

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本リンパ網内系学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3 位 (全 3 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>クリゾチニブ, Crizotinib</p>
	<p>販売名</p>	<p>ザーコリ, XALKORI</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児血液・がん学会 (選定理由) ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)は小児～若年成人に多くみられる疾患である。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性の再発・難治性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	250 mg を 1 日 2 回内服
	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（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 70 人 <推定方法> 国立がん研究センターがん対策情報センターの提供する“地域がん登録全国推計によるがん罹患データ”より、2008 年の悪性リンパ腫（ICD-10：C81-85 C96）の罹患数は 22,055 人と推定されている。このうち未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)は約 1.7%(Pathol Int 2000; 50:696-702 文献 1)と推定される。海外での研究(J Clin Oncol 2012; 30:3939-3946 文献 2) や日本も含む国際共同研究(Blood 2008; 111:5496-5504 文献 3)など多くの報告で ALCL の約半数が ALK 陽性とされているため、ALK 陽性 ALCL の罹患数は約 180 人と推測される。国際共同研究では ALK 陽性 ALCL の 5 年治療成功割合(failure-free survival)が 60%(Blood 2008; 111:5496-5504 文献 3)であり、40%が再発・難治例となると推定される。よって、ALK 陽性 ALCL の罹患数の 40%に相当する約 70 人が再発・治療抵抗性 ALCL にあたると推定される。	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	（効能・効果及び用法・用量を記載する） ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはクリゾチニブとして 1 回 250mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
「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。）	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 未分化大細胞リンパ腫（ALCL）は、細胞表面抗原 CD30 の一様な発現を特徴とする成熟 T 及び NK 細胞リンパ腫の亜型である。ALCL 患者では 50～80%に染色体転座 t (2; 5) (p23; q35) が認められ、この転座により、2 番染色体上の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子と 5 番染色体上の NPM（ヌクレオフォスミン）遺伝子が融合する（ALK 陽性）。一般に、ALK 陽性患者は比較的若	

年層にみられ、ALK 陰性患者に比べて全生存率及び治療成功生存率 (failure-free survival) は良好である。さらに ALK 陽性患者の方が、一般に一次治療に奏効しやすいと考えられている。

ALCL の臨床像としては、全身型 (リンパ節や節外部位が侵される) と皮膚型という大きく異なる 2 つの病型のいずれかを呈する。ALK 陽性及び陰性ともに節外病変も多く認められ、皮膚病変は 20% 以上の患者に認められる。新規患者の多くは進行期であり、疾患関連症状又は予後不良因子と考えられる B 症状 (発熱、体重減少、盗汗) が認められる。これは、この疾患が急速進行性 (aggressive nature) であることを示している。

ALCL に対する標準治療は確立していないが、CHOP 療法 (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) に代表されるアントラサイクリン含有レジメンが用いられることが多い。ALCL のうち ALK 陽性例では ALK 陰性例と比較して治療成績が優れているが、それでも国際共同研究において 5 年治療成功割合 (failure free survival) は 60%、5 年全生存割合は 70% にとどまっている (Blood 2008; 111:5496-5504 文献 3)。カナダから報告されている後方視研究では、ALK 陽性 ALCL を含む再発・難治性 T 細胞リンパ腫の救済化学療法開始後の予後は、無増悪生存期間中央値 3.1 カ月、全生存期間中央値 5.5 カ月であり、T 細胞リンパ腫の病型によらず同様の結果であった (J Clin Oncol 2013; 31:1970-1976 文献 4)。

国内外ともに再発・難治性 ALCL に対する標準治療は確立されておらず、予後が不良な重篤な疾患であることから、新規薬剤の開発が早急に求められている。

以上のことから、再発・難治性 ALCL は、適応疾患の重篤性の「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考えられる。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

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

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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

