

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	株式会社ヤクルト本社	
要望された医薬品	要望番号	II-38
	成分名 (一般名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	販売名	カンプト点滴静注 40mg・同 100mg
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	食道癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m ² を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1クールとして、投与を繰り返す。 B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m ² を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1クールとして、投与を繰り返す。 国際用量：250mg/m ² を 3 週間間隔で点滴静注し、これを 1クールとし投与を繰り返す。
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<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] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 学会からの要望効能・効果にある「切除不能転移・再発食道癌」の治療は、本邦及び海外共にシスプラチンや 5-FU を中心とした併用療法が主として用いられている。欧米等 6 カ国でイリノテカン塩酸塩水和物 (以	

	<p>下、本剤) に対して「切除不能転移・再発食道癌」を効能・効果として承認している国は無いものの、NCCN Guidelines^{企業1)}では、ファーストラインにおける5-FUとの併用はCategory2A、セカンドラインにおけるCDDPとの併用及び単剤での治療はそれぞれCategory2A及びCategory2Bとされ、本剤は食道癌治療の選択肢として推奨されている。本邦における本剤の食道癌での検討例では、セカンドライン(化学療法施行例)に対し、CDDPおよび本剤の臨床成績が複数報告^{企業28-33)}され、用法・用量も同様なものであったことから海外の試験成績を本邦の患者集団に外挿することは可能であると考えられる。さらに、本剤は本邦において胃癌でシスプラチンとの併用実績が、又結腸・直腸癌で5-FUとの併用実績が十分にあるため、食道癌においてもこのような併用療法の安全性は十分に確保できるものと考えられる。以上の点から、公知申請が可能と考える。</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、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 (上記に分類した根拠)</p> <p>進行食道癌は、極めて予後不良な疾患であるため。</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 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 checked="" 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</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>食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、手術もしくは化学放射線療法後の④再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別される。</p> <p>①術前・術後補助化学療法</p> <p>海外では、教科書及び診療ガイドライン等で、術前・術後補助化学療法は食道癌の治療体系に位置づけられていない。</p> <p>本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン(2007年版)^{企業2)}において、術後補助化学療法としては5-FUとCDDPとの併用投与が術後再発予防に意義があると記載されている。一方、術前補助化学療法については、効</p>

	<p>果は明確ではないとの記載がある。</p> <p>②術前化学放射線療法 NCCN Guidelines ^{企業 1)}において、本剤と CDDP との併用投与は Category2B となっている。 本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン (2007 年版) ^{企業 2)}において、術前化学放射線療法については、わが国において推奨するだけの十分な根拠はないと記載されており、本剤の術前補助放射線化学療法に関する公表文献も確認されていない。</p> <p>③根治的放射線療法 NCCN Guidelines ^{企業 1)}においても、本剤と CDDP との併用投与は Category2B となっている。 本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン (2007 年版) ^{企業 2)}において、根治的放射線療法については、5-FU と CDDP との併用投与が標準的であると記載されているが、本剤の記載はない。また、根治を目指した放射線療法として、本剤を用いた公表文献も確認されていない。</p> <p>④再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法 NCCN Guidelines ^{企業 1)}では、本剤はファーストラインで他の抗悪性腫瘍薬との併用において記載されており、5-FU との併用が Category2A に分類されている。また、セカンドラインでは単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与が記載されており、CDDP との併用が Category2A に分類されている。本邦では食道癌診断・治療ガイドライン (2007 年版) ^{企業 2)}において本剤の記載はない。</p> <p>欧米等 6 ヶ国で本剤に対して「切除不能転移・再発食道癌」を効能・効果として承認している国は無いものの、NCCN Guidelines ^{企業 1)}では、ファーストラインにおける 5-FU との併用は Category2A、セカンドラインにおける CDDP との併用は Category2A とされており、本剤は食道癌治療の選択肢として推奨されている。以上より、医療上の有用性の区分はウ「欧米において標準的治療に位置付けられており、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」に該当すると考える。</p>
備考	

