

	<p>十分な臨床試験が実施困難である。</p> <p>一方、他剤との併用による category 2A のデータ^{要望 1, 企業 6, 7, 9)}に基づき、NCCN ガイドライン^{要望-2)}では、膠芽腫の再発あるいはサルベージ療法にて、ベバシズマブとイリノテカンの併用療法が推奨されている。ESMO ガイドライン^{企業-12)}においては、イリノテカンが再発神経膠腫に対する治療オプションとして記載がある。また、本邦においても、海外で報告されたものと同様な用法用量を用いて治療を行ったことが複数報告され、既に本邦においても海外のガイドラインと同様の治療が行われていると考えられる^{企業 3, 4)}。</p> <p>これらのことから、本邦においても、本剤と他剤との併用による治療オプションとしての位置づけが可能であると考えられ、公知申請を行うことが可能と考えた。</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 (致死的な疾患)</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 (上記に分類した根拠) 悪性腫瘍であり、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」と判断した。</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 checked="" 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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 現状では膠芽腫に対する世界的な標準治療は手術が第一選択となり、術後は、テモゾロミド併用放射線治療を行うこととなる。しかしながら、再発例に対する標準的療法は定まっていない。</p> <p>海外において、再発膠芽腫に対するベバシズマブ単独およびベバシズマブ+イリノテカン併用との無作為化試験が実施され、その結果、OS では9.2ヵ月、8.7 ヵ月とベバシズマブ+イリノテカン併用が短いものの、6ヵ月PFS が42.6%、50.3%、PFS 中央値が4.2 ヵ月、5.6 ヵ月であり、いずれもベバシズマブ+イリノテカン併用群で良好な成績が得られている^{要望-1)}。また、国内においては、イリノテ</p>

	<p>カンとベバシズマブの併用療法で有効性を示唆する報告もある^{企業-3,4,5)}。</p> <p>欧米 6 カ国ではイリノテカン製剤の効能・効果として膠芽腫が承認されている国はないものの、米国 NCCN ガイドライン^{要望-2)}では再発/サルベージ治療としてベバシズマブ単剤、ベバシズマブ+ (イリノテカン、カルムスチン、テモゾロミド) が Category2A で記載されており、イリノテカンは膠芽腫の治療選択肢のひとつと位置付けられている。</p> <p>以上より、国内外ともにイリノテカンを含む化学療法に関して、医療上の有用性の区分は「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」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 (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 か国での承認内容]</p>																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="408 1218 1372 1254">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1254 504 1451" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1254 759 1308">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1254 1372 1308">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1308 759 1361">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1308 1372 1361"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1361 759 1415">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1361 1372 1415"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1415 759 1451">備考</td> <td data-bbox="759 1415 1372 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1451 504 1648" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1451 759 1505">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1451 1372 1505">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1505 759 1559">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1505 1372 1559"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1559 759 1612">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1559 1372 1612"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1612 759 1648">備考</td> <td data-bbox="759 1612 1372 1648"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1648 504 1845" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="504 1648 759 1702">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1648 1372 1702">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1702 759 1756">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1702 1372 1756"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1756 759 1809">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1756 1372 1809"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1809 759 1845">備考</td> <td data-bbox="759 1809 1372 1845"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1845 504 2020" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="504 1845 759 1899">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1845 1372 1899">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1899 759 1953">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1899 1372 1953"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1953 759 2007">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1953 1372 2007"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 2007 759 2020">備考</td> <td data-bbox="759 2007 1372 2020"></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)			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	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																							
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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）	
	米国	ガイドライン名	NCCN guidelines version 2.2011 Central Nervous System Cancers (要望-2)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>膠芽腫の再発あるいはサルベージ療法としてベバシズマブとの併用¹⁻⁵⁾</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		記載なし	
	ガイドラインの根拠論文	1) Coughesy T, Prados MD, Mikkelsen T, et al. A phase 2 randomized non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab alone or in combination with irinotecan on 6-month progression free survival in recurrent, treatment-refractory glioblastoma [abstract]. J Clin Oncol. 2008;26(Suppl 15):2010b (企業-6) 2) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27:4733-40. (要望-1) 3) Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27:740-5. (企業-7) 4) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and	

