | <p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>   |   |
| 米国   | 販売名（企業名）  | <p>Camptosar<sup>®</sup><br/>irinotecan hydrochloride injection<br/>(Pharmacia &amp; Upjohn Co Division of Pfizer Inc.)</p>     |
|  | 効能・効果   | <p><b>適応症及び用法</b></p> <p>本剤は、転移性結腸直腸癌患者の 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用での一次治療を適応とする。また、フルオロウラシルベースの一次治療実施後に再発又は進行した転移性結腸直腸癌患者の治療も適応と</p> |

|   |  |  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|---|--|--|--------|---|----|---|--|--|----|--|--|--|------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--------|--------|--|----|-----|-----|----|--|----|----|----|----|--|------|-----|-----|-----|---|----|---|--|--|----|---|--|--|--------------|--|--|--|-------------------------|--|--|--|---|--|--|--|--|--|------|--------|--------|--|----|-----|-----|-----|--|----|-----|-----|-----|--|--------------|-----|-----|-----|--|-------------------------|-----|-----|-----|
|   |  |  | する。    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 用法・用量                                  | <p>&lt;併用療法&gt;<br/>投与レジメン</p> <p>本剤と 5-フルオロウラシル (5-FU) 及びロイコボリン (LV) との併用</p> <p>本剤は、90 分かけて点滴静注すること (点滴溶液の調製の項を参照)。すべてのレジメンで、LV は本剤投与後、また 5-FU は LV 投与後直ちに投与する。本剤は推奨されるレジメンで使用すること。現在推奨されているレジメンを表 10 に示す。</p> <p><b>表 10：併用療法の投与レジメン及び用量変更<sup>a</sup></b></p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="4">レジメン 1<br/>ポーラス<br/>5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)</td> <td>本剤</td> <td colspan="3">125 mg/m<sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">20 mg/m<sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>5-FU</td> <td colspan="3">500 mg/m<sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本剤</td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU</td> <td>500</td> <td>400</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">レジメン 2<br/>点滴<br/>5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)</td> <td>本剤</td> <td colspan="3">180 mg/m<sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">200 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)</td> </tr> <tr> <td>5-FU<br/>ポーラス</td> <td colspan="3">400 mg/m<sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))</td> </tr> <tr> <td>5-FU<br/>点滴<sup>b</sup></td> <td colspan="3">600 mg/m<sup>2</sup> を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本剤</td> <td>180</td> <td>150</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU<br/>ポーラス</td> <td>400</td> <td>320</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU<br/>点滴<sup>b</sup></td> <td>600</td> <td>480</td> <td>360</td> </tr> </table> |        | レジメン 1<br>ポーラス<br>5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始) | 本剤 | 125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22) |  |  | LV | 20 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、8、15、22) |  |  | 5-FU | 500 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、8、15、22) |  |  | <b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b> |  |  |  |  |  | 開始用量 | 1 段階減量 | 2 段階減量 |  | 本剤 | 125 | 100 | 75 |  | LV | 20 | 20 | 20 |  | 5-FU | 500 | 400 | 300 | レジメン 2<br>点滴<br>5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始) | 本剤 | 180 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29) |  |  | LV | 200 mg/m <sup>2</sup> を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30) |  |  | 5-FU<br>ポーラス | 400 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30)) |  |  | 5-FU<br>点滴 <sup>b</sup> | 600 mg/m <sup>2</sup> を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30) |  |  | <b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b> |  |  |  |  |  | 開始用量 | 1 段階減量 | 2 段階減量 |  | 本剤 | 180 | 150 | 120 |  | LV | 200 | 200 | 200 |  | 5-FU<br>ポーラス | 400 | 320 | 240 |  | 5-FU<br>点滴 <sup>b</sup> | 600 | 480 | 360 |
| レジメン 1<br>ポーラス<br>5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始) | 本剤                                     | 125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | LV                                     | 20 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、8、15、22)   |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 5-FU                                   | 500 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、8、15、22)  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | <b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b> |  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   |  | 開始用量   | 1 段階減量 | 2 段階減量  |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 本剤                                     | 125  | 100    | 75  |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | LV                                     | 20   | 20     | 20  |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 5-FU                                   | 500  | 400    | 300   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
| レジメン 2<br>点滴<br>5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)   | 本剤                                     | 180 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | LV                                     | 200 mg/m <sup>2</sup> を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 5-FU<br>ポーラス                           | 400 mg/m <sup>2</sup> をポーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))   |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 5-FU<br>点滴 <sup>b</sup>                | 600 mg/m <sup>2</sup> を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)   |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
| <b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b>               |  |  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   |  | 開始用量   | 1 段階減量 | 2 段階減量  |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 本剤                                     | 180  | 150    | 120   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | LV                                     | 200  | 200    | 200   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 5-FU<br>ポーラス                           | 400  | 320    | 240   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   | 5-FU<br>点滴 <sup>b</sup>                | 600  | 480    | 360   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |
|   |  | <p><sup>a</sup> 毒性症状の続く患者には、2 段階減量よりさらに約 20% の減量が必要かもしれない。毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療</p>  |        |   |    |   |  |  |    |  |  |  |      |   |  |  |  |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |    |  |    |    |    |    |  |      |     |     |     |   |    |   |  |  |    |   |  |  |              |  |  |  |                         |  |  |  |   |  |  |  |  |  |      |        |        |  |    |     |     |     |  |    |     |     |     |  |              |     |     |     |  |                         |     |     |     |

を継続することができる。  
<sup>b</sup> ボーラス投与後に点滴静注を行う。

< 単剤療法 >

投与レジメン

本剤は、週 1 回投与法及び 3 週 1 回投与法のいずれにおいても 90 分かけて点滴静注すること（点滴溶液の調製の項を参照）。単剤療法のレジメンを表 12 に示す。

**表 12：本剤単独投与レジメン及び用量変更**

|                               |  |        |        |
|-------------------------------|--|--------|--------|
| <b>週 1 回投与法<sup>a</sup></b>   | 125 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22、その後 2 週間休薬) |        |        |
|                               | 開始用量及び変更後の用量 <sup>c</sup><br>(mg/m <sup>2</sup> )            |        |        |
|                               | 開始用量   | 1 段階減量 | 2 段階減量 |
|                               | 125  | 100    | 75     |
| <b>3 週 1 回投与法<sup>b</sup></b> | 350 mg/m <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (3 週に 1 回) <sup>c</sup>    |        |        |
|                               | 開始用量及び変更後の用量 <sup>c</sup><br>(mg/m <sup>2</sup> )            |        |        |
|                               | 開始用量   | 1 段階減量 | 2 段階減量 |
|                               | 350  | 300    | 250    |

<sup>a</sup> さらに、個々の患者の忍容性に応じて最大 150 mg/m<sup>2</sup> まで、あるいは 25~50 mg/m<sup>2</sup> 減量して最小 50 mg/m<sup>2</sup> まで用量変更することができる。

<sup>b</sup> さらに、個々の患者の忍容性に応じて 50 mg/m<sup>2</sup> 減量して最低 200 mg/m<sup>2</sup> まで用量変更することができる。

<sup>c</sup> 毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。

**UGT1A1 活性低下患者への投与量**

UGT1A1\*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を 1 段階以上減量することを検討する（臨床薬理及び警告の項を参照）。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に応じて以後の用量変更を検討すること。

備考

**臨床検査**

本剤の各投与前に、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板数の詳細なモニタリングの実施が推奨される。