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 か国での承認状況</p> <p>(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> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認無し</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認無し</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認無し</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認無し</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認無し</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認無し</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></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を下線)		米国	販売名 (企業名)	承認無し	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認無し	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認無し	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認無し	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認無し	効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)	承認無し	効能・効果		用法・用量		備考
	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)	承認無し																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	承認無し																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認無し																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認無し																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	承認無し																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)	承認無し																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>(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。)</p>	<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																																																									
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2011)^{企業 1)}</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td>食道癌 ESOPH-E 2 of 14 (p29)に Preoperative Chemoradiation、Perioperative Chemotherapy 及び</td> </tr> </tbody> </table>			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	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2011) ^{企業 1)}	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	食道癌 ESOPH-E 2 of 14 (p29)に Preoperative Chemoradiation、Perioperative Chemotherapy 及び																																																
	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	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2011) ^{企業 1)}																																																								
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	食道癌 ESOPH-E 2 of 14 (p29)に Preoperative Chemoradiation、Perioperative Chemotherapy 及び																																																								

			<p>Definitive Chemoradiation の記載箇所が、ESOPH-E 3 of 14 (p30)に First Line Therapy 及び Second Line Therapy の記載箇所があり、各箇所に irinotecan を含むレジメンが記載されている。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>PREOPERATIVE CHEMORADIATION</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irinotecan and cisplatin <u>Irinotecan 65mg/m² IV on days 1, 8, 22, 29,</u> Cisplatin 30mg/m² IV on days 1, 8 22, 29 <p>SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY AND CHEMORADIATION (SURGICAL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irinotecan and cisplatin Cisplatin 30mg/m² IV on days 1, 8 22, 29, <u>Irinotecan 50mg/m² IV on days 1, 8, 22, 29,</u> With radiation preoperative, then Cisplatin 30mg/m² IV on days 1 and 8, <u>Irinotecan 65mg/m² IV on days 1 and 8,</u> Cycled every 21 days for 3 cycles postoperative <p>Preoperative Cisplatin 30mg/m² IV on days 1 and 8, <u>Irinotecan 65mg/m² IV on days 1 and 8,</u> Cycled every 21 days for 2 cycles Followed by Cisplatin 30mg/m² IV, <u>Irinotecan 65mg/m² IV,</u> Given with radiation Days 1, 8, 15, 22 or Days 1, 8, 22, and 29</p> <p>DEFINITIVE CHEMORADIATION (NON-SURGICAL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irinotecan and cisplatin <u>Irinotecan 65mg/m² IV on days 1, 8, 22, 29,</u> Cisplatin 30mg/m² IV on days 1, 8 22, 29 <p>FIRST-LINE THERAPY</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ● 5-FU and irinotecan <u>Irinotecan 80mg/m² IV on Day1,</u> Leucovorin 500mg/m² IV on Day1, 5-FU 2000mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day1 Weekly for 6 weeks followed by 1 week off treatment <u>Irinotecan 180mg/m² IV on Day1,</u> Leucovorin 400mg/m² IV on Day1, 5-FU 400mg/m² IVP on Day1, 5-FU 1200mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day1 and 2, cycled every 14 days <u>Irinotecan 80mg/m² IV on Day1,</u> Leucovorin 500mg/m² IV combined with 5-FU 2000mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day1 Weekly for 6 weeks followed by 2 weeks off treatment ● Docetaxel and irinotecan Docetaxel 35mg/m² IV on Day1 and 8, <u>Irinotecan 50mg/m² IV On Day1 and 8,</u> Cycled every 21 days SECOND-LINE THERAPY ● Irinotecan and cisplatin <u>Irinotecan 65mg/m² IV on day1 and 8,</u> Cisplatin 25-30mg/m² IV on day1 and 8, Cycled every 21 days ● Irinotecan and fluoropyrimidine <u>Irinotecan 250mg/m² IV on day1,</u> Capecitabine 1000mg/m² PO BID on day1-14, Cycled every 21 days <u>Irinotecan 180mg/m² IV on Day1,</u>
--	--	--

