

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	バンデタニブ
	販売名	カプレルサ錠 100mg
	会社名	サノフィ株式会社
	国内関連学会	特定非営利活動法人日本肺癌学会 公益社団法人日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 上記学会は肺癌診療を行う医師が多数在籍するため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはバンデタニブとして 1 回 300mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	約 <u>670</u> 人 <推定方法> 日本の最新がん統計で、肺癌の年間罹患数は 112,618 人 (2014	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>年)、死亡数は74,120人(2017年)である¹⁾。肺癌と診断された患者の約85%が非小細胞肺癌で、そのうち約70%が切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌である。<i>RET</i>融合遺伝子陽性は非小細胞肺癌の約1%に認めるため^{2),3)}、日本国内の推定患者数は約670人と推定される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】 根治切除不能な甲状腺髄様癌 【用法及び用量】 通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 進行・再発の非小細胞肺癌の従来化学療法による1年生存割合は約50%程度と予後不良であり⁴⁾、ア 生命に重大な影響がある疾患に該当する。</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 checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 近年、進行・再発の非小細胞肺癌の治療においては、<i>EGFR</i>変異や<i>ALK</i>融合遺伝子などのドライバー遺伝子を標的とした分子標的薬による治療で従来化学療法と比較して、著しい治療成績の改善が認められている。<i>RET</i>融合遺伝子は2012年に非小細胞肺癌の新規ドライバー遺伝子変異として発見された^{2),3)}。 <i>RET</i>融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌の個別化治療</p>

	<p>の確立を目的にして、バンデタニブを投与したときの有効性および安全性を評価する医師主導治験が日本国内で行われた⁴⁾。対象は <i>RET</i> 融合遺伝子を有する局所進行/転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者で、主要評価項目である有効性解析対象集団 17 例における客観的奏効割合 (ORR) は 52.9%であった。90%信頼区間は 31.1%-74.0% (閾値 ORR 30%に対する二項検定片側 p-value=0.0403) であり、90%信頼区間下限が閾値 ORR 30%を上回ったため、帰無仮説が棄却され、統計学的に有意な結果が得られた。本治験におけるバンデタニブの安全性プロファイルは、甲状腺髄様癌を対象として海外で実施された第Ⅲ相試験の成績や、国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験⁵⁾の成績に基づく安全性プロファイルとほぼ同様であった。</p> <p>さらに、本試験では副次的評価項目の 1 つとして、<i>RET</i> 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌の前治療における化学療法の奏効割合についてデータを収集した。前化学療法の 1 次治療の奏効割合は 26.3%であり、ドライバー変異の有無にかかわらず非小細胞肺癌の奏効割合と同程度であった⁶⁾。したがって、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性患者は化学療法に対する感受性が特に高い集団ではないことが推察された。直接的な比較ではないものの、本治験で得られたバンデタニブの ORR 52.9%が既存の前化学療法の奏効割合よりも高かったことから、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性患者に対する <i>RET</i> を標的とした分子標的治療薬バンデタニブは有効であると判断された。</p> <p>また、韓国で行われた日本と同様のバンデタニブを用いた臨床試験⁷⁾や、<i>RET</i> 阻害活性を有する他のマルチターゲットの分子標的薬の臨床試験⁸⁾の結果より、米国の NCCN ガイドライン 2019 年版 version. 4 では、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌の分子標的治療としてバンデタニブの使用が推奨されている⁹⁾。しかしながら、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌が希少頻度のため、製薬企業による開発がなかなか進まず、現時点で国内外において <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対して、バンデタニブは承認されていない。</p> <p>以上より、イ 欧米等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に該当する。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

力	
備考	

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)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)		
	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 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)		
	米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2019 ⁹⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌 ページ番号 75 (NSCL-H) ページ番号 148 (MS-64) (添付資料参照：NCCN 抜粋)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドラインには記載ないが、根拠論文 ⁷⁾ では、バンデタニブ 1回 300mg を 1日 1回、経口投与。
		ガイドラインの根拠論文	Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. <i>Ann Oncol</i> 2017;28:292-7. ⁷⁾
		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 (または効能・ 効果に関連のあ 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) 2019年5月11日、Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)にて、キーワード”non-small cell lung cancer”、”RET”、”vandetanib”を用いて文献検索を行った結果、45件の文献が得られた。このうち、臨床試験結果の報告は第Ⅱ相試験の2報（海外1、日本1）であり、この2報の文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2017;28:292-7.⁷⁾