		<p>irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res. 2007;13:1253-9. (企業-8)</p> <p>5) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007;25:4722-9. (企業-9)</p>
	備考	<p>抗てんかん薬はP-450に対し明らかに影響を及ぼすため、多くの化学療法剤（イリノテカンを含む）に影響を与える。そのため併用は避けるべきである。</p> <p>【公的医療保険の適用状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> • NCCN Drugs & Biologics Compendium™ (企業-10) <ul style="list-style-type: none"> - NCCN Disease Indication: <ul style="list-style-type: none"> Anaplastic gliomas/glioblastoma - NCCN Recommended Use: <ul style="list-style-type: none"> Treatment of recurrent disease or salvage therapy as a single agent or in combination with bevacizumab for anaplastic glioma • CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) Article ID Number: A46757 (企業-11) <ul style="list-style-type: none"> - Malignant glioma of brain, recurrent or progressive disease
英国	ガイドライン名	欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイドライン：中枢神経系腫瘍（企業-12）
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発神経膠腫
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 740-745. (企業-7)

	備考	ベバシズマブあるいはベバシズマブおよびイリノテカンの併用により腫瘍縮小効果は得られる。ただし、生存期間に与える影響については不明である。
独国	ガイドライン名	欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイドライン：中枢神経系腫瘍(企業-12)
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>再発神経膠腫</u>
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 740-745. (企業-7)
	備考	ベバシズマブあるいはベバシズマブおよびイリノテカンの併用により腫瘍縮小効果は得られる。ただし、生存期間に与える影響については不明である。
仏国	ガイドライン名	欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイドライン：中枢神経系腫瘍(企業-12)
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>再発神経膠腫</u>
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 740-745. (企業-7)
	備考	ベバシズマブあるいはベバシズマブおよびイリノテカンの併用により腫瘍縮小効果は得られる。ただし、生存期間に与える影響については不明である。
加国	ガイドライン	「不明」

		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	「不明」
	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>

2011年12月6日にPubMedにおいて、irinotecan および glioma をキーワードに5年以内に発行された文献を検索した結果、120件の公表文献が抽出された。その中から、成人膠芽腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験に相当する臨床試験

を抽出した結果、2報を選定した^{要望-1,企業-9}。

なお、1文献^{要望-1}については、すでに要望書に記載されていたが、情報が少なかったため、以下に記載する。

【検索式】

((("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields])) AND ("2006/12/07"[PDat] : "2011/12/05"[PDat]))

<海外における臨床試験等>

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27:4733-40. (要望-1)

【デザイン】

再発膠芽腫を対象としたオープンラベル無作為化多施設共同第Ⅱ相臨床試験。ベバシズマブ群には85例、ベバシズマブ+イリノテカン群には82例の計167例が登録された。

【投与方法】

ベバシズマブ単独群：

ベバシズマブ 10mg/kg を2週間間隔で投与する。

ベバシズマブ+イリノテカン併用群

ベバシズマブ 10mg/kg およびイリノテカン 340mg/m² (肝酵素誘導性抗てんかん薬内服例)あるいは125mg/m² (肝酵素誘導性抗てんかん薬を非服用例)を2週間間隔で投与する。

【安全性】

主な有害事象は下記のとおりであった。

なお、治療関連死がベバシズマブ群に2例(好中球数減少に伴う感染、肺塞栓症)およびベバシズマブ+イリノテカン併用群に1例(痙攣)認められた。

	BV (n = 84)		BV+CPT-11 (n=79)	
	Grade ≥ 3		Grade ≥ 3	
	No.	%	No.	%
高血圧	7	8.3	1	1.3
痙攣	5	6.0	11	13.9
好中球数減少	1	1.2	7	8.9
疲労	3	3.6	7	8.9

【抗腫瘍効果】

奏効率は BV 群および BV+CPT-11 群でそれぞれ 28.2% (97.5%信頼区間 18.5-40.3%) および 37.8% (97.5%信頼区間 26.5-50.8%) であった。

【無増悪生存期間(PFS)】

6 ヶ月無増悪生存率は BV 群および BV+CPT-11 群で、それぞれ 42.6% (97.5%信頼区間 29.6-55.5%) および 50.3% (97.5%信頼区間 36.8-63.9%) であった。PFS の中央値は BV 群および BV+CPT-11 群で、それぞれ 4.2 ヶ月 (95%信頼区間 2.9-5.8 ヶ月) および 5.6 ヶ月 (95%信頼区間 4.4-6.2 ヶ月) であった。

【生存期間(OS)】

OS の中央値は BV 群および BV+CPT-11 群で 9.2 ヶ月 (95%信頼区間 8.2-10.7 ヶ月) および 8.7 ヶ月 (95%信頼区間 7.8-10.9 ヶ月) であった。

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007;25:4722-9. (企業-9)

【デザイン】

多形膠芽腫を対象としたオープン試験。コホート 1 は 23 例、コホート 2 は 12 例投与した。

【投与方法】

コホート 1 肝代謝酵素誘導性抗てんかん薬 (IEAED) を併用している症例ではイリノテカン 340mg/m²、併用していない症例ではイリノテカン 125mg/m²を投与し、ベバシズマブは 10 mg/kg を 2 週間毎に投与する。