—UGT1A1 検査

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | <p>患者の UGT1A1 の状態を判定する臨床検査が利用できる。検査により、UGT1A1 6/6、6/7、及び 7/7 遺伝子型を判定することができる（警告の項を参照）。</p> <p><b>警告</b></p> <p><b>—UGT1A1 活性低下患者</b></p> <p>UGT1A1*28 アレルをホモ接合体(UGT1A1 7/7 遺伝子型) としてもつ患者では、本剤投与開始後に好中球減少のリスクが高くなる。</p> <p>66 例の患者に本剤を単剤で投与 (350 mg/m<sup>2</sup> を 3 週に 1 回) した試験で、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者での grade 4 の好中球減少の発現率は 50%、ヘテロ接合体 (UGT1A1 6/7 遺伝子型) の患者では 12.5%であった。野生型アレルのホモ接合体 (UGT1A1 6/6 遺伝子型) の患者では、grade 4 の好中球減少は認められなかった。</p> <p>本剤 (180 mg/m<sup>2</sup>) と点滴 5-FU/LV を併用した患者での毒性発現における UGT1A1*28 多型の役割を検討した前向き試験 (n=250) で、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 4.5%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 5.3%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 1.8%であった。</p> <p>また、患者 109 例に対して本剤 (100～125 mg/m<sup>2</sup>) とボーラス 5-FU/LV を併用投与した別の試験では、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 18.2%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 11.1%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 6.8%であった。</p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を 1 段階以上減量することを検討する。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に応じて以後の用量</p> |
|--|--|--|---|

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|   |   |   | 変更を検討すること（用法・用量及び使用上の注意：臨床検査の項を参照）。  |
|   | 英国  | 販売名（企業名）  | Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion<br>(Pfizer Limited)                                    |
|   |   | 効能・効果   |  |
|   |   | 用法・用量   |  |
|   |   | 備考  |  |
|   | 独国  | 販売名（企業名）  | CAMPTO <sup>®</sup> 20 mg/ml<br>(PFIZER PHARMA GmbH)   |
|   |   | 効能・効果   |  |
|   |   | 用法・用量   |  |
|   |   | 備考  |  |
|   | 仏国  | 販売名（企業名）  | IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV)<br>(PFIZER HOLDING FRANCE)                 |
|   |   | 効能・効果   |  |
|   |   | 用法・用量   |  |
|   |   | 備考  |  |
| 加国  | 販売名（企業名）  | PrCAMPTOSAR <sup>®</sup> irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL<br>(Pfizer Canada Inc.) |  |
|   | 効能・効果   |   |  |
|   | 用法・用量   |   |  |
|   | 備考  |   |  |
| 豪国  | 販売名（企業名）  | CAMPTOSAR <sup>®</sup> injection<br>(Pfizer Australia Pty Ltd)  |  |
|   | 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<br>（欧米等6か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 | <input checked="" 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<br>※要望書にはNCCNガイドライン <sup>要望-1)</sup> が記載されていた。企業側では、NCCNガイドラインの効能・効果、備考の内容を追記し、併せてその他のガイドラインについて記載した。<br><br>〔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）   |  |
|   | 米国  | ガイドライン名   | NCCN Guidelines <sup>®</sup> Esophageal and esophagogastric junction cancers Version 2.2011 <sup>要望-1)</sup> |



|                     |                                       |   |
|---------------------|---------------------------------------|---|
| <p>的使用内容を記載する。)</p> | <p>効能・効果<br/>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <p>ここでは本剤に関連する部分のみを記載し、内容の詳細については3(4)項に記載した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Preoperative chemoradiation:<br/>Irinotecan and cisplatin (category 2B)</li> <li>■ Sequential chemotherapy and chemoradiation<br/>Irinotecan and cisplatin (category 2A)</li> <li>■ Definitive chemoradiation<br/>Irinotecan and cisplatin (category 2B)</li> <li>■ Definitive chemotherapy for metastatic or locally advanced cancer <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ First line therapy<br/>Fluoropyrimidine and irinotecan (category 2A)<br/>Docetaxel and irinotecan (category 2B)</li> <li>◆ Second Line Therapy<br/>Irinotecan and cisplatin (category 2A)<br/>Irinotecan and fluoropyrimidine (category 2B)<br/>Irinotecan and docetaxel (category 2B)<br/>Irinotecan and mitomycin (category 2B)<br/><u>Irinotecan (category 2B) *</u></li> <li>◆ Alternative regimens to be considered<br/>Mitomycin and irinotecan (category 2B)</li> </ul> </li> </ul> |
|                     | <p>用法・用量<br/>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>* <u>irinotecan 単剤の用法用量 :</u><br/> <u>250~300 mg/m<sup>2</sup> IV on Day1 cycled every 21days</u><br/> <u>180 mg/m<sup>2</sup> IV on Day1 cycles every 14 days</u><br/> <u>125 mg/m<sup>2</sup> IV on Days 1 and 8 every 21days</u></p>  |
|                     | <p>ガイドラインの根拠論文</p>                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thuss-Patience PC, et al. J Clin Oncol(Meeting Abstract). 2009; 27:4540. <small>要望-4)</small></li> <li>2. Fuchs CS, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 807-14. <small>要望-5)</small></li> <li>3. Cunningham D, et al. N Engl J Med. 2004; 351: 337-45. <small>要望-6)</small></li> </ol>   |
|                     | <p>備考</p>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ NCI-PDQ<sup>®</sup><small>企業-3)</small>及び ASCO ガイドライン<small>企業-4)</small>には記載がなかった。</li> <li>・ 米国保険償還 : Centers for Medicare &amp; Medicaid services <small>企業-5)</small>にて保険償還を企業が調査した。<br/>「Medicare は FDA 承認済みの indication と共に、以下の off-labeled indication に対する治療をカバーする。」との記載がある。</li> <li>・ Carcinoma of small intestine</li> </ul>   |

|    |                               |   |
|----|-------------------------------|---|
|    |                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Non small-cell lung carcinoma (alone or in combination for the treatment of locally advanced and/or metastatic stage IIIB or IV NSCLC)</li> <li>・ Small-cell lung carcinoma, extensive-stage small-cell lung cancer, first line treatment, in combination with cisplatin</li> <li>・ Cervical carcinoma</li> <li>・ Pancreatic carcinoma</li> <li>・ <u>Advanced esophageal carcinoma</u></li> <li>・ Metastatic gastric carcinoma</li> <li>・ Primary brain tumor</li> <li>・ Epithelial ovarian cancer of platinum-resistant or platinum-refractory patients</li> <li>・ Metastatic breast cancer, refractory</li> </ul> <p>また、Local Coverage Article の中には、上記に加え以下の適応が保険償還されているものがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Malignant glioma of brain, recurrent of progressive disease</li> <li>・ Bone cancer-Ewing's sarcoma</li> <li>・ Metastatic rhabdomyosarcoma</li> <li>・ Small cell cancer of bladder</li> </ul> |
| 英国 | ガイドライン名                       | ESMO clinical practice guidelines <small>企業<sup>6)</sup></small>  |
|    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |   |
|    | 用法・用量<br>(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                            | Esophageal cancer に記載がなかった。   |
| 独国 | ガイドライン名                       |   |
|    | 効能・効果<br>(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                            | 不明 |
|  | 仏国 | ガイドライン名                       |    |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |    |
|  |    | 用法・用量<br>(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                            | 不明 |
|  | 加国 | ガイドライン名                       |    |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |    |
|  |    | 用法・用量<br>(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                            | 不明 |
|  | 豪州 | ガイドライン名                       |    |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |    |

|  |   |    |
|--|---|----|
|  | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |    |
|  | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |    |
|  | 備考  | 不明 |

### 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) 海外における臨床試験等

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて検索した。

「esophageal cancer 又は gastroesophageal cancer」と「irinotecan」が含まれる文献のうち、臨床試験に関するものを検索。

検索式：("esophageal cancer"[All Fields] OR "gastroesophageal cancer"[All Fields]) AND ("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

検索日：2011年12月8日

検索結果：18件

検索結果は、イリノテカンが用いられた臨床試験の原著論文が16報であり、うち1報（Anticancer Res. 2007;27(4C):2845-8）<sup>企業-7)</sup>がイリノテカン単剤によるもの、15報が他剤との併用によるものであった。また、総説が1報（Anticancer Res. 2007;27(4C):2705-14）<sup>企業-8)</sup>抽出され、本総説で引用されていたイリノテカン単剤での臨床試験の原著論文1報（Int J Colorectal Dis. 2003;18:330-334）<sup>企業-9)</sup>を孫引きで引用することとした。また、要望者が引用している原著論文2報に加え、イリノテカン単剤のエビデンスとしてNCCNガイドラインで引用されている原著論文3報を含む計7報（いずれもイリノテカン単剤によるもの）を本項3. (1) に示した。上記総説1報は次項3. (2) に示した。