韓国で *RET* 融合遺伝子を有する進行・再発の非小細胞肺癌患者（18例）を対象として、バンデタニブ 300mg/日の経口投与の有効性及び安全性を検討する非盲検第Ⅱ相試験が実施された。対象は18歳以上、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が0~2、プラチナ製剤を含む併用化学療法後に増悪歴のある患者とし、*RET* 融合遺伝子は FISH 法で陽性とした。主要評価項目は客観的奏効割合で、閾値奏効割合を5%、期待奏効割合を35%とし、有意水準を5%、検出力を90%と設定した。主要評価項目である客観的奏効割合は18%（3/17例）であった。主な有害事象は高血圧と皮疹で70%以上に認めた。Grade 3の有害事象は高血圧（3例）、心電図QT延長（2例）、アミノトランスフェラーゼ増加（1例）で、Grade 4および5の有害事象は認められなかった。

<日本における臨床試験等^{*}>

1) Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:42-50.⁴⁾

平成24~26年度の厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業、及び平成27~29年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業の医師主導治験として、*RET* 融合遺伝子を有する切除不能な局所進行/転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者（19例）を対象として、バンデタニブ 300mg/日の経口投与の有効性及び安全性を検討する非盲検第Ⅱ相試験が実施した。対象は20歳以上、ECOG performance status が0~2、1レジメン以上の抗癌剤治療が奏効しなかった、あるいは治療後に増悪した患者とし、*RET* 融合遺伝子は RT-PCR 法および FISH 法の両方の検査で陽性とした。主要評価項目は客観的奏効割合（中央判定による奏効割合）で、有効解析対象集団17例に対して、閾値奏効割合を30%、期待奏効割合を60%とし、有意水準

を片側 5%、検出力を 80%と設定した。主要評価項目である客観的奏効割合は 52.9% (9/17 例) で、90%信頼区間は 31.1%-74.0% (閾値 ORR 30%に対する二項検定片側 p-value=0.0403) であり、90%信頼区間下限が閾値奏効割合 30%を上回ったため、帰無仮説が棄却され、統計学的に有意な結果が得られた。安全性に関する評価では、治験薬を投与された被験者 19 例のうち、30%以上の被験者に発現した副作用は、高血圧 (84.2% : 16 例 17 件)、下痢 (78.9% : 15 例 27 件)、ざ瘡様皮膚炎 (63.2% : 12 例 13 件)、心電図 QT 延長 (47.4% : 9 例 15 件)、皮膚乾燥 (42.1% : 8 例 10 件)、血中クレアチニン増加 (31.6% : 6 例 7 件) であった。Grade 3 又は Grade 4 の副作用は、高血圧 (68.4%、Grade 3 : 13 例 14 件)、ざ瘡様皮膚炎 (15.8%、Grade 3 : 3 例 3 件)、心電図 QT 延長 (10.5%、Grade 3 : 1 例 1 件、Grade 4 : 1 例 1 件)、下痢 (10.5%、Grade 3 : 2 例 2 件)、悪心、細菌性肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、蛋白尿、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、光線過敏性反応 (いずれも 5.3%、Grade 3 : 1 例 1 件) であった。バンデタニブとの因果関係を否定できない死亡は認められなかった。本治験におけるバンデタニブの安全性プロファイルは、甲状腺髄様癌を対象として海外で実施された第Ⅲ相試験の成績や、国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験⁵⁾の成績に基づく安全性プロファイルとほぼ同様であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Ferrara R, Auger N, Auclin E, et al. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:27-45.⁸⁾

RET 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌の生物学的特徴と治療開発の現状についての総説である。*RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌の頻度は非小細胞肺癌の 0.7~7%と希少であるが、基礎研究で *RET* 阻害活性を有する分子標的薬の有効性が報告されている。これまでに国内外で *RET* 阻害活性を有するマルチターゲットの分子標的薬 (カボザンチニブ、バンデタニブ x 2、レンバチニブ) を用いた 4 つの第Ⅱ相試験が行われ、奏効割合 : 18~47%、無増悪生存期間中央値 : 4.5~7.3 ヶ月であった。これらの結果は *RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対して *RET* 阻害剤が有効であることを示している。しかしながら、これらの効果は *EGFR* 変異や *ALK* 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌に対する分子標的薬の治療成績よりは劣るため、今後はより選択的な *RET* 阻害活性を有する分子標的薬の治療開発や薬剤耐性の機序の解明が望まれる。