コホート 2 イリノテカンを上記の用量で day1、8、22 および 29 に投与し、ベバシズマブは 15mg/kg を 3 週毎に投与し、1 サイクルを 6 週間として繰り返す。

【安全性】

35 例のうち、11 例 (コホート 1 : 8 例、コホート 2 : 3 例) は毒性のために中止した。内訳を下記に示す。

中止理由	症例数		
	コホート 1	コホート 2	合計
原病悪化	10	3	13
血栓症	3	1	4
手術 (因果関係なし)	2	1	3
タンパク尿(grade 2)	2	0	2

疲労（grade 2）および同意撤回	1	3	4
敗血症	1	0	1
脳内出血	1	0	1
下肢潰瘍	0	1	1

【抗腫瘍効果】

35 例中 20 例が PR と判定され、奏効率は 57%（95%信頼区間 39-74%）であった。

【無増悪生存期間（PFS）】

6 ヶ月無増悪生存率は 46%（95%信頼区間 32-66%）であった。PFS の中央値は、24 週（95%信頼区間 18-36 週）であった。

【生存期間（OS）】

6 ヶ月生存率は 77%（95%信頼区間 64-92%）であった。OS の中央値は、42 週（95%信頼区間 35-60 週）であった。

<日本における臨床試験等>

追加情報なし。

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

(1)で抽出した文献のうち、2010 年および 2011 年に発行された peer reviewed journal の総説を示す。

Kyritsis AP, Levin VA. An algorithm for chemotherapy treatment of recurrent glioma patients after temozolomide failure in the general oncology setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:971-83. (企業-13)

テモゾロミド治療の後の治療の一つとして、ベバシズマブ+イリノテカンの併用療法が推奨されている。

Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer.* 2010;10:252. (企業-14)

ベバシズマブおよびイリノテカン併用療法の効果を、741 報が登録された

データベースから得られた情報 (preexisting database) と比較検討した論文。ベバシズマブおよびイリノテカン併用療法は網羅的に検索されたデータベースから抽出された 10 報の情報に基づいて検討された。その結果、ベバシズマブおよびイリノテカン併用療法は、preexisting database から抽出された情報に比べ抗腫瘍効果ならびに生存期間において大幅な改善が認められた。

(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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & practice of oncology. 9th edition 2011 (要望-3)

膠芽腫

p. 1719 Chapter 121 「再発膠芽腫に対する化学療法」に以下の記載がある。
「白金化合物、タキサン、5-FU およびイリノテカンなどの薬剤が試験されたが、ほとんど効果は示さなかった」

<日本における教科書等>

- 1) 新臨床腫瘍学 (企業-15)

「Ⅲ-40 中枢神経系腫瘍」に以下の記載がある。

「National Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドライン Central Nervous System Cancers v.1.2008 においては、膠芽腫について temozolomide, bevacizumab with irinotecan, nitrosoureas, combination PCV, platinum-based regimens が列記されているが、いずれもエビデンスは乏しく今後の課題である。」

(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>

追加事項なし。

<日本におけるガイドライン等>

追加事項なし。

(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

- 1) 安達淳一,脇谷健司,三島一彦,他. 再発悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 及び Irinotecan 併用化学療法の経験. 第 27 回 日本脳腫瘍学会. 2009. 53(OS2-2). (企業-3)

再発あるいは治療抵抗性悪性神経膠腫 5 例に対してベバシズマブおよび

イリノテカン併用化学療法を行った。全例とも、摘出術、放射線照射、テモゾロミドによる化学療法後の再発悪性神経膠腫であった。ベバシズマブは 10mg/kg、イリノテカンは 125mg/m² (肝酵素誘導性抗てんかん薬内服例では 340mg/m²) の投与を 14 日毎に行った。5 例の頭蓋内病変は MRI で 4 例は PR、1 例は CR を示した。1 例において誤嚥性肺炎で死亡したが、他の 4 例は治療開始後 6 ヶ月以上を経過し生存している。副作用は鼻出血、タンパク尿、下痢 (全て CTCAE grade1) と UGT1A1 遺伝子解析で*6 及び*28 の複合ヘテロ接合体陽性例では CTCAE grade3 の白血球減少症が出現した。本療法は再発悪性神経膠腫に対して、副作用も許容範囲であり有効であった。本療法は外来で施行可能なことから、患者の quality of life 重視という観点からも、今後有望な化学療法の選択肢の 1 つである。