前述の通り、再発 ALCL 患者に対する救済療法に関する報告は限られ

	<p>ており、標準治療は確立されていない。2013年12月現在、ALK陽性ALCLを対象としたクリゾチニブの有効性・安全性に関する報告としては、ALK陽性リンパ腫に対する欧州で行われた研究者主導のcompassionate use, named patient protocolの結果が2013年米国血液学会で公表されている。対象は11人、年齢中央値28歳(19~55歳)で、9人がALK陽性ALCL、2人がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であった。前治療歴は中央値3ライン(1~4)で、3人が自家造血幹細胞移植、2人が同種造血幹細胞移植の既往があった。Crizotinib 250 mg, 1日2回単独投与により、全奏効割合90.9%、完全奏効割合81.8%で、ALCLに限定すると完全奏効割合100%であった。経過観察期間中央値40カ月(2013年10月)時点で11人中4人が完全奏効を維持しており、4人で進行(うち2人はALCL)がみられた。2年無増悪生存割合63.7% (95%信頼区間30.8-89.1%)、2年全生存割合72.7% (95%信頼区間39.1-94.0%)であった。有害事象は全てグレードI/IIで、ocular flash (10)、末梢浮腫(3)、皮疹(1)、勃起障害(1)、好中球減少(2)、血小板減少(1)、肝検査値異常(1)で、治療関連死亡は1例もみられなかった(文献5)。また、日本も参加して行われた非小細胞肺癌を除くALK転座陽性造血器腫瘍を対象としたオープン第Ib相試験(ファイザー社A8081013, NCT01121588)では、登録された15人中14人が再発・難治性ALK陽性ALCLであり、年齢中央値25歳(15~37歳)で、前治療歴は中央値2ライン(1~6)であった。治療期間中央値は33週間(0.1~117)で、全奏効割合60%、完全奏効は5人にみられた。有害事象のうち最多は下痢(47%)、嘔吐(47%)、視覚異常(40%)、無力症(27%)、咳嗽(27%)、好中球減少(27%)であった。グレード4有害事象は4件(腹痛、クレアチニンキナーゼ上昇、リンパ球減少症、多臓器不全)、グレード5有害事象は1件(中枢神経出血)みられた(文献6)。</p> <p>以上のことから、本剤は医療上の有用性「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」に該当すると考えている。</p>
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] 承認なし	
	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) <u>Xalkori (Pfizer)</u> 文献 7

)
		効能・効果	<p>【*要望と異なる疾患に対する適応】</p> <p>転移性非小細胞性肺癌のうち、FDA の推奨する検査により ALK 陽性が確認されたもの XALKORI is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test.</p>
		用法・用量	<p>1 回 250mg 1 日 2 回内服、腫瘍の進行が確認されるまで患者が内服に耐えうる限り継続する。クレアチニククリアランス 30ml/分未満の透析を要する高度腎障害患者二対四底は 1 回 250mg 1 日 1 回内服。</p> <p>The recommended dose of XALKORI is 250 mg orally, twice daily until disease progression or no longer tolerated by the patient. The recommended dose of XALKORI in patients with severe renal impairment (creatinine clearance<30ml/min) on requiring dialysis is 250 mg orally, once daily.</p>
		備考	リンパ腫に対する効能・効果は承認されていない
	英国	販売名（企業名）	Xalkori (Pfizer) 文献 8)
		効能・効果	<p>【*要望と異なる疾患に対する適応】</p> <p>成人の非小細胞肺癌で、ALK 遺伝子の得意的な再構成もしくは欠損が確認されているもの。</p> <p>XALKORI is an anticancer medicine containing the active substance crizotinib used to treat adults with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer, that presents with a specific rearrangement or defect in a gene called anaplastic lymphoma kinase (ALK).</p>
		用法・用量	<p>1 回 250mg 1 日 2 回内服</p> <p>The recommended dose is one capsule of 250 mg taken orally twice daily (total amount 500 mg).</p>
		備考	リンパ腫に対する効能・効果は承認されていない