##### 2) 日本における臨床試験等

医中誌 Web を用いて、下記の検索語・検索式で検索した結果、日本における

イリノテカン単剤での臨床試験成績はなかった。検索された 72 件のうち、症例報告は 28 報あり、このうちイリノテカンが治療レジメンにあることが明確な文献は 23 報であった。これらの症例報告に関しては、「(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について」に記載した。

「食道がん」と「イリノテカン」が含まれる文献のうち、会議録を除く検索。  
検索式：((食道腫瘍/TH or 食道がん/AL) and (Irinotecan/TH or イリノテカン/AL)) and (PT=会議録除く)  
検索日：2011 年 12 月 26 日  
検索結果 72 件

#### <海外における臨床試験等>

1) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-14.<sup>企業-10)</sup>

#### <試験デザイン、方法>

- 試験デザイン  
多施設共同、無作為化、非盲検、第 III 相試験
- 試験期間  
2002 年 10 月～2006 年 12 月
- 目的（優越性検証、非劣性検証等）  
記載無し
- 対象患者  
転移性又は局所進行性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者
- 目標被験者数  
各群 60 名
- 治療群  
イリノテカン群又はベストサポーターティブケア（BSC）群
- 治療目的  
イリノテカン単剤での 2 次治療
- 用法・用量  
イリノテカンの初回用量を 250 mg/m<sup>2</sup> とし、3 週間ごとに繰り返す。350 mg/m<sup>2</sup> まで増量する。
- 主要評価項目  
Overall survival（OS）
- 副次評価項目  
Response rate（RR）、Time to tumor progression、Toxicity

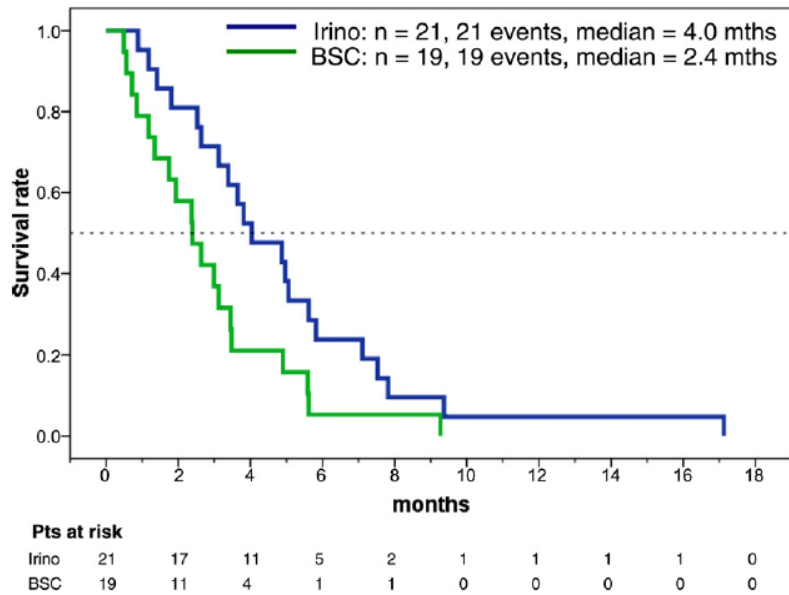
<結果>

- 解析対象被験者数  
イリノテカン群が 21 名、BSC 群が 19 名であった。
- 被験者背景  
主な被験者背景を下表に示す。

**Table 1 – Patient characteristics.**

|                                     | Arm irinotecan | Arm BSC    |
|-------------------------------------|----------------|------------|
| n                                   | 21             | 19         |
| Median age [yrs] (range)            | 58 (43–73)     | 55 (35–72) |
| Sex                                 |                |            |
| Male                                | 18 (86%)       | 11 (58%)   |
| Female                              | 3 (14%)        | 8 (42%)    |
| Localisation                        |                |            |
| GE-junction                         | 9 (43%)        | 8 (42%)    |
| Gastric body                        | 12 (57%)       | 11 (58%)   |
| Stage                               |                |            |
| Locally advanced                    | 0 (0%)         | 0 (0%)     |
| Metastatic                          | 21 (100%)      | 19 (100%)  |
| ECOG PS                             |                |            |
| 0 and 1                             | 17 (81%)       | 14 (74%)   |
| 2                                   | 4 (19%)        | 5 (26%)    |
| Prior therapy                       |                |            |
| Gastric operation (curative intent) | 6 (29%)        | 6 (32%)    |
| Adjuvant chemotherapy               | 2 (10%)        | 0 (0%)     |
| Adjuvant chemoradiotherapy          | 1 (5%)         | 1 (5%)     |

- 用法・用量  
37%の患者でイリノテカンを 350 mg/m<sup>2</sup>まで増量した。
- 主要評価項目  
OS : Kaplan-Meier 曲線を下図に示す。ハザード比 (95%Confidence Interval [CI]) は 0.48 (0.25, 0.92)、Logrank 検定の p 値が 0.023 (両側) でイリノテカンに有利であり、生存期間中央値 (95%CI) はイリノテカン群が 4.0 カ月 (3.6, 7.5)、BSC 群が 2.4 カ月 (1.7, 4.9) であった。



• 副次評価項目

RR：抗腫瘍効果は、イリノテカン群で stable disease (SD) 53%、progressive disease (PD) 47%であり、RRは0%であった。

Time to tumor progression：イリノテカン群の Progression free survival の中央値 (95%CI) は 2.5 ヶ月 (1.6, 3.9) であった。

Toxicity (Grade 3 又は 4)：イリノテカン群では下痢が最も多く (26%)、治験薬と関連した死亡は認められなかった (下表)。

**Table 2 – Toxicity (grade 3/4) in Arm A: Irinotecan.**

|                      | CTC grade 3 | CTC grade 4 |
|----------------------|-------------|-------------|
| Evaluable pts n = 19 |             |             |
| Nausea               | 1 (5%)      | –           |
| Vomiting             | 1 (5%)      | –           |
| Diarrhoea            | 5 (26%)     | –           |
| Neutropenic fever    | 2 (11%)     | 1 (5%)      |
| Leucocytopenia       | 3 (16%)     | 1 (5%)      |
| Thrombocytopenia     | –           | –           |
| Haemoglobin          | 2 (11%)     | –           |

[企業からの補足説明] 副次評価項目については、BSC 群に関する記載なし。

2) Thus-Patience PC, Kretzschmar A, Deist T, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27(15S):4540.<sup>要望-4)</sup> (NCCN ガイドラインの PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY の引用文献番号 65)

上記 Thuss-Patience PC らの文献 (Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-14) <sup>企業-10)</sup> の報告前に、2009 年の ASCO Annual Meeting で発表された学会要旨である。詳細は省略する。

3) Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A Phase II Trial of Irinotecan in Patients with Previously Untreated Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. Dig Dis Sci. 2005;50:2218-23. <sup>要望-7)</sup>

<試験デザイン、方法>

- 試験デザイン  
多施設共同、第 II 相試験
- 試験期間  
1997 年 12 月～2000 年 8 月
- 対象患者  
未治療の切除不能局所進行性又は転移性食道癌及び胃腺癌患者
- 治療目的  
イリノテカン単剤での 1 次治療
- 用法・用量  
イリノテカン 125 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与し、2 週間休薬する。  
これを 1 クールとして繰り返す。増量なし。
- 評価項目  
RR、Survival (PFS、OS)、Toxicity