- 2) 高野晋吾, 大須賀覚, 益子良太, 他. 再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ・イリノテカン併用療法の治療効果: 症例報告. 第 38 回 日本神経放射線学会 P124(OS-7-4). 2009. (企業-4)

ベバシズマブ・イリノテカン併用療法を行った再発悪性神経膠腫症例の報告。48 歳の女性。右前頭葉腫瘍を摘出し (anaplastic astrocytoma, MIB19. 3%) で、放射線照射 (54Gy/30fr)、化学療法 (ACNU) を行い、再発なく経過していた。初発より 3 年 8 ヶ月) に再発を認め、テモゾロミドの投与で一旦軽快するも、再増大。この時点でベバシズマブ 20mg/kg、イリノテカン 125mg/m² の静脈内投与を 1 コースとして 2 週間ごとに 6 コース行った。画像上ほぼ CR に達した。

- 3) 前川秀継, 戸田弘紀, 青木友和, 他. Bevacizumab/irinotecan 併用療法が著効した再発膠芽腫の 1 例. 脳神経外科ジャーナル 18:145-150, 2009. (企業-5)

症例は 63 歳、男性。頭部 MRI で右前頭葉に腫瘤性病変を認めた。また、病変周囲に著明な浮腫を認めた。右頭頂開頭術による腫瘍全摘出術を施行、病理診断は膠芽腫であった。塩酸ニムスチン、INF-葉の投与、拡大局所放射線療法を行ったが、術後 3 ヶ月目の頭部 MRI で局所再発を認めた。定位放射線治療を施行したが、さらに術後 4 ヶ月目の頭部 MRI 上摘出腔深部にも腫瘍の再発を認め、同部位にも定位放射線治療を追加した。またテモゾロミド 150mg/m²/day の治療を 6 クール施行したが、頭部 MRI で腫瘍の増大を認め、術後 10 ヶ月に腫瘍全摘出術を施行した。再手術後 2 ヶ月目から ICE 療法(カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド)を 2 クール行った。再手術後 5 ヶ月目の頭部 MRI で局所再発を認め、3 回目の全摘術を行い、術後 14 日目よりテモゾロミドを 200mg/m²/day に増量して治療を行った。3 回目術後 47 日目の頭部 MRI で播種と診断され、ベバシズマブおよびイリノテカン併用

化学療法の使用を検討、開始した。ベバシズマブ(初回 400mg i.v. 2 回目以降は 10mg/kg、600mg i.v.)と CPT-11(初回 340mg/body i.v. 2 回目以降は 340mg/m² i.v.)を2週間に1回計3回投与した。投与日または翌日より3~5日間の嘔気・嘔吐および食欲低下を認めた。ベバシズマブ/イリノテカン療法終了後の頭部 MRI では、摘出腔に沿った腫瘍および播種病変ともに造影効果を受けなくなり、脳浮腫像も軽減した。

(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>

1) 効能・効果

効能・効果に、悪性神経膠腫を追加することが適切と考える。

2) 妥当性

悪性神経膠腫は罹患率が低く^{企業-1,2)}、臨床試験が十分に行えない環境がある。イリノテカンは大規模な比較試験はないものの、ベバシズマブとの併用において再発神経膠腫(膠芽腫を含む)に対して複数の試験^{要望-1,企業-9)}で有効性を示している。Friedman^{要望-1)}らは、再発膠芽腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、ベバシズマブ群単独療法とイリノテカン+ベバシズマブ併用療法群の比較を行っている。その結果、OS ではそれぞれ9.2ヵ月、8.7ヵ月とベバシズマブ+イリノテカン併用が短いものの、6ヵ月 PFS がそれぞれ42.6%、50.3%、PFS 中央値がそれぞれ4.2ヵ月、5.6ヵ月であり、いずれもベバシズマブ+イリノテカン併用群で良好な成績が得られている。また、Vredenburgh^{企業-9)}らは、多形膠芽腫を対象にイリノテカン+ベバシズマブ併用療法の成績を報告している。その結果、奏効率46%、PFS 中央値24週、OS の中央値42週と報告している。なお、Friedman^{要望-1)}および Vredenburgh^{企業-9)}の報告では、今回要望されている用法・用量でイリノテカンが使用されている。

