

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

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 (一般名)	バンデタニブ
	販売名	カプレルサ錠 100mg
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input checked="" type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・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 (要望された用法・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 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
	希少疾病用医薬品の該当性 (推定対)	約 <u>670</u> 人 (年間推定) <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 年)、死亡数は 74,120 人 (2017 年) である ¹⁾ 。肺癌と診断された

IV-76 日本臨床腫瘍学会

<p>象患者数、推定方法について記載する。)</p>	<p>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。RET 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年間約 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 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)</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 (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>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 (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、EGFR 変異や ALK 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。RET 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)}。</p> <p>RET 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として、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試験が日本国内で行われた⁴⁾。対象は RET 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</p>

	<p>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、RET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、RET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、RET融合遺伝子陽性患者に対するRET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、RET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、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⁾。しかしながら、RET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RET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>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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>						
	<p>米国</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>					
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1816 762 1912">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1816 1382 1912"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1912 762 1964">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1912 1382 1964"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1964 762 2004">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1964 1382 2004"></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量
販売名 (企業名)							
効能・効果							
用法・用量							

IV-76 日本臨床腫瘍学会

		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 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）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）			

IV-76 日本臨床腫瘍学会

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果	

IV-76 日本臨床腫瘍学会

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1)

<海外における臨床試験等>

1)

IV-76 日本臨床腫瘍学会

＜日本における臨床試験等＞

1)

※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)

(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)

＜日本における教科書等＞

1)

(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)

＜日本におけるガイドライン等＞

1)

(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)

(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」とされている。

国内で実施された *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に対する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% (90%信頼区間: 31.1%-74.0%) 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⁾。

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が、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る。これらの治験等では化学療法既治療例が組み入れられていたが、*RET*融合遺伝子陽性患者における前化学療

法の 1 次治療の奏効割合は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化学療法に対する感受性が特に高い集団とは考えられないこと、*EGFR* 変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子あるいは *BRAF* 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、一次治療からの分子標的療法の使用が推奨されていること、全身状態等により化学療法が困難な例も存在すること、米国 NCCN ガイドラインでも特に治療歴についての限定はないことから、化学療法既治療例に限定しないことは妥当と考える。

以上より、要望効能・効果の設定は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 要望用法・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」とされている。

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。また本要望に関して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。

以上より、要望用法・用量の設定は妥当と考える。

<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、臨床試験の成績からも *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。

以上より、バンデタニブは *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患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけられると判断する。

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