<結果>

- 解析対象患者数  
43 名
- 被験者背景  
主な被験者背景を下表に示す。食道癌 (食道癌及び胃食道接合部癌) は 18 名、胃癌は 25 名であった。



TABLE 1A. PATIENT DEMOGRAPHICS

| <i>Characteristic</i>          |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| Total number of patients       | 43                       |
| Males                          | 32 (74%)                 |
| Females                        | 11 (26%)                 |
| Age                            |                          |
| Median (range)                 | 60 (22–81)               |
| ECOG performance status        |                          |
| 0/1/2                          | 24 (56%)/17 (40%)/2 (5%) |
| Histology                      |                          |
| Well differentiated            | 2 (5%)                   |
| Moderately/well differentiated | 14 (33%)                 |
| Poorly differentiated          | 25 (58%)                 |
| Undifferentiated               | 1 (2%)                   |
| Unknown                        | 1 (2%)                   |
| Location                       |                          |
| Distal 1/3 of esophagus        | 14 (33%)                 |
| Gastroesophageal junction      | 4 (9%)                   |
| Proximal 1/2 of stomach        | 11 (26%)                 |
| Distal 1/2 stomach             | 11 (26%)                 |
| Diffuse stomach                | 3 (7%)                   |

• 評価項目

**RR** : RR は被験者全体で 14% (6/43 名) であり、食道癌では 22% (4/18 名)、胃癌では 8% (2/25 名) であった。

**Survival**: 被験者全体の PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線を下図に示す。患者全体で、PFS 及び OS の中央値 (95%CI) はそれぞれ 2.6 カ月 (1.4, 2.8) 及び 6.4 カ月 (4.6, 8.2) であった。このうち、食道癌では、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 1.4 カ月及び 5.7 カ月であった。また、胃癌では、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 2.7 カ月及び 7.4 カ月であった。

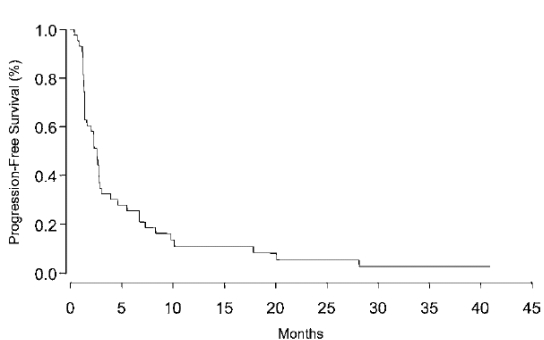


Fig 1. Progression-free survival among all 43 patients.

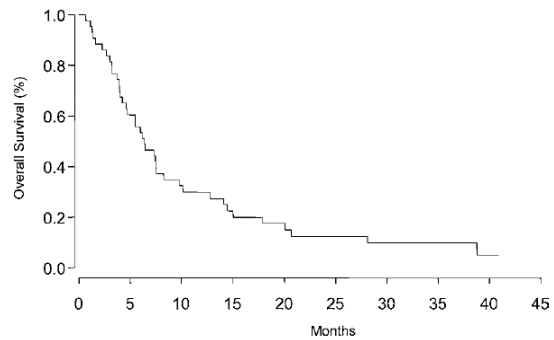


Fig 2. Overall survival among all 43 patients.

**Toxicity** : 被験者全体の Grade 別の toxicity を下表に示す。18 名 (42%) の被験者で副作用によりイリノテカンを減量した。10 名 (23%) の被験者で Grade 3 又は 4 の好中球減少症が認められ、このうち 2 名が発熱性好中球減少症で入院した。Grade 3 又は 4 の遅発性下痢は 13 名 (30%) に認められた。1 名に Grade 3 の血小板減少症、8 名 (19%) に Grade 3

の悪心、6名（14%）に Grade 3 又は 4 の嘔吐が認められた、死亡が 4 名認められ、このうち 3 名が治療に関連するものと判定された。2 名は重度の下痢、好中球減少症、及び脱水の併発によるもので、1 名は下痢及び脱水発現後治療されなかったことによるものであった。

TABLE 2. MAXIMUM TOXICITY GRADE FOR EACH TOXICITY PER PATIENT

| Toxicity                | Number (%) |           |           |          |
|-------------------------|------------|-----------|-----------|----------|
|                         | Grade I    | Grade II  | Grade III | Grade IV |
| <b>Hematologic</b>      |            |           |           |          |
| Leukopenia              | 10 (23.3)  | 6 (14.0)  | 7 (16.3)  | 3 (7.0)  |
| Neutropenia             | 3 (7.0)    | 10 (23.3) | 3 (7.0)   | 7 (16.3) |
| Infection               | 0          | 1 (2.3)   | 4 (4.7)   | 0        |
| Hematocrit              | 17 (39.5)  | 16 (37.2) | 3 (7.0)   | 0        |
| Platelets               | 3 (7.0)    | 1 (2.3)   | 1 (2.3)   | 0        |
| <b>Gastrointestinal</b> |            |           |           |          |
| Nausea                  | 19 (44.2)  | 11 (25.6) | 8 (19.0)  |          |
| Vomiting                | 11 (25.6)  | 6 (14.0)  | 3 (7.0)   | 3 (7.0)  |
| Early diarrhea          | 3 (7.0)    | 1 (2.3)   | 2 (4.7)   | 2 (4.7)  |
| Late diarrhea           | 9 (20.9)   | 7 (16.3)  | 6 (14.0)  | 7 (16.3) |
| Anorexia                | 15 (34.9)  | 9 (20.9)  | 1 (2.3)   | 1 (2.3)  |
| Fatigue                 | 11 (25.6)  | 12 (27.9) | 5 (11.6)  | 1 (2.3)  |
| Alopecia                | 5 (11.6)   | 3 (7.0)   |           |          |

4) Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, et al. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2845-8. 企業-7)

<試験デザイン、方法>

- 試験デザイン
  - 単一施設、第 II 相試験
- 試験期間
  - 2001 年 5 月～2004 年 1 月
- 対象患者
  - 転移性又は局所進行性の食道癌（腺癌又は扁平上皮癌）
- 目標被験者数
  - 25 名
- 治療目的
  - イリノテカン単剤での 2 次治療
- 用法・用量
  - イリノテカン 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 3 回（day 1, 8, 15）投与し、4 週間ごとに繰り返す。前サイクルで Grade 3 又は 4 の toxicity が発現しなければ 20 mg/m<sup>2</sup> ずつ 140 mg/m<sup>2</sup> まで増量する。前サイクルで Grade 3 又は 4 の toxicity が発現した場合は 20 mg/m<sup>2</sup> ずつ 80 mg/m<sup>2</sup> まで減量する。
- 主要評価項目

RR (Duration of response も評価)

- 副次評価項目

Safety

<結果>

- 解析対象被験者数

14名

- 被験者背景

主な被験者背景は以下のとおりであった。

- 性別：男性 13 名、女性 1 名
- 年齢：57 歳（中央値）
- WHO PS：PS 0 が 5 名、PS 1 が 9 名
- 原発巣の組織型：腺癌 7 名、扁平上皮癌 7 名
- 転移の有無：全被験者で転移あり

- 用法・用量

6名の被験者でイリノテカンを 120 mg/m<sup>2</sup>まで増量した。また、toxicity による用量調整は 3名で行われた。

- 主要評価項目

RR：抗腫瘍効果は評価可能な 13名の被験者のうち、PR 2名、SD 3名、PD 8名であり、RR は 15%であった。

Duration of response：PFS の中央値（95%CI）は 2 ヶ月（1.8, 2.2）であった。OS の中央値（95%CI）は 5 ヶ月（1.5, 8.5）であった。

- 副次評価項目

Toxicity：主な副作用を下表に示す。比較的良好に見られた血液系の副作用は貧血であったが、Grade 3 は 1名のみであった。非血液系の副作用として、Grade 3 の下痢が 3名、Grade 3 の発熱が 1名、Grade 4 の高カルシウム血症が 1名に認められた。