			ない
独国	販売名（企業名）	Xalkori (Pfizer) 文献 8)	
	効能・効果	<p>【*要望と異なる疾患に対する適応】</p> <p>成人の非小細胞肺癌で、ALK 遺伝子の得意的な再構成もしくは欠損が確認されているもの。</p> <p>XALKORI is an anticancer medicine containing the active substance crizotinib used to treat adults with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer, that presents with a specific rearrangement or defect in a gene called anaplastic lymphoma kinase (ALK).</p>	
	用法・用量	<p>1 回 250mg 1 日 2 回内服</p> <p>The recommended dose is one capsule of 250 mg taken orally twice daily (total amount 500 mg).</p>	
	備考	リンパ腫に対する効能・効果は承認されていない	
仏国	販売名（企業名）	Xalkori (Pfizer) 文献 8)	
	効能・効果	<p>【*要望と異なる疾患に対する適応】</p> <p>成人の非小細胞肺癌で、ALK 遺伝子の得意的な再構成もしくは欠損が確認されているもの。</p> <p>XALKORI is an anticancer medicine containing the active substance crizotinib used to treat adults with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer, that presents with a specific rearrangement or defect in a gene called anaplastic lymphoma kinase (ALK).</p>	
	用法・用量	<p>1 回 250mg 1 日 2 回内服</p> <p>The recommended dose is one capsule of 250 mg taken orally twice daily (total amount 500 mg).</p>	
	備考	リンパ腫に対する効能・効果は承認されていない	
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	リンパ腫に対する効能・効果は承認されていない	

			ない	
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	リンパ腫に対する効能・効果は承認されていない	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></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			
	〔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		
		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	ガイドラインの記載なし	
	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	ガイドラインの記載なし	
	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	ガイドラインの記載なし
	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	ガイドラインの記載なし
	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	ガイドラインの記載なし
	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	ガイドラインの記載なし

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) 2014年1月19日、Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)にてキーワード”crizotinib”、”lymphoma”を含み”lung”を含まない文献を”Clinical Trial”に限定して検索したところ3件の文献が得られた。そのうちリンパ腫を対象とした文献は小児における海外臨床第1相試験の結果についての1報であった。

<海外における臨床試験等>

1) Mossé YP et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):472-80. 文献9)

【試験デザイン】

1歳以上22歳未満の再発・難治性の固形腫瘍、脳腫瘍およびALCLを対象とした、クリゾチニブの忍容性及び安全性を検討する用量漸増第I相試験

● 主要評価項目：最大耐量（MTD）、第II相試験における推奨用量の特定（副次評価項目として有効性）、安全性プロファイルの評価、小児におけるクリゾチニブの薬物動態に関する情報収集

● 投与スケジュール：クリゾチニブを6段階の用量設定（100, 130, 165, 215, 280, 365 mg/m²/dose）で1日2回経口内服

● 対象：再発・難治性の固形腫瘍、脳腫瘍およびALCL患者79名、うちALCL患者9名

【試験結果】

MTDは280 mg/m²/doseであった。ALCL9名に関して、客観的奏効は、8名（89%）に認められ、そのうち7名（78%）が完全奏効（CR）であった。主な有害事象は、悪心、嘔吐、肝逸脱酵素上昇、視覚障害、下痢、であった。骨髄抑制を含む、多くの事象が軽度又は中等度であり、管理可能であると考えられた。上記から、第II相試験における推奨用量は280mg/m²/doseとされた。

本試験結果から、本剤の忍容性及び安全性が確認され、また、本剤のALK陽性再発・難治性ALCL患者に対する高い有効性が示唆された。

<日本における臨床試験等* >

1) なし

※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) 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) なし

<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、以下の理由から「ALK 陽性の再発・難治性未分化大細胞リンパ腫」とした。