		<p>Leucovorin 400mg/m² IV on Day1, 5-FU 400mg/m² IVP on Day1, 5-FU 1200mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day1 and 2, cycled every 14 days</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irinotecan and docetaxel Docetaxel 35mg/m² IV on Day1 and 8, <u>Irinotecan 50mg/m² IV On Day1 and 8,</u> Cycled every 21 days ● Irinotecan and mitomycin <u>Irinotecan 150mg/m² IV on day1 and 15,</u> Mitomycin 8mg/m² IV on day1, Cycled every 28 days <p><u>Irinotecan 125mg/m² IV on day1,</u> Mitomycin 5mg/m² IV on day1, Cycled every 14 days</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irinotecan <u>Irinotecan 250-350mg/m² IV on Day1,</u> Cycled every 21days <p><u>Irinotecan 180mg/m² IV on Day1,</u> Cycled every 14days</p> <p><u>Irinotecan 125mg/m² IV on Day1 and 8,</u> Cycled every 21days</p>
	<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009;27:e15619 企業³⁾</p> <p>J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008;26:4532 企業⁴⁾</p> <p>Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1430-6 企業⁵⁾</p> <p>Presented at the Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract 9 企業⁶⁾</p> <p>J Clin Oncol 2004; 22:4319-4328 企業⁷⁾</p> <p>Ann Oncol 2008;19:1450-1457 企業⁸⁾</p> <p>J Clin Oncol 2008;26(suppl 15):Abstrct 15539 企業⁹⁾</p>

		<p>Anticancer Drugs 2009;20:165-173 企業 10)</p> <p>Ann Oncol 2009;20:1242-1248 企業 11)</p> <p>J Thorac Oncol 2010;5:713-718 企業 12)</p> <p>J Clin Oncol (Meeting Abstracts)2010;28:4006 企業 13)</p> <p>Oncology (Williston Park) 2004;18:22-25 企業 14)</p> <p>Cancer Chemotherapy Pharmacol 2009;64:455-462 企業 15)</p> <p>J Clin Oncol 2009;27(suppl 15):Abstract 4549 企業 16)</p> <p>Am J Clin Oncol 2005;28:581-585 企業 17)</p> <p>J Chemother 2003;15:275-281 企業 18)</p> <p>J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009;27:4540. 企業 19)</p> <p>J Thorac Oncol 2010;5:713-8 企業 20)</p>
	備考	<p>CMS(Centers for Medicare & Medicaid Services) 企業 21)</p> <p>Article ID Number A46757:</p> <p>Indications に遠隔転移を有する食道癌が記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Esophageal</u> and gastric cancer, metastatic <p>Utilization に以下の様に記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weekly dosage schedule-Recommended starting dose in adults is 125 mg/m² once a week for 4 weeks, followed by a 2- week rest period. • Once-every-3-week dosage schedule-Recommended starting dose is 350 mg/m². The recommended treatment regimen (one course) is once every 3 weeks. • Once every-2-week schedule-Recommended starting dose is 180 mg/m². <p>米国臨床腫瘍学会 (ASCO)の診療ガイドライン及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) に記載なし。</p>
	英国	不明
	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	欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドラインに記載なし。
	独国	ガイドライン名	不明
		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	欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドラインに記載なし。
	仏国	ガイドライン名	不明
		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	欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドラインに記載なし。
	加国	ガイドライン名	不明
		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	
	豪州	ガイドライン名	不明
		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) 2011年12月16日現在、PubMedのlimit機能を用い、Dates:published in the last 5 yearsの条件の下、esophageal cancer及びirinotecanをキーワードに文献を検索すると、62件の公表文献が抽出された。その中から、症例報告、レビューを除き、100例以上が対象であった2つの試験の報告を以下に示す。なお、この2つの試験は胃癌/胃・食道接合部腺癌を対象とした試験であり、食道癌の患者のみを対象とした試験ではない。

検索式: (("oesophageal cancer"[All Fields] OR "esophageal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("esophageal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "esophageal neoplasms"[All Fields] OR ("esophageal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "esophageal cancer"[All Fields]) AND ("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields])) AND ("2006/12/17"[PDat] : "2011/12/15"[PDat])