Table I. *Treatment-related toxicity (n=14 pts).*

| Definition of toxicity | No. of patients |           |          |
|------------------------|-----------------|-----------|----------|
|                        | Grade I/II      | Grade III | Grade IV |
| Anemia                 | 3               | 1         | 0        |
| Leukocytopenia         | 3               | 0         | 0        |
| Infection              | 1               | 0         | 0        |
| Diarrhoea              | 5               | 3         | 0        |
| Constipation           | 2               | 0         | 0        |
| Nausea                 | 4               | 0         | 0        |
| Vomiting               | 2               | 0         | 0        |
| Fatigue                | 4               | 0         | 0        |
| Fever                  | 1               | 1         | 0        |
| Pain                   | 6               | 0         | 0        |
| Anorexia               | 4               | 0         | 0        |
| Dizziness              | 2               | 0         | 0        |
| Paresthesia            | 1               | 0         | 0        |
| Cough                  | 3               | 0         | 0        |
| Dyspnea                | 1               | 0         | 0        |
| Hypercalcaemia         | 0               | 0         | 1        |

5) Mühr-Wilkenshoff F, Hinkelbein W, Ohnesorge I, et al. A pilot study of irinotecan (CPT-11) as single-agent therapy in patients with locally advanced or metastatic esophageal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:330-4.<sup>企業-9)</sup> (Grünberger et al. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2705-14 の参考文献<sup>企業-8)</sup>から引用)

<試験デザイン、方法>

- 試験デザイン
  - 単一施設、第 II 相試験
- 試験期間
  - 1999 年～2000 年
- 対象患者
  - 切除不能又は転移性の食道癌（扁平上皮癌又は腺癌）
- 治療目的
  - イリノテカン単剤での治療効果（1 次 2 次治療を問わず）
- 用法・用量
  - イリノテカン 125 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与し、2 週間休薬する。これを 1 クールとして繰り返す。WHO Grade 3 又は 4 の toxicity が発現した場合は Grade 2 以下になるまで治療を延期、その後 2 回目の severe toxicity が出たら、80 mg/m<sup>2</sup> まで減量する。
- 評価項目
  - RR（Duration of response も評価）、Safety

<結果>

- 解析対象被験者数

13名

- 被験者背景

主な被験者背景は以下のとおりであった。

**Table 1 Patient characteristics (SCC squamous cell cancer, AC adenocarcinoma of the esophagus)**

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| Sex: M/F                   | 12/1         |
| Age, mean (range; years)   | 58.3 (48–72) |
| Histology: SCC/AC          | 10/3         |
| UICC stage: III/IV         | 5/8          |
| Pretreatment               |              |
| No                         | 5            |
| Surgery                    | 2            |
| Radio-chemotherapy         | 2            |
| Radiotherapy               | 3            |
| Intraluminal brachytherapy | 1            |

- 用法・用量

5名の被験者でイリノテカンを100 mg/m<sup>2</sup> (4名) 又は80 mg/m<sup>2</sup> (1名) まで減量した。

- 評価項目

RR：抗腫瘍効果は評価可能な9名の被験者のうち、PR 2名、SD 2名であり、RRは22.2%であった。

Duration of response：Mean time to progressは16.3週、Mean survivalは28.2週であった。

Toxicity：主な副作用を下表に示す。血液系の副作用として、好中球減少症が5件、貧血が1件発現した。Grade 3又は4の遅発性下痢が6件発現した。悪心・嘔吐が1件であった。全頭脱毛症が1名に発現した。治療関連死は認められなかった。〔企業からの補足説明〕副作用の発現数は被験者数ではなく件数（1回の投与後に複数発現した同じ副作用は1件とカウント）で示されている。脱毛症のみ患者数で記載されている（Gradeに関しては不明）。

**Table 2 Treatment-related toxicity (grade 3 or 4, WHO)**

|                       | 3              |     | 4 |                |
|-----------------------|----------------|-----|---|----------------|
|                       | n <sup>a</sup> | %   | n | % <sup>b</sup> |
| Neutropenia           | 4              | 3.9 | 1 | 1.0            |
| Anemia                | 1              | 1.0 | 0 | 0              |
| Thrombocytopenia      | 0              | 0   | 0 | 0              |
| Diarrhea (late onset) | 4              | 3.9 | 2 | 1.9            |
| Nausea/vomiting       | 1              | 1.0 | 0 | 0              |

<sup>a</sup>Number of administrations followed by the given particular toxicity

<sup>b</sup>Number of administrations followed by the given particular toxicity as a percentage of all administrations (n=103)

6) Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III Comparison of Two Irinotecan

Dosing Regimens in Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2003;21(5):807-14.<sup>要望-5)</sup> (NCCN ガイドラインの PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY の引用文献番号 66)

〔企業からの補足説明〕本文献は、NCCN ガイドラインで、食道癌に対するイリノテカン単剤のエビデンスとして引用されているが、対象患者が転移性大腸癌患者であることから、食道癌治療の文献としては検討対象外とした。

7) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2004;351(4):337-45.<sup>要望-6)</sup> (NCCN ガイドラインの PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY の引用文献番号 67)

〔企業からの補足説明〕本文献は、NCCN ガイドラインで、食道癌に対するイリノテカン単剤のエビデンスとして引用されているが、対象患者が転移性大腸癌患者であること及びイリノテカン単剤を評価する試験ではない（セツキシマブとの併用）ことから、食道癌治療の文献としては検討対象外とした。

<日本における臨床試験等>

1) 上記に記載のとおり、日本における臨床試験成績はなかった。

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

1) Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, et al. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. Anticancer Res. 2007;27(4C):2705-14.<sup>企業-8)</sup>

再発又は転移性食道癌に対する緩和化学療法の総説である。イリノテカンは胃癌及び食道癌を含む消化器癌で有望な薬剤として紹介されている。なお、食道癌患者を対象としたパイロット試験での成績（9名中2名にPR）が記載されている。本文献の詳細は上記に示した（Mühr-Wilkenshoff F et al. Int J Colorectal Dis. 2003;18:330-4）<sup>企業-9)</sup>。

## (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>

要望書では、1)の教科書名のみが記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition. 2011<sup>要望-8)</sup>  
Chapter 79 – Cancer of the Esophagus

●転移・再発の食道癌の治療法 P917-21

単剤：イリノテカン単剤を用いた、胃癌及び食道接合部における腺癌を対象とした2つの第II相試験における奏効率は15%であった。

併用： Table 79.11 Selected combination chemotherapy regimens for recurrent and metastatic carcinoma of the esophagus

① 腺癌及び扁平上皮癌患者に対するイリノテカン+シスプラチンの併用療法（奏効率 % of CR+PR：51～57%）

② ドセタキセル+イリノテカンの併用療法（奏効率 13～26%）

タキサン系とイリノテカンとの併用療法は第II相試験で奏効率は示されたが、レジメンに伴う血液毒性及び下痢を考慮すると、シスプラチンを含む併用療法を上回る利点を提供するものではない。

イリノテカン及びオキサリプラチンの両薬剤は、5-FUとの併用療法が進行食道癌の治療法として欧州の医療機関において汎用されている。

パクリタキセル又はイリノテカンを含む併用レジメンは従来のレジメンと同等の奏効率を示すと考えられるが、奏効期間は依然として短い。さらに幾つかの第II相試験では強い毒性が確認されている。

<日本における教科書等>

要望書では、2)の教科書名のみが記載されていた。以下、企業側で内容及び他の教科書の情報を追記した。

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために、日本腫瘍学会 編、南江堂；2007 企業-11)

P401 再発または遠隔転移を有する食道がん

手術や化学放射線療法が適応とならない遠隔転移例および術後再発例に対しては、全身化学療法が行われる。しかし、食道癌を対象とした全身化学療法の比較試験は国内外でほとんど存在せず、確立した標準治療はない。一般臨床において、欧米や本邦ではFP療法（5-FU+シスプラチン）が広く行われている。食道癌に有望なその他の薬剤としてタキサン系抗がん剤が挙げられ、タキソテールは本邦における食道扁平上皮癌に対する第II相試験で20%の奏効率が得られており、特に2nd lineとしての有用性が期待できる。その他海外では、イリノテカン、ビノレルビン、ゲムシタビンなどが有望な薬剤として報告されている。

2) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 他. 編. 南山堂; 2009 要望-2)