・再発・難治性 ALK 陽性 ALCL を主とする ALK 陽性リンパ腫を対象とした海外 compassionate use, named patient protocol (250 mg, 1 日 2 回、単独経口投与) において、本剤は再発・難治性 ALK 陽性 ALCL の 100% の患者で客観的奏効が得られ、全例で完全奏効が得られた (文献 5)。ALK 転座陽性造血器腫瘍を対象とした第 Ib 相試験においても (250 mg, 1 日 2 回、単独経口投与)、主として再発・難治性 ALK 陽性 ALCL の患者に対して 60% の奏効割合が示され、中央値 33 週の長期投与が可能であった (文献 6)。本剤による治療が再発・難治性の全身性 ALCL 患者に対する予後の改善に寄与する可能性が高いと考えられる。現在、ALK 陽性の再発・難治性の全身性 ALCL に対して標準的な治療法はなく、予後が不良な疾患である (文献 4)。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。

<要望用法・用量について>

1) 要望する用法用量は、小児での第 I 相試験における MTD であった「280 mg/m² を 1 日 2 回内服」よりも低用量であり、上記の欧州での

compassionate use/named patient protocol や、日本を含む国際共同試験として行われたオープン第 1b 相試験(ファイザー社 A8081013 試験、NCT01121588)で採用された用法・用量である。なお、この用量は、国内で承認されている非小細胞肺癌に対する用量(通常、成人にはクリゾチニブとして 1 回 250mg を 1 日 2 回経口投与)と同一である。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 再発・難治性 ALCL に対する標準的な治療法は未整備である。白金製剤またはシタラビン大量療法を含む多剤併用救済化学療法を行い、奏効例では自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や同種造血幹細胞移植などが選択肢と考えられるが、救済化学療法の奏効割合は低く、造血幹細胞移植に進むこととの出来るのはごく一部の患者に限定される。
- 2) 上記の海外における compassionate use, named patient protocol による報告においてクリゾチニブに関連する重篤な合併症は報告されておらず、再発・難治性 ALCL に対する安全性の高い治療選択肢に位置づけられることが期待される。また、外来通院治療が可能と推測される内服薬であり、治療中の生活の質の低下を軽減する治療選択肢としても期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

「日本人再発・難治性 ALK 陽性 ALCL 患者を対象としたクリゾチニブの単群非盲検第 II 相試験」

対象症例数が極めて少ないため、検証的試験の実施は極めて困難である。現在、ALK 融合遺伝子陽性未分化大細胞リンパ腫を含む悪性腫瘍(非小細胞肺癌以外)に対する global 臨床第 I 相試験が、我が国も参加して実施されている(登録は終了)。本試験で安全性などが確認されれば、有効性を主要評価項目とした少数例の日本人再発・難治性 ALK 陽性 ALCL 患者(もしくは第 I 相試験と同じ対象疾患患者)の単群非盲検第 II 相試験を行う。アントラサイクリンを含む初回多剤併用化学療法後に再発・増悪を生じた ALK 陽性 ALCL 患者(もしくは ALK 陽性の非小細胞性肺癌以外の悪性腫瘍患者)を対象としてクリゾチニブ単剤療法(250 mg、1 日 2 回経口投与)の有効性を評価する。試験適格基準(年齢を除く)、除外基準、評価方法は、ADV0912 試験 文献 7) と同一とする。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

- 1) Aoki R, al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis

- of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int.* 2008 Mar;58(3):174-82.
- 2) Sibon D, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 10;30(32):3939-46.
 - 3) Savage KJ, et al.; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
 - 4) Mak V, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):1970-6.
 - 5) Redaelli S et al. High Response Rates To Crizotinib In Advanced, Chemoresistant ALK+ Lymphoma Patients. 55th ASH Annual Meeting and Exposition Abstracts, 2013, abstract #368.
 - 6) Gambacorti-Passerini C et al. Safety and Clinical Activity Of Crizotinib In Patients With ALK-Rearranged Hematologic Malignancies. 55th ASH Annual Meeting and Exposition Abstracts, 2013, abstract #4342.
 - 7) Mossé YP et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):472-80.
 - 8) XALKORI® Prescribing Information. Pfizer, Inc., United States, 2013.
 - 9) XALKORI® Package leaflet Pfizer, Inc., Europe, 2013.