<海外における臨床試験等>

1) Samalin E, Afchain P, Thézenas S, Abbas F, Romano O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Desseigne F, Edeline J, Mitry E, Bouché O, Adenis A, Aparicio T, Dorval E, Kramar A, Ychou M. Efficacy of irinotecan in combination with 5-fluorouracil (FOLFIRI) for metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinomas (MGA) treatment. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 ;35:48-54. 企業 22)

フランスの13施設で1999年5月から2007年3月までにFOLFIRI療法が施行された転移を有する胃癌/胃・食道接合部腺癌のデータをレトロスペクティブに集計した結果である。

集計された化学療法の用法・用量を表1に示す。

表1 化学療法の用法・用量

	薬剤名	投与量(投与時間)	投与方法
FOLFIRI	FA	400mg/m ² (2時間)	q2w
	5-FU	400mg/m ² (bolus)	
	5-FU	2400mg/m ² (46時間)	
	CPT-11	180mg/m ² (90分)	

【被験者背景】

212例（男性75%、年齢中央値62歳、胃・食道接合部腺癌43%、FOLFIRI療法を1st lineで受けた症例65%、2nd line以降で受けた症例35%）のデータが集計され、安全性、抗腫瘍効果、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS）について解析された。

【投与状況】

FOLFIRI療法を1st line及び2nd line以降で施行した場合のそれぞれの投与状況を表2に示す。

表2 投与状況

	1st line (N=137)	2nd line 以降 (N=75)
総投与サイクル数	1195	468
投与サイクル数(中央値)[範囲]	8 [1-28]	6 [1-20]

【安全性】

有害事象はGrade3以上のみ報告され、主なものは好中球減少、下痢、悪心、嘔吐及び貧血であり、それぞれ18%、6%、6%、6%、5%であった。なお、治療関連死は1例認められ、原因は発熱性好中球減少であった。

【有効性】

FOLFIRI療法を1st line及び2nd line以降で施行された場合、それぞれの有効性を表3に示す。

表3 有効性

	1st line (N=137)	2nd line 以降 (N=75)

奏効率 (CR+PR) ^{*1} [95% CI]	39% [28-50]	21% [10-35]
PFS [95% CI]	5.8 カ月 [5.4-7.8]	3.9 カ月 [3.2-4.8]
OS [95% CI]	12.7 カ月 [10.5-15.6]	9.2 カ月 [5.3-12.4]

*1 標的病変を有し評価対象となった症例は、1st line では 90 例であり、2nd line 以降では 54 例であった。

なお、有効性および安全性共に食道癌に絞ったデータは報告されていない。

2) Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Cisar L, Wang K, Bugat R. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008 ;19:1450-7. Epub 2008 Jun 16.^{企業⁸⁾}

化学療法未治療の進行の胃癌/胃・食道接合部腺癌を対象に、イリノテカン、フルオロウラシルと葉酸の併用療法 (IF) とシスプラチンとフルオロウラシルの併用療法 (CF) を比較するため、多施設共同の無作為化比較第 III 相試験が実施された。

試験の目的は、IF 群の CF 群に対する優越性または非劣性を検証することであり、主要評価項目は無増悪期間 (time to progression : TTP)、副次評価項目は抗腫瘍効果、奏効期間、治療成功期間 (time to treatment failure : TTF) 及び全生存期間 (overall survival: OS) とした。

設定されたそれぞれの化学療法の用法・用量を表 4 に示す。

表 4 化学療法の用法・用量

	薬剤名	投与量(投与時間)	投与方法
IF	FA	500mg/m ² (2 時間)	6 週間毎週投与を 7 週毎に繰り返す
	5-FU	2000mg/m ² (22 時間)	
	CPT-11	80mg/m ² (30 分)	
CF	5-FU	5000mg/m ² (5 日間)	q4w
	CDDP	100mg/m ² (1-3 時間)	

【被験者背景】

2000 年 6 月から 2002 年 3 月までに 337 例が割付けされ (IF 群 172 例、CF 群 165 例)、各群 2 例が投与前の病態進行または有害事象の発生により投与されず、解析から除外された。

被験者背景は、KPS100%を除いてどちらの群も同様であった (表 5)。

表 5 主な被験者背景

	IF (N=170)	CF (N=163)
性別：男(%)	73.5	66.3
女(%)	26.5	33.7
年齢中央値(歳)[範囲]	8 [29-76]	59 [28-77]
KPS 100%(%)	26.5*	16.6*
90%(%)	38.8	41.7
80%(%)	34.1	40.5
70%(%)	0.6	1.2

* p=0.028

【投与状況】

投与状況は、IF 群では治療期間中央値は 21 週（範囲：1-75 週）であり、CF 群では 17 週（範囲：4-73 週）であった。

【有効性】

有効性のまとめを表 6 に示す。

表 6 有効性のまとめ

	IF 群		CF 群		p 値	ハザード比 (95%CI)
	解析対象 症例数	中央値 (95%CI)	解析対象 症例数	中央値 (95%CI)		
TTP	170	5.0 カ月 (3.8-5.8)	163	4.2 カ月 (3.7-5.5)	0.088	1.23 (0.97-1.57)
TTF	170	4.0 カ月 (3.6-4.8)	163	3.4 カ月 (2.5-3.8)	0.018	1.43 (1.14-1.78)
奏効期間	54	7.6 カ月 (7.0-9.3)	42	7.4 カ月 (6.4-8.3)	0.13	1.45 (0.90-2.35)
OS	170	9.0 カ月 (8.3-10.2)	163	8.7 カ月 (7.8-9.8)	0.53	1.08 (0.86-1.35)
奏効率	170	31.8%	163	25.8%	0.23	—

【安全性】

治療関連死は 6 例認められた。その内訳は、IF 群では好中球減少性感染によるものが 1 例、CF 群では、血液毒性で 2 例、発熱性好中球減少で 1 例、心毒性で 1 例及び腸閉塞で 1 例であった。

血液毒性は、両群とも最も高頻度に認められた。Grade3/4 の好中球減少は CF 群では 51.6%で IF 群の 24.8%に比べ有意に高かった (p<0.001)。また、発熱または感染を伴う好中球減少が、CF 群では 10.2%、IF 群では 4.8%で見られた。血小板減少は CF 群で高頻度に見られ、Grade3/4 の血小板減少は IF 群では 1.8%で

あったのに対して、CF 群では 11.7%で見られた (p=0.0003)。

消化器毒性は、Graed3/4 の下痢が IF 群で 21.6%に発現し、CF 群の 7.2%と比べ高頻度に発現した (P<0.001)。悪心及び嘔吐の発現頻度は同様であったが、口内炎においては CF 群で多く、IF 群の 2.4%に対して 16.9%であった (P<0.001)。

なお、有効性および安全性共に食道癌に絞ったデータは報告されていない。

<日本における臨床試験等>

なし

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

1) Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007 ;27:2705-14. 企業²³⁾
本剤については、進行・再発食道癌に対する化学療法として、Ilson ら企業²⁴⁾と Govindan ら企業²⁵⁾の論文について紹介され、シスプラチンやドセタキセルとの併用療法が記載されている。

2) Cen P, Ajani JA. Medical treatment for advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 ;23:631-5. 企業²⁶⁾
本剤については、胃食道腺癌に対する化学療法として、Dank ら企業⁸⁾の論文について紹介され、その結果を踏まえ 2nd line での使用を推奨している。

(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) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition 2011 企業²⁷⁾の食道癌に対する化学放射線療法または化学療法の項に記載されており、以下に要約する。

術前化学放射線療法では、これまでに様々な薬剤と放射線療法の併用が本剤も含めて検討されている。化学療法では、単剤での治療及びシスプラチン、ドセタキセルまたは 5-FU の持続投与との併用療法が検討されてきた。イリノテカンと 5-FU の持続投与の併用療法においては、シスプラチンと 5-FU の持続投与の併用療法と比較した試験で、有効性は同等であり、安全性の面ではイリノテカンの方が優れていた企業⁸⁾。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 日本臨床腫瘍学会編集 南江堂 改訂第 2 版
記載無し

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2011)^{企業1)}

食道癌に対する化学療法として、以下の治療法が記載されている。

術前化学放射線療法 (ESOPH-E 2 of 14 (p29))

- Irinotecan and cisplatin (category 2B)