5章 食道がん

化学療法

食道がんに対する化学療法では、単剤での生存期間延長のエビデンスはないが、奏効例が得られることから症状緩和効果はあるかもしれない。現在、最も

汎用されている薬剤はフルオロウラシルとシスプラチンであるが、フルオロウラシル単剤での報告は少なく、ECOGからの報告(フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup>, day1~5)では26例中わずかに4例(15%)の奏功であった。また、食道がんにおいてはフルオロウラシルにロイコボリンを併用しても生存期間が延長するとの報告はない。一方、シスプラチン単剤では、シスプラチン 100 mg/m<sup>2</sup>, day1, q3w のスケジュールで投与され、奏効率 19% (11/39) と報告された。近年では、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ビノレルビン、ゲフィニチブなどの成績が報告されており、パクリタキセルは 250 mg/m<sup>2</sup>, 24h, q3w または、80 mg/m<sup>2</sup>, 毎週投与のスケジュールで 4.5~32%の奏効率が報告されている。一方、ドセタキセル単剤は 17~20%の奏効率が報告されている。また、分子標的薬剤ゲフィニチブ (500 mg 連日投与) の第 II 相試験の結果、2.8% (1/36) で奏功が、28% (10/36) で 8 週以上の SD が得られたと報告された。今後、期待される薬剤の 1 つである。

日米欧を問わず、化学療法の標準治療はフルオロウラシル+シスプラチン療法と考えられ、さらにフルオロウラシル+シスプラチン療法にロイコボリンやインターフェロンを追加した治療成績も報告されているが、いずれも従来のフルオロウラシル+シスプラチン療法に上回るという根拠には乏しい。

一方、二次治療として weekly paclitaxel 療法 (100 mg/m<sup>2</sup>, 6 投 1 休) の治験が行われ、現在追跡中であるが、今後の結果が待たれる。また、一次治療の標準治療であるフルオロウラシル+シスプラチン療法にドセタキセルを加えた DCF 療法が現在、JCOG で計画中である。

3) がん診療レジデントマニュアル. 第 5 版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010 <sup>企業-12)</sup>  
イリノテカンに関する記載はなかった。

#### (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>

要望書では、1) のガイドライン名のみが記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン <sup>要望-1)</sup>

-National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. Version 2.2011

食道癌に対する化学療法として、本薬については、以下の内容が推奨されている。

術前化学放射線療法に使用される化学療法

- パクリタキセル+カルボプラチン (category 1)
- シスプラチン+フルオロピリミジン (category 1)



- オキサリプラチン+フッ化ピリミジン系薬剤 (category 2A)
- パクリタキセル+シスプラチン (category 2A)
- カルボプラチン+5-FU (category 2B)
- イリノテカン+シスプラチン (category 2B)
- ドセタキセルあるいはパクリタキセル+フッ化ピリミジン系薬剤 (category 2B)
- オキサリプラチン+ドセタキセル+カペシタビン (category 2B)

シーケンシャル化学療法+化学療法に使用される化学療法

- イリノテカン+シスプラチン (category 2A)
- パクリタキセル+シスプラチン (category 2A)
- ドセタキセル+シスプラチン (category 2A)
- 5-FU+シスプラチン ; 5-FU+パクリタキセル (category 2A)

根治治療を目的とした化学放射線療法に使用される化学療法

- シスプラチン+フッ化ピリミジン系薬剤 (category 1)
- オキサリプラチン+フッ化ピリミジン系薬剤 (category 2A)
- パクリタキセルあるいはドセタキセル+シスプラチン (category 2A)
- パクリタキセル+カルボプラチン (category 2B)
- イリノテカン+シスプラチン (category 2B)
- ドセタキセルあるいはパクリタキセル+フッ化ピリミジン系薬剤 (category 2B)
- オキサリプラチン+ドセタキセル+カペシタビン (category 2B)

転移性又は局所進行食道癌に対する化学療法

一次治療

2剤併用あるいは単剤治療が好ましい。3剤併用は温存すべきである。

- HER2-neu 過剰発現の腺癌に対するトラスツマブ+化学療法(category 1,2B)
- DCF (ドセタキセル、シスプラチン、5-FU) (category 1)
- DCF 改良法 (category 2A)
- ECF (category 1)
- ECF改良法 (category 1)
- フッ化ピリミジン系薬剤+シスプラチン (category 1)
- フッ化ピリミジン系薬剤+オキサリプラチン (category 2A)
- フッ化ピリミジン系薬剤+イリノテカン (category 2A)
- パクリタキセル+シスプラチンあるいはカルボプラチン (category 2A)
- ドセタキセル+シスプラチン (category 2A)
- ドセタキセル+イリノテカン (category 2B)
- フッ化ピリミジン系薬剤 (category 2A)

- ドセタキセルあるいはパクリタキセル (category 2A)

## 二次治療

前治療及びPS (Performance Status)の状況に依存する。

- HER2-neu 過剰発現の腺癌に対するトラスズマブ+化学療法(category 1,2B)
- イリノテカン+シスプラチン (category 2A)
- イリノテカン+フッ化ピリミジン系薬剤 (category 2B)
- イリノテカン+ドセタキセル (category 2B)
- イリノテカン+マイトマイシン (category 2B)
- ドセタキセル又はパクリタキセル (category 2B)
- イリノテカン (category 2B) \*

代替レジメン (すべてcategory 2B)

- ゲムシタビン+5-FU+ロイコボリン
- リポソームドキシソルビシン+シスプラチン+5-FU
- マイトマイシン+イリノテカン
- マイトマイシン+シスプラチン+5-FU
- マイトマイシン+5-FU
- エトポシド
- エルロチニブセツキシマブ

\* 本薬単剤での用法用量：

250～300 mg/m<sup>2</sup> IV on Day1 cycled every 21days

180 mg/m<sup>2</sup> IV on Day1 cycles every 14 days

125 mg/m<sup>2</sup> IV on Days 1 and 8 every 21days

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン<sup>企業-4)</sup>  
食道癌に対する診療ガイドラインはない。

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン<sup>企業-6)</sup>  
— Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5):46-49,2010  
本薬について記載はない。

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ<sup>®</sup>)<sup>企業-3)</sup>  
— Esophageal cancer Treatment(PDQ).Health professional Version.  
(Last Modified:07/18/2011)  
本薬について記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

要望書では、1) のガイドライン名のみが記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版 日本食道学会 金原出版<sup>要望-3)</sup>

## VII. 化学療法

### 要約

食道癌治療における化学療法は、主に術前術後の補助化学療法や放射線との併用による化学放射線療法など、手術や放射線などの併用で使用される。食道癌の化学療法単独での適応は遠隔転移を有する症例 (M1b) や術後の遠隔再発例に限られる。現在では5-FU+シスプラチンがもっとも汎用されているが、生存期間延長のエビデンスは明確ではなく、姑息的な治療としての位置づけとされている。

### 単剤で有効性が示されている薬剤

食道癌に対する化学療法は5-FU、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ビンデシン、アドリアマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ネダプラチン、イリノテカン、ゲムシタビンなど多数の薬剤でその有効性は認められているが、単剤での奏効率は15~30%程度と低くCR例も稀であり、単剤での生存延長は認められていない。現在最も汎用されている薬剤は5-FUとシスプラチンの2剤であるが、この2剤はそれぞれ単剤での効果とともに併用の際の相乗効果や放射線の増感作用なども認められることが基礎的検討で証明され、かつ臨床での併用療法の良好な成績が多数報告されていることが汎用されている要因である。なお、わが国では現時点(2006年10月)でパクリタキセル、ビノレルビン、イリノテカン、ゲムシタビンの食道癌に対する保険適用は認められていない。

