

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

|          |   |  |
|----------|---|--|
| 会社名      | サノフィ株式会社  |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号  | IV-76  |
|          | 成分名<br>(一般名)  | バンデタニブ   |
|          | 販売名   | カプレルサ錠 100mg   |
|          | 未承認薬・<br>適応外薬の<br>分類<br>(必ずいずれ<br>かをチェック<br>する。)      | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br>〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕<br><input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし |
|          | <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬              |  |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(要望された<br>効能・効果に<br>ついて記載す<br>る。)            | <b>RET</b> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌  |
|          | 用法・用量<br>(要望された<br>用法・用量に<br>ついて記載す<br>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)<br>無し  |
|          | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(該当する場合はチェックする。) |  |

|   |   |
|---|---|
| <p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p> | <p>約 670 人<br/>         &lt;推定方法&gt;<br/>         日本の最新がん統計で、肺癌の年間罹患数は 112,618 人（2014 年）、死亡数は 74,120 人（2017 年）である<sup>要望 1)</sup>。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<sup>要望 2), 要望 3)</sup>、日本国内の推定患者数は約 670 人と推定される。</p>   |
| <p>現在の国内の開発状況</p>                           | <p><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                      }</p> <p><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 checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      }</p> <p>（特記事項等）<br/>         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および平成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実施され、2019年 7月に治験が終了した<sup>要望 4)</sup>。</p> |
| <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）<br/>         4 項に記載したとおり、<i>RET</i> 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、第Ⅲ相試験の実施は困難である。<br/>         バンデタニブ（本剤）の医師主導治験<sup>要望 4)</sup>が国内で実施され、すでに治験が終了しており、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者に対して本剤の有効性・忍容性が期待できると考えられることから、さらに追加臨床試験の必要性は低いと考える。</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(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<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>進行・再発の非小細胞肺癌の従来の化学療法による1年生存割合は約50%程度と予後不良である<sup>要望4)</sup>。</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 type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>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の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<sup>要望2), 要望3)</sup>。<br/><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の確立を目的にして、本剤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国内で実施され、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性患者に対する<i>RET</i> を標的とした本剤は有効であると判断された<sup>要望4)</sup>。<br/>米国のNCCNガイドライン2019年版 version. 7<sup>企業1)</sup>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本剤の使用が推奨されている。</p> |
| <p>備考</p>   | <p><i>RET</i> 融合遺伝子陽性を診断する方法、診断薬及びがん遺伝子パネル検査は開発が行われているが、バンデタニブ投与の適応判定を行うコンパニオン診断薬は承認されていない。</p>  |

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</p> | <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> |
|-------------------|---|

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <p>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> | 〔欧米等 6 各国での承認内容〕  |  |  |
|  | 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   |  |
|  | 豪国  | 販売名（企業名）   |  |
|  |   | 効能・効果  |  |
|  |   | 用法・用量  |  |
|  |   | 備考   |  |
|  | <p>欧米等 6 各国での標準的使用状況<br/>(欧米等 6 各国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p> | <p>■米国    □英国    □独国    □仏国    □加国    □豪州</p>  |  |
|  |   | 〔欧米等 6 各国での標準的使用内容〕  |  |
| 米国                                       | 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）   |  |  |
|  | ガイドライン名   | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 7. 2019) |  |
|  | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所)   | RET 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌<br>ページ番号 76 (NSCL-H)<br>ページ番号 151 (MS-66)<br>(添付資料参照：NCCN 抜粋)                          |  |
|  | 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                            | 未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))<br>(要望番号 IV-76) からガイドラインが改訂されているが内容については追加・補足無し。 |
|  | 英国 | 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                            |   |
|  | 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<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                            |   |
|  | 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                            |   |

|  |    |   |  |
|--|----|---|--|
|  | 加国 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>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  |  |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>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  |  |

### 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>

2019年10月10日、Pubmed

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>/<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) に

てキーワード”non small cell lung cancer”、”RET”、及び”vandetanib”を用いて文献検索を行った結果 47 件の文献が得られた。このうち、臨床試験結果の報告（レジストリも含む）は海外 2 報、国内 1 報であった。