化学療法+化学放射線療法 (ESOPH-E 2 of 14 (p29))

- Irinotecan and cisplatin (category 2A)

根治的放射線化学療法 (ESOPH-E 2 of 14 (p29))

- Irinotecan and cisplatin (category 2B)

再発または局所進行食道癌に対する化学療法

First Line (ESOPH-E 3 of 14 (p30))

- Fluoropyrimidine(5-FU) and irinotecan (category 2A)
- Docetaxel and irinotecan (category 2B)

Second Line (ESOPH-E 3 of 14 (p30))

- Irinotecan and cisplatin (category 2A)
- Irinotecan and Fluoropyrimidine(5-FU or capecitabine) (category 2B)
- Irinotecan and docetaxel (category 2B)
- Irinotecan and mitomycin (category 2B)
- Irinotecan (category 2B)

<日本におけるガイドライン等>

1) 食道癌診断・治療ガイドライン, 日本食道学会編, 金原出版, 2007^{企業2)}

単剤で有効性が示されている薬剤として以下のように記載されている。

食道癌に対する化学療法は 5-FU, シスプラチン, マイトマイシン C, ブレオマイシン, ビンデシン, アドリアマイシン, パクリタキセル, ドセタキセル, ビノレルビン, ネダプラチン, イリノテカン, ゲムシタビンなど多数の薬剤でその有効性は認められているが、単剤での奏効率は 15~30%程度と低く CR 例も稀であり、単剤での生存延長は認められていない。現在最も汎用されている薬剤は 5-FU とシスプラチンの 2 剤である。

併用療法での治療効果として以下のように記載されている。

現在最も汎用されているのは 5-FU+シスプラチンの 2 剤併用である。また、近年海外ではパクリタキセル, イリノテカン, ゲムシタビンなど、国内ではネダプラチンなどを用いた併用療法も試みられているが、まだ大規模な第 III 相試験の報告はなく、標準的治療に位置付けされている 5-FU+シスプラチンを上回るメリットは未だ証明されていない。現時点でわが国では、初回治療として

は 5-FU+シスプラチンを行い、二次治療としてドセタキセルを行う場合が多い。いずれにしても上記の併用療法を含めた化学療法単独ではその効果には限界があり、化学療法単独の適応は切除不能の転移を有する症例に限られる。

(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) Keisho Chin, Satoshi Baba, Hisashi Hosaka, Akiyoshi Ishiyama, Nobuyuki Mizunuma, Eiji Shinozaki, Mitsukuni Suenaga, Takuyo Kozuka, Yasuyuki Seto, Noriko Yamamoto, Kiyohiko Hatake. Irinotecan Plus Cisplatin for Therapy Small-cell Carcinoma of the Esophagus: Report of 12 Cases from Single Institution Experience. Jpn J Clin Oncol. 2008 ;38(6):426-31. 企業²⁸⁾

CPT-11+シスプラチンによる治療を受けた食道小細胞癌患者 12 例(男 11 例、女 1 例、53~77 歳、中央値 66 歳)のレトロスペクティブレビューを行った。1 日目に CPT-11(70mg/m²、90 分静注)を投与後、シスプラチン(80mg/m²、2 時間静注)を投与し、15 日目に同量の CPT-11 を投与するレジメンを 4 週間毎に繰り返した。合計 46 コースの化学療法レジメンを投与した(中央値 3.5 コース)。完全奏効が 2 例及び部分奏効が 8 例においてみられた。生存期間の中央値は 417 日(97~1626 日)で、3 例は 40 カ月を超えて生存した。最も頻度の高い副作用は嘔気/嘔吐及び下痢であった。2 例においてグレード 3~4 の嘔気及び 3 例においてグレード 3~4 の下痢がみられた。2 例においてグレード 4 の好中球減少症、1 例においてグレード 4 の貧血、3 例においてグレード 3~4 の低ナトリウム血症が観察されたが、他の血液学的副作用は軽度で、治療関連死はなかった。

2) 中島秀彰、松田裕之、森恵美子、山本一治、岡武志、福田篤志、松浦弘、岡留健一郎、進行・再発食道癌に対する CDDP+CPT-11 療法の有用性についての検討、日本消化器外科学会雑誌、2003 年 36 巻 10 号 p.1447-8 企業²⁹⁾