### 併用療法での治療効果

シスプラチンの臨床導入以来本剤を中心とした種々の併用療法が展開されてきたが、現在最も汎用されているのは5-FU+シスプラチンの2剤併用である。本併用療法は単独で行われる場合海外では通常5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>/日、4~5日間持続静注とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>/1日目の投与方法で行われることが多いが、わが国で行われた第II相試験では5-FU 700mg/m<sup>2</sup>/日、5日間持続静注とシスプラチン 70mg/m<sup>2</sup>/1日目の投与で奏効率36%と報告されている。本併用療法と無治療 (best supportive care) との比較試験は海外から一編報告があるが、明らかな生存延長は証明されていない。しかし、対象例の多くは治癒切除後の症例での術後補助化学療法としての意味合いが強く、遠隔転移症例はごくわずかであることから、本併用療法の生存への効果は不明である。また、近年海外ではパクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタビンなど、国内ではネダプラチンなどを用いた併用療法も試みられているが、まだ大規模な第III相試験の報告はなく、標準的治療に位置付けされている5-FU+シスプラチンを上回るメリッ

トは未だ証明されていない。現時点でわが国では、初回治療としては5-FU＋シスプラチンを行い、二次治療としてドセタキセルを行う場合が多い。いずれにしても上記の併用療法を含めた化学療法単独ではその効果には限界があり、化学療法単独の適応は切除不能の転移を有する症例に限られる。

(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

3. (1) 項に検索結果を示した国内症例報告の概要を以下に記載する。検索された症例報告は28報あり、このうちイリノテカンが治療レジメンにあることが明確な文献は23報であった。医中誌 Web の要旨から、治療経過の中で、イリノテカンが単剤で使用されたことが把握できた文献は5報(5例)であった(1報は、イリノテカン＋シスプラチン併用後、イリノテカン単剤投与)。一方、併用投与が行われた文献は、イリノテカン＋シスプラチン併用が17報(28例)、イリノテカン＋エトポシド併用及びイリノテカン＋TS-1併用がそれぞれ1報(1例)であった。以上より、食道癌の治療にイリノテカンを用いる場合は、多くの場合シスプラチンとの併用が行われていることが分かった。

以下に、イリノテカン単剤使用例の文献情報(要旨)を記載する。

1) Yamamoto.M, Kamiya.K, Tanaka.T, et al. Long-surviving case of advanced esophageal small cell carcinoma with a multidisciplinary treatment approach (集学的治療による進行食道小細胞癌の長期生存例)

Esophagus (1612-9059) 5巻2号 Page99-103 (2008.06) 企業-13)

Abstract: 症例は嚥下障害と胸焼けを来たして受診した64歳の男性で、上部胃腸内視鏡検査により下部食道に不規則な2型腫瘍を認め、その生検試料の組織学的検査で未分化、小細胞型であることを確認した。部分食道切除術を施行したが、初回手術の8ヵ月後にリンパ節転移を認めたため、CPT-11の隔週投与を開始した。初回手術の13ヵ月後に口腔咽頭転位が認められたため、それに対して45Gy総量の放射線療法を施行したが、その1ヵ月後の腹部CTスキャンでは、多重肝転移と左副腎転位を認めた。患者には更に12ヵ月間CPT-11療法を施行したが、最初の診断から30ヵ月後に死亡した。本症例から、個々の再発病巣を種々の治療手段で制御することにより、長期間の生存が可能になることが示唆された。

2) 藤田映輝、今西暁、藤井知紀、他 食道小細胞癌の1例. Progress of Digestive Endoscopy71巻2号 Page58-9,3 (2007.11) 企業-14)

Abstract: 症例は77歳、男性。平成18年3月28日食道癌疑われ、入院となる。上部消化管内視鏡検査で中部食道から胃噴門部にかけて隆起性病変あり、病理はSmall Cell Carcinoma。CTにて多発肝転移あり、食道小細胞癌Stage IV bの診断

で、CBDCA+VP-16 4クール、CPT-11 6クール、塩酸アムルビシン3クール、PTX+CBDCA 3クール、塩酸ノギテカン1クール施行し、平成19年6月現在外来経過観察中である。

3) 後藤利博、渡部宏嗣、川上高幸、他. イリノテカンとシスプラチンの併用化学療法が著効した進行食道小細胞癌の1例. 日本消化器病学会雑誌104巻8号 Page1204-11(2007.08) 企業-15)

Abstract : 症例は63歳男性。胸痛、食欲不振を主訴に来院。上部消化管内視鏡検査で中部食道に3/4周性の3型病変を認め、病理組織学的に小細胞癌と診断した。リンパ節、肝転移を認め、イリノテカンとシスプラチンの併用およびイリノテカン単剤投与を行い、腫瘍は完全に消失した。食道小細胞癌はまれであり有効な化学療法も確立されていないが、本症例からはイリノテカンとシスプラチンの併用療法が有効である可能性が示唆された。

4) Matsuoka.M, Boku N, Yoshino.T, et al. Small cell carcinoma of the esophagus responding to fourth-line chemotherapy with weekly paclitaxel (Fourth-line化学療法としてパクリタキセル毎週投与を受けた食道の小細胞癌) . Int J Clin Oncol10巻6号 Page429-32 (2005.12) 企業-16)

Abstract : 65歳男。食道癌と診断され、最初に2コースの5-FU+シスプラチン化学療法と放射線療法の併用を行なった。これにより完全寛解が得られたが、2コースの化学療法終了2ヵ月後に多発肝転移とリンパ節転移を認めた。イリノテカンによるsecond-line化学療法を施行したが腫瘍は進行し、ゲムシタビンによるthird-line化学療法中に脳転移を生じた。全脳照射後に症状は改善され、パクリタキセルを用いたfourth-line化学療法を施行した。1コース終了1ヵ月後にCT検査を行い、肝転移の著明な改善を認めた。肺の小細胞癌に対する治療戦略は食道の腫瘍にも適用できると考えられた。

5) 西連寺隆之、藤井祐三、江里口正純。CPT-11が有効であった食道小細胞癌の1例. 癌と化学療法28巻9号 P.1283-6 (2001.09) 企業-17)

Abstract : 64歳男。嚥下困難を主訴とし、食道小細胞癌と診断された。腫瘍は大動脈浸潤を伴っており、その後気管腺扁平上皮癌の併存が認められ、切除不能と判断された。cisplatin(CDDP)2コースの化学療法を行ったが抗腫瘍効果は認められず、irinotecan(CPT-11)を用いたところ、腫瘍は8コースで縮小率64%、奏効度partial response(PR)を示した。13コースを終了し経口摂取は100%可能となり、その後も奏効度PRを維持していた。初回治療から1年10ヵ月後に脳転移で死亡したが、死亡直前まで経口摂取は保たれていた。CPT-11が食道小細胞癌に対してQOLの向上に有効な治療の一つになると考えられた。

(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>

要望書には「切除不能転移・再発食道癌」と記載されている。

#### (企業の意見)

国内ガイドライン<sup>要望-3)</sup>及び国内の教科書<sup>企業-11,要望-2)</sup>では、遠隔転移例や手術後再発食道癌に対する治療は、全身化学療法としてFP療法が標準的であり、二次治療にはドセタキセルが用いられている、と記載されており、本剤の使用に関して、海外の報告はあるものの積極的に推奨する記載は認められなかった。海外ではNCCNガイドライン<sup>要望-1)</sup>において、イリノテカン単剤治療はCategory 2Bとして位置づけられているが、その根拠論文<sup>要望-4,5,6)</sup>は、胃癌及び胃食道接合部癌(用法・用量は250-350 mg/m<sup>2</sup>)又は大腸癌を対象とする試験に関するものであり、食道癌を対象とする試験に関するものではなかった。シスプラチンや5-FUと本剤の併用療法については、Category 2Aに位置づけられているが、要望書には臨床的位置づけとして、「プラチナ系・フッ化ピリミジン系に耐容性がない症例や、初発時治療で使用されている症例に対して治療選択肢の一つとなる」とされている。

海外では、食道癌を対象とするイリノテカン単剤療法の小規模臨床試験(第II相試験2報、パイロット試験1報)<sup>要望-7,企業-7,8)</sup>において、奏効率15~22%であったとする報告があるが、国内での臨床試験成績は得られていない。また、食道癌は欧米と日本では疾患背景が全く異なり、欧米では腺癌が近年急増しているが、日本では扁平上皮癌が9割を占め、好発部位・術式も異なる、海外のエビデンスをそのまま日本に外挿することは十分注意しなければならない、とされている<sup>企業-12, 18)</sup>。