一方、一部の教科書^{要望-3)}では、再発膠芽腫に対する化学療法について「白金化合物、タキサン、5-FU およびイリノテカンなどの薬剤が試験されたが、ほとんど効果は示さなかった」との記載があり、有効性が否定されている。しかしながら、NCCN ガイドライン^{要望-2)}では膠芽腫の再発/サルベージ療法として、ベバシズマブと化学療法剤との併用が category 2A に推奨され、化学療法剤としてイリノテカン、カルムスチンおよびテモゾロミドが記載されている。ESMO ガイドライン^{企業-12)}では、ベバシズマブ単剤あるいはイリノテカンとの併用において、高い抗腫瘍効果とステロイド減量効果があると報告されている。さらに、peer-reviewed journal^{企業-13,14)}では、ベバシズマブとの併用においてイリノテカンの使用が推奨されている。

また、国内においても使用経験が複数報告されている^{企業-3,4,5)}。国内での使用経験で使用されたイリノテカンの用法・用量は、今回要望されている用法用量と同様であった。

学会（特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会）からの要望では、効能・効果として「膠芽腫に対する化学療法」となっているが、ESMO ガイドラインや使用実態下の報告を参考にすると、膠芽腫のみならず、再発後の悪性神経膠腫にも使用されることが推察される。

したがって、効能・効果は悪性神経膠腫とした。

<要望用法・用量について>

1) 用法・用量

悪性神経膠腫には、他の抗悪性腫瘍剤との併用で下記の方法を使用する。

- (1) イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 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。ただし、肝代謝酵素誘導抗がん剤との併用においては、イリノテカン塩酸塩水和物の投与量を最大 $340\text{mg}/\text{m}^2$ まで適宜増量する。

2) 根拠

公表論文^{要望-1, 企業-3,4,5,9)}で実施され、有効性が認められた用法・用量であり、安全性に特に問題がないことから要望する。

<臨床的位置づけについて>

膠芽腫あるいは再発悪性神経膠腫については標準的な治療が確立されていない。NCCN ガイドライン^{要望-2)}では膠芽腫の再発/サルベージ療法として、ベバシズマブと化学療法剤との併用が category 2A に推奨され、化学療法剤としてイリノテカン、カルムスチンおよびテモゾロミドが記載されている。他にもベバシズマブ単剤、テモゾロミド、ニトロソウレア、シクロホスファミド、プラチナベース療法などが記載されているが、いずれもエビデンスレベルは category 2A であり、イリノテカンと同様なレベルである。また、ESMO ガイドライン^{企業-12)}では、悪性膠腫の再発例に対しては、ベバシズマブ単剤あるいはイリノテカンとの併用において、高い抗腫瘍効果とステロイド減量効果があると報告されている。さらに、peer-reviewed journal^{企業-13,14)}では、ベバシズマブとの併用においてイリノテカンの使用が推奨されている。

上記のとおり、標準的な治療が確立されていないものの、他の薬剤とイリノテカンは膠芽腫の再発や悪性膠腫の再発例に対する治療オプションとなり得るものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はなく、公知情報での申請が妥当であると判断する。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望-1) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 ;27:4733-40.
- 要望-2) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology:Central Nervous System Cancers (Version 2.2011. NCCN.org).
- 要望-3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & practice of oncology. 9th edition 2011
- 企業-1) 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2006年）. 国立がん研究センターがん対策情報センター.
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html#02>
- 企業-2) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. <http://ganjoho.jp/public/cancer/data/glioma.html>
- 企業-3) 安達淳一, 脇谷健司, 三島一彦, 他. 再発悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 及び Irinotecan 併用化学療法の実験. 第27回 日本脳腫瘍学会. 2009. 53(OS2-2).
- 企業-4) 高野晋吾, 大須賀寛, 益子良太, 他. 再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ・イリノテカン併用療法の治療効果: 症例報告. 第38回 日本神経放射線学会 2009. P124(OS-7-4).
- 企業-5) 前川秀継, 戸田弘紀, 青木友和, 他. Bevacizumab/irinotecan 併用療法が著効した再発膠芽腫の1例. 脳神経外科ジャーナル 18:145-150, 2009.
- 企業-6) Coughesy T, Prados MD, Mikkelsen T. A phase 2 randomized non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab alone or in combination with irinotecan on 6-month progression free survival in recurrent, treatment-refractory glioblastoma [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):2010b.
- 企業-7) Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27:740-5.
- 企業-8) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res. 2007;13:1253-9.
- 企業-9) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007;25:4722-9.
- 企業-10) NCCN Drugs & Biologics Compendium™
- 企業-11) CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) Article ID Number:

A46757

- 企業-12) Stupp R, Tonn JC, Brada M, et al. ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v190-3.
- 企業-13) Kyritsis AP, Levin VA. An algorithm for chemotherapy treatment of recurrent glioma patients after temozolomide failure in the general oncology setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:971-83.
- 企業-14) Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer.* 2010;10:252.
- 企業-15) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 南江堂 2009.