要望書からの補足として、以下のレジストリ試験を加える。

Oliver Gautschi, Julie Milia, Thomas Filleron, et al. Targeting RET in Patients With *RET*-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter *RET* Registry. *J Clin Oncol* 2017 May 1;35(13):1403-10.<sup>企業 2)</sup>

胸部臨床腫瘍医の国際多施設共同ネットワークのもと、RET rearrangement を有する非小細胞肺癌（RET-rearranged NSCLC）を病理学的に同定した。

2016 年 4 月まで 165 名の RET-rearranged NSCLC が欧州、アジア、及び米国の 29 施設から登録された。年齢中央値は 61 歳であり、非喫煙者は 63%、腺癌が 98%、かつ進行がんが 98%であった。最も多かった RET rearrangement は KIF5B-RET (72%)であった。これらの患者のうち 53 名が 1 種類あるいは複数の RET tyrosine kinase inhibitor の投与を受け、その内訳は cabozantinib (21 名)、vandetanib (11 名)、sunitinib (10 名)、sorafenib (2 名)、alectinib (2 名)、lenvatinib (2 名)、nintedanib (2 名)、ponatinib (2 名)、及び regorafenib (1 名)であった。Cabozantinib、vandetanib、及び sunitinib の奏効率はそれぞれ 37%、18%、及び 22%であった。PFS 中央値は 2.3 か月であり、生存期間中央値は 6.8 か月であった。

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

補足等なし。

## （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>

補足等なし。

<日本における教科書等>

補足等なし。

## （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>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 7. 2019 に改訂されているが、内容等に補足なし。

<日本におけるガイドライン等>

補足等なし。

(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

補足等なし。

(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>

要望書では、医師主導治験の結果から *RET* 融合遺伝子を有する進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤の有用性が認められていること<sup>要望4)</sup>、また米国の *NCCN* ガイドライン<sup>企業1)</sup>で、*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本剤の使用が推奨（カテゴリー2A）されている。したがって本剤による治療は、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して、要望されている。

【企業見解】

本剤は「*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌」に対する効能・効果において承認されている国はないものの、米国においては、*NCCN* ガイドライン<sup>企業1)</sup>でその使用が推奨されていることから、実使用がなされていると考えられる。

本邦の医師主導治験の結果<sup>要望4)</sup>において、本剤の有用性は認められていることから、要望された効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

要望書では本邦の医師主導治験<sup>要望4)</sup>及び韓国の臨床試験<sup>要望7)</sup>で使用された、根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する既承認の用法・用量が要望されている。

【企業見解】

要望における本剤の用法・用量は、根治切除不能な甲状腺髄様癌に使用される承認用法・用量と同じである。本邦の治験及び韓国の臨床試験でも同じ用法・用量が採用されており、その試験結果を考慮すると、要望された用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

要望書では、進行・再発の非小細胞肺癌の予後は不良であり、治療成績の改善のためには、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ると述べられている。また、*RET* 阻害剤の分子標的薬はいまだ承認されていないことから、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤の治療は有用として要望されている。



#### 【企業見解】

上記を踏まえ、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬がないなかで、本剤の国内医師主導治験が実施され、その結果は臨床的有用性が期待できると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載のとおり *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、第Ⅲ相試験の実施は困難である。また、要望書に記載されているとおり、本剤の要望効能・効果及び用法・用量における有効性及び安全性は国内医師主導治験<sup>要望 4)</sup>および韓国の臨床試験<sup>要望 7)</sup>において評価され、本剤の使用は NCCN ガイドライン<sup>企業 1)</sup>においても支持されていることから、本剤の有用性は公知であると考え。

したがって、国内医師主導治験<sup>要望 4)</sup>が実施され、本剤の有用性が示唆されていることから、本邦での一部変更承認申請にあたり、さらに追加臨床試験の必要性は低いと考える。

#### 5. 備考

<その他>

▪

#### 6. 参考文献一覧

企業-1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer Version 7. 2019)

企業-2) Oliver Gautschi, Julie Milia, Thomas Filleron, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol 2017 May 1;35(13):1403-10.