以上を踏まえると、切除不能進行・再発食道癌に対するイリノテカン単剤療法について、海外でのエビデンスが十分に蓄積されているとは言い難く、国内でも臨床試験成績は存在せず、使用実態についての情報も十分ではない。既存のデータから、有効性が期待できるとまでは言えないことから、本剤について「切除不能転移・再発食道癌」を効能・効果としてイリノテカン単剤での開発を行う意義は高くないと考えられる。

#### <要望用法・用量について>

要望書では、以下のように記載されている。

「本邦での承認されている用法・用量は、

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

であるが、国際的標準投与量は、250 mg/m<sup>2</sup> every 3weeks となっている。日本人には UGT1A1 遺伝子多型が海外よりも多く、UGT1A1 遺伝子多型を有する患者は、副作用が強く出現することがわかっていたため、日本人に対して、イリノテカン高用量を使用することは慎重にするべきと考えられていたが、近年、予め UGT1A1 遺伝子多型の検査が可能となり、UGT1A1 遺伝子多型を持つ患者への投与を避けることにより、イリノテカン高用量の投与でも安全に施行できるようになったと考えられる。」

#### （企業の意見）

食道癌に対するイリノテカン単剤療法は、国内での臨床試験成績が得られておらず、国内使用実態についての情報も十分でないことから、海外の用法・用量をそのまま日本人に外挿することの妥当性について判断することは困難である。

要望の用法・用量である A 法、B 法の投与方法は、癌種が異なるものの本邦で既に承認された投与方法であり、日本人における安全性が確認されている。一方、国際的標準投与量：250 mg/m<sup>2</sup> 3 週間投与については、UGT1A1 遺伝子多型に基づいた日本人患者における忍容性を示す根拠はなく、現時点では安全性を確保できるか判断することは困難である。

#### <臨床的位置づけについて>

要望書では、以下のように記載されている。

1) 切除不能転移・再発食道癌に対する化学療法単独療法はシスプラチン+5-FU が最も有効な治療とされているが、その奏効率も 50%前後であり毒性が強く、高齢者には投与しにくい欠点がある。

さらに再発食道癌は、初発時の治療にプラチナ系、フッ化ピリミジン系が使用されていることが多く、再発時にはこれらの薬剤に抵抗性を獲得している可能性が高い。

したがって食道癌でシスプラチン+5-FU 療法に耐用性がないと考えられる症例や、初発時治療でプラチナ系、フッ化ピリミジン系が使用されている症例に対してイリノテカンは有効な治療選択肢の一つと考えられる。

用量についても上記のように日本での従来用量に加え、高用量使用可能の患者には、国際用量の 250 mg/m<sup>2</sup> の投与も海外でのデータの蓄積があるため、妥当であると考えられる。

#### <企業の意見>

1) NCCN ガイドライン<sup>要望-1)</sup>では、一次治療でイリノテカン+5-FU、イリノテカン+ドセタキセルが category 2A に、二次治療でイリノテカン単剤及びイリノテカン+5-FU、イリノテカン+ドセタキセル、イリノテカン+マイトマイシンが category 2B に、イリノテカン+シスプラチンが category 2A に位置付けら

れているが、根拠文献 4 報<sup>企業-7,9,10,要望-7)</sup>における食道癌（胃食道接合部癌を含む）の評価例数は9~18名であり、現段階ではエビデンスが十分あるとは考えにくい。また、欧米と本邦では、患者背景や術式などが違うため、海外のエビデンスをそのまま外挿することは、十分注意する必要がある。

2) 本邦では、切除不能・進行再発食道癌に対する標準的化学療法は、シスプラチン+5-FUである。しかし、二次治療以降の選択肢が少なく、イリノテカン又はイリノテカン併用療法は選択肢の1つとなりうる可能性はある。しかし、国内で保険承認されているイリノテカン単剤の投与量は150 mg/m<sup>2</sup>であり、要望の一つである250 mg/m<sup>2</sup>はかなり高用量で、国内で実施された臨床試験もない。したがって、現段階では、リスク・ベネフィットも踏まえた臨床的位置づけは判断できない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし。

#### 5. 備考

<その他>

1) 特になし。

#### 6. 参考文献一覧

<要望書に記載の文献>

- 要望-1) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). Ver. 2.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>TM</sup>).
- 要望-2) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 他. 南山堂; 2009. p. 248-57.
- 要望-3) 食道癌診断・治療ガイドライン. 2007年4版. 日本食道学会編. 金原出版; 2007.
- 要望-4) Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Deist T, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27: 4540.
- 要望-5) Fuchs CS, Melvin R, Moore R, et al. Phase III Comparison of Two Irinotecan Dosing Regimens in Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2003;21:807-14.
- 要望-6) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2004;351:337-45.



- 要望-7) Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A Phase II Trial of Irinotecan in Patients with Previously Untreated Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;50(12):2218-23.
- 要望-8) Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th edition 2011. p.887-923.

<企業が追加した文献>

- 企業-1) A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *J Clin Oncol*(Meeting Abstracts). 2008; 26: 4510.
- 企業-2) Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007; 8(3): 226-34.
- 企業-3) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Esophageal cancer Treatment(PDQ<sup>®</sup>) Health professional Version. (Last Modified:07/18/2011). [Internet]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [cited 2011 Dec 12]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/HealthProfessional>.
- 企業-4) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン ASCO Guidelines. [Internet]. American Society of Clinical Oncology. Available from: <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines>.
- 企業-5) Centers for Medicare & Medicaid Services. [Internet]. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search.aspx>
- 企業-6) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(Suppl 5): v46-9.
- 企業-7) Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, et al. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res*. 2007;27(4C):2845-8.
- 企業-8) Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, et al. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res*. 2007;27(4C):2705-14.
- 企業-9) Mühr-Wilkenshoff F, Hinkelbein W, Ohnesorge I, et al. A pilot study of irinotecan (CPT-11) as single-agent therapy in patients with locally advanced or metastatic esophageal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18:330-4.

- 企業-10) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14.
- 企業-11) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 日本腫瘍学会 編. 南江堂; 2007. p.398-404.
- 企業-12) がん診療レジデントマニュアル. 第5版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010. p. 89-96.
- 企業-13) Yamamoto M, Kamiya K, Tanaka T, et al. Long-surviving case of advanced esophageal small cell carcinoma with a multidisciplinary treatment approach. *Esophagus*. 2008; 5(2): 99-103.
- 企業-14) 藤田映輝, 今西暁, 藤井知紀, 他. 食道小細胞癌の1例. *Prog Dig Endosc*. 2007; 71(2): 58-9,3.
- 企業-15) 後藤利博, 渡部宏嗣, 川上高幸, 他. イリノテカンとシスプラチンの併用化学療法が著効した進行食道小細胞癌の1例. *日本消化器病学会雑誌*. 2007; 104(8): 1204-11.
- 企業-16) Matsuoka M, Boku N, Yoshino t, et al. Small cell carcinoma of the esophagus responding to fourth-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Int J Clin Oncol*. 2005; 10(6): 429-32.
- 企業-17) 西連寺隆之, 藤井祐三, 江里口正純. CPT-11 が有効であった食道小細胞癌の1例. *癌と化学療法*. 2001; 28(9): 1283-6.
- 企業-18) EBM がん化学療法・分子標的治療法. 2011-2012 中外医学社; 2010. 食道がん p.2-15.

<海外添付文書>

- 添文-1) 米国の添付文書 (Camptosar<sup>®</sup> irinotecan hydrochloride injection)
- 添文-2) 英国の添付文書 (Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion)
- 添文-3) 独国の添付文書 (CAMPTO<sup>®</sup> 20 mg/ml)
- 添文-4) 仏国の添付文書 (IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (IV))
- 添文-5) 加国の添付文書 (PrCAMPTOSAR<sup>®</sup> irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL)
- 添文-6) 豪州の添付文書 (CAMPTOSAR<sup>®</sup> injection)