【目的】進行・再発食道癌に対する CDDP+CPT-11 療法の有用性について検討した。

【対象と方法】対象は進行食道癌 7 例と術後再発食道癌 1 例の計 8 例。CDDP 30mg/m²、CPT-11 60mg/m²を day1、8、15 に投与した。【結果】男女比は 6 : 2、年齢は 47-72 歳 (平均 57 歳)。治療効果は CR 1 例、PR 4 例、NC 2 例、PD 1 例で、奏効率は 62% (5/8)。生存期間は 3-45 カ月 (平均 15 カ月)。Grade 3 以上の有害事象は 5 症例に認めたが、1 例を除いて治療を完遂できた。

3) 水入寛純、檜原淳、岡田守人、CDDP と CPT-11 併用化学療法が奏効した Stage IV b 食道小細胞癌の 1 例、癌と化学療法 2009 年 36 巻 5 号 p. 831 - 4 企業³⁰⁾

症例は 59 歳、男性。2003 年 4 月 28 日近医にて上部消化管内視鏡検査を施行し、胸部中部食道に 2 型病変を認め、生検にて小細胞癌と診断された。5 月 15 日当院紹介入院となり、胸腹部 CT にて気管分岐部直下の食道壁の肥厚、縦隔リンパ節腫大、多発性肝転移、膵転移を認め、StageIVb と診断した。CDDP 60 mg/m² (day 1), CPT-11 60 mg/m² (day 1, 8, 15) による化学療法を開始した。1 コース終了後効果判定にて原発巣、肝転移、膵転移は著明に縮小し、QOL も改善、以後も PR を維持し当科外来通院となる。有害事象は特に認めなかった。5 コース施行後の 2004 年 1 月 19 日膵周囲リンパ節再発を来し、CBDCA, VP-16 併用療法に変更するもその後閉塞性黄疸、頭蓋骨転移を来し 7 月 21 日永眠された。

4) 後藤利博、渡部宏嗣、川上高幸、渡邊雅史、中野健太郎、高井敦子、北澤絵里子、佐藤新平、田島康夫、水口國雄、菊池健太郎、宮川浩、村川裕二、イリノテカンとシスプラチンの併用化学療法が著効した進行食道小細胞癌の 1 例、日本消化器病学会雑誌 2007 年 104 巻 8 号 p.1204-11 企業 31)

63 歳男性。胸痛、食欲不振を主訴に受診した。上部消化管内視鏡検査にて胸部中部食道に 3 型病変を認め、病理組織検査で小細胞癌と診断した。腹部 CT 検査にて肝転移、リンパ節転移を認め、全身化学療法の適応と判断された。レジメンは IP 療法(day1 にシスプラチン 60mg/m²+day1, 8, 15 に CPT-11 60mg/m²)を予定したが、治療前のクレアチニンクリアランスが 44.3mL/分と腎機能低下を認めたため、シスプラチンは半量投与となった。1 コース終了後、さらに腎機能が低下したため、以後は CPT-11 単剤投与とし、4 週間ごとに全 4 コース施行した。1 コース終了後、原発巣、転移巣ともに腫瘍はほぼ消失し、CR と判定された。腫瘍マーカーも正常化した。その後も各コース終了後に評価したが再発はみられず、退院となった。8 ヶ月後に再発したため、IP 療法での治療を予定したが、やはり投与前に腎機能低下を認めたため、前レジメンと同様、全コースでシスプラチンを半量とした。再び CR となり、約 5 ヶ月間再発を認めていない。副作用として Grade4 の白血球減少と Grade3 の下痢が発現した。腎機能は増悪することなく、無治療で経過観察中である。

5) 藤原由規、中尾宏司、小石健二、中川一彦、山村武平、2nd line 化学療法としての Paclitaxel/CPT-11 の有効であった stageIV 食道癌の 1 例、日本癌治療学会誌、2003 年 38 巻 2 号 p612 企業 32)

症例は 56 歳、男性。上部消化管内視鏡検査にて Mt 領域に潰瘍浸