・メタ・アナリシスの報告はなし

(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) なし

＜日本における教科書等＞

1) なし

(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＞

1) 米国の NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2019⁹⁾ (ページ番号 148: MS-64) に以下が記載されている。

NCCN NSCLC Panel recommends vandetanib (category 2A) for *RET* rearrangements based on data from a phase 2 study in 18 patients who had received 2 or more previous chemotherapy regimens. The overall survival was 11.6 months and the PFS was 4.5 months. Partial remission (18%) was reported in 3 patients; stable disease was reported in another 8 patients. The disease control rate was 65%. Six (33%) patients died within 3 months of enrollment of the study due to rapid tumor progression.

【申請者による和訳】

NCCN 非小細胞肺癌パネルは、化学療法 2 レジメン以上の治療歴のある 18 例での第 2 相試験の結果に基づき、*RET* 融合遺伝子に対するバンデタニブを推奨する (カテゴリー 2A)。全生存期間は 11.6 ヶ月、無増悪生存期間は 4.5 ヶ月であった。3 例で PR (部分奏効) : 奏効割合 18%、8 例で SD (安定) の効果であった。病勢制御割合は 65% であった。6 例 (33%) は急速な腫瘍進行により試験登録から 3 ヶ月以内に死亡した。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 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) なし

(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) 要望する効能・効果は、「*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とした。

国内で実施された医師主導治験において、有効性解析対象集団 17 例におけ

る奏効割合は 52.9%と、直接比較ではないが従来の化学療法の奏効割合 26.3%よりも良好であった⁴⁾。また、米国の NCCN ガイドライン 2019 年版 version. 4 でも、*RET* 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌の分子標的治療としてバンデタニブの使用が推奨されている⁹⁾。本剤による治療は、がんゲノム医療の中の *RET* 融合遺伝子を標的にした個別化治療の一つに相当すると考えられ、本剤はこれらの患者に対する有効な治療法になると考えられる。現在、本邦および海外において当該効能の承認を取得している薬剤はない。

<要望用法・用量について>

1) 要望する用法・用量は、「通常、成人にはバンデタニブとして 1 回 300mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する」とした。

この用法・用量は国内外で根治切除不能な甲状腺髄様癌に承認されている用法・用量と同様で、すでに安全性プロファイルが確立しているため、妥当であると判断する。また日本と韓国で行われた臨床試験^{4),7)}でも、この用法・用量で治療が行われ、安全性プロファイルは甲状腺髄様癌の臨床試験⁵⁾とほぼ同様であった。

<臨床的位置づけについて>

1) 進行・再発の非小細胞肺癌患者の予後は不良であり、*RET* 融合遺伝子陽性例に対して *RET* 阻害剤の分子標的薬はいまだ承認されていない。進行・再発の非小細胞肺癌の治療成績の改善のためには、*EGFR* 変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、および *BRAF* 変異のようなドライバー変異に基づく分子標的薬による個別化治療が必須であり、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌に対するバンデタニブの治療は有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) すでに国内で医師主導治験（第Ⅱ相試験）が実施されている⁴⁾。*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌は非小細胞肺癌の約 1%と希少なため、薬事承認取得のための第Ⅲ相試験の実施は困難と考える。

5. 備考

<その他>

1) *RET* 融合遺伝子陽性は非小細胞肺癌の約 1%に認めるため、本邦における年間罹患数は約 670 人と推定され、進行・再発の非小細胞肺癌の 1 年生存率が約 50%程度であることから⁶⁾、希少疾病用医薬品の指定要件の対象者の数が本邦において 5 万人未満を満たすと判断する。

6. 参考文献一覧

1) 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 最新が

- ん統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012;18:375-7.
 - 3) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-81.
 - 4) Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated *RET*-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:42-50.
 - 5) Uchino K, Komoda M, Tomomatsu J, et al. SAFETY AND TOLERABILITY OF VANDETANIB IN JAPANESE PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CANCER: A PHASE I/II OPEN-LABEL STUDY. *Endocr Pract* 2017;23:149-156.
 - 6) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-23.
 - 7) Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2017;28:292-7.
 - 8) Ferrara R, Auger N, Auclin E, et al. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:27-45.
 - 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2019