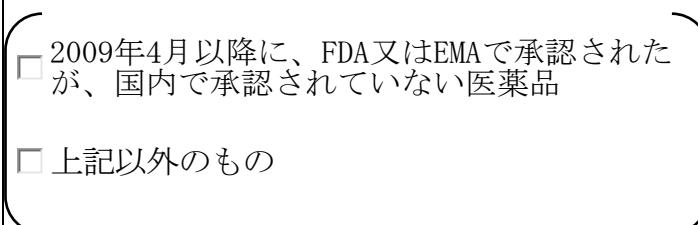
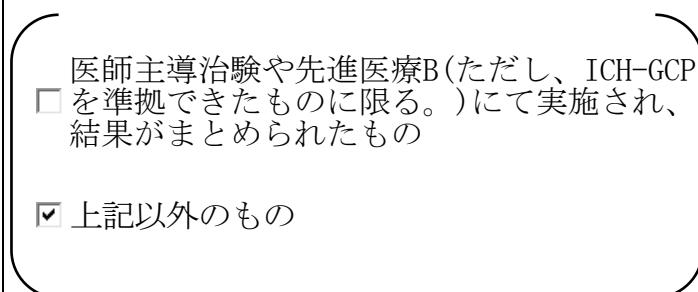


(別添様式 1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関する事項

| | | |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本小児血液・がん学会) | |
| | <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) | |
| | <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；) | |
| 優先順位 | 7 位 (全 9 要望中) | |
| 要望する医薬品 | 成 分 名 (一般名) | クリゾチニブ |
| | 販 売 名 | XALKORI |
| | 会 社 名 | ファイザー株式会社 |
| | 国内関連学会 | 日本血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) リンパ腫を診療する医師が多数在籍する |
| | 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 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 checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの |

| | | |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 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。) | 280 mg/m ² を 1 日 2 回内服 |
| | 備 考 (該当する場合はチェックする。) | <input checked="" 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。) | <u>約 10 人</u> <推定方法> 日本小児血液・がん学会疾患登録例数において、ALCL 登録件数は、2008 年 16 例、2009 年 24 例、2010 年 15 例であった。標準治療のひとつである ALCL99 の無イベント生存率 (EFS) 70%から、再発・増悪例の発生は 4-8 例/年と推測される。当初は頻回再発例が加わることになるため、約 10 人と推定した。 | |
| 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. 適応疾病的重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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) <p>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。</p> <p>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</p> | |

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。

小児 ALCL に対する標準治療には、欧州と日本の国際共同臨床試験により有効性と安全性が確認された ALCL99 が位置づけられる。ALCL99 はデキサメサゾン、シクロホスファミド、大量メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、シタラビン、ドキソルビシンによる多剤併用化学療法であり、試験登録された 352 例の 2 年無イベント生存率は 74.1%、2 年生存率は 92.5% と報告されている (Brugières L, et al. J Clin Oncol 27: 897-903, 2009)。臨床試験に参加した国別の成績に差は明らかでなかった。小児 ALCL に対する初期治療成績は概ね良好であるものの、約 20% の頻度の高リスク群に対する治療整備、約 30% の頻度の再発例に対する治療整備が課題である。後方視的集計により、初期治療早期から進行を示す治療抵抗例、および化学療法に感受性を示しながら頻回に再発を生じる例に対する同種造血細胞移植の有効性が示唆されている (Mori T, et al. Br J Haematol 132: 594-7, 2006, Woessmann W, et al. Br J Haematol 133: 176-82, 2006)。また、再発例に対するビンプラスチニン単独投与の有効性が示唆されている (Brugières L, et al. J Clin Oncol 27: 5056-61, 2009) ものの至適治療期間は明確でなく、年余にわたる長期治療が行われることも少なくない。小児においてがん治療後の晚期合併症 (2 次がん、成長障害、内分泌障害など) は深刻な問題であり、分子標的治療などの新規治療開発が期待されている。

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)

| | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>前述の通り、再発小児 ALCL 患者に対するセカンドライン治療に関する報告は限られており、標準治療は確立されていない。2013 年 12 月現在、小児年齢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、米国 Children's Oncology Group (COG) が、小児固形腫瘍および ALCL を対象として行った第 I 相試験の結果が公表されている。対象となった ALCL 患者 9 人中 8 人において、部分覚解もしくは完全覚解が得られたと報告されている。重篤な有害事象は報告されていない。文献 1)</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 | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|-------|----------|-------|-------|
| | いずれの国でも承認なし | | | | | | |
| | [欧米等 6 か国での承認内容] | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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 rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</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） | 効能・効果 | 用法・用量 |
| 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） | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | |
| <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table> | 英国 | 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 | | | | | | |
| <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table> | 独国 | 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 | | | | | | |
| <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table> | 仏国 | 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 | | | | | | |
| <table border="1"> <tbody> <tr> <td>加国</td> <td>販売名（企業名）</td> </tr> </tbody> </table> | 加国 | 販売名（企業名） | | | | | |
| 加国 | 販売名（企業名） | | | | | | |

| | | | |
|--|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | 豪国 | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | | <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に下線） | |

| | | |
|----|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国 | ガイドライン名 | 米国 National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) |
| | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment、Recurrent Childhood NHL Treatment |
| | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 280mg/m ² /dose |
| | ガイドラインの根拠論文 | 1. Gambacorti-Passerini C, et al. N Engl J Med 364: 775-6, 2011, 2. Mosse YP, et al. J Clin Oncol 30 (Suppl 15): A-9500, 2012. |
| | 備考 | http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9 |
| 英國 | 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・用量に關 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・効果に關 連のある記載 箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用 法・用量に關 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・効果に關 連のある記載 箇所) | |
| | | 用法・用量 (または効 能・効果に關 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・効果に関する記載箇所) | |
| | 用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所) | |
| | 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) 2013 年 12 月 22 日、Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) にてキーワード”crizotinib”、”pediatric”、”child”、及び”lymphoma”を用い文献検索を行った結果、10 件の文献が得られた。このうち、小児における海外臨床第 1 相試験結果 1 報を選択した。

<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 1)

【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。ALCL 9 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。骨髓抑制を含む、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※>
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
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) 記載なし

<日本における教科書等>
1) 記載なし

(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 National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) の Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment、Recurrent Childhood NHL Treatment に以下が記されている。
For recurrent or refractory anaplastic large cell lymphoma, (中略)
Crizotinib, a kinase inhibitor that blocks the activity of the NPM-ALK fusion protein, has been evaluated in children and adults with relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma. (Gambacorti-Passerini C, et al. N Engl J Med 364: 775-6, 2011, Mosse YP, et al. J Clin Oncol 30 (Suppl 15): A-9500, 2012.) There are two case reports of adults with anaplastic large cell lymphoma who achieved complete responses to crizotinib, and seven of eight children with anaplastic large cell lymphoma treated on the pediatric phase I study of crizotinib achieved complete responses. (Gambacorti-Passerini C, et al. N Engl J Med 364: 775-6, 2011, Mosse YP, et al. J Clin Oncol 30 (Suppl 15): A-9500, 2012.)

【申請者による和訳】

再発性または難治性の未分化大細胞型リンパ腫については、(中略)

NPM-ALK 融合蛋白の活性を遮断するキナーゼ阻害薬の crizotinib が、再燃/難治性未分化大細胞型リンパ腫の小児および成人において評価されている。(Gambacorti-Passerini C, et al. N Engl J Med 364: 775-6, 2011, Mosse YP, et al. J Clin Oncol 30 (Suppl 15): A-9500, 2012.) crizotinib に対して完全奏効を達成した未分化大細胞型リンパ腫の成人に関する症例報告は 2 件あり、小児での crizotinib に関する第 I 相研究では、治療を受けた未分化大細胞型リンパ腫の小児 8 人中 7 人が完全奏効を達成した。(Gambacorti-Passerini C, et al. N Engl J Med 364: 775-6, 2011, Mosse YP, et al. J Clin Oncol 30 (Suppl 15): A-9500, 2012.)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9>

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

(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。

・小児再発・難治性全身性 ALCL を対象とした海外第 I 相試験（単独投与）において、本剤は 89% の被験者で客観的奏効が得られた。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示唆された。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。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) 用法用量は、上記第 I 相試験における MTD であり、第 II 相試験における推奨用量である「280 mg/m² を 1 日 2 回内服」とした。これは米国における第 II 相試験でも採用されている用法・用量であり、日本においても、専門医の十分な管理下で使用する場合、日本の小児患者に適用可能である、ことから妥当と考えられる。なお、この用量は、国内で承認されている非小細胞肺がんに対する用量（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）の約 2 倍に相当する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 小児再発・難治性 ALCL に対する標準的な治療法は未整備である。ビンプラスチン長期投与、同種造血幹細胞移植などが選択肢と考えられるが、治療期間、晚期合併症（二次がん、成長障害、内分泌障害など）は深刻な問題である。
- 2) 海外の第I相試験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、小児再発・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

1) 「日本人小児再発・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 I/II 相試験」

対象症例数がごくわずかであるため、試験の実施は極めて困難であり、安全性評価を主目的としたごく少数例の試験を行う。標準的な化学療法の後に再発・増悪を生じた小児期の ALCL 患者に対する米国における小児を対象とした第I相試験 (ADVL0912) により決定された推奨用量によるクリゾチニブ単剤療法の安全性（第I相試験）と有効性（第I/II相試験）を評価する。試験適格基準、除外基準、評価方法は、ADVL0912 試験 文献1）と同一とする。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 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.
- 2) XALKORI® Prescribing Information. Pfizer, Inc., United States, 2013.
- 3) XALKORI® Package leaflet Pfizer, Inc., Europe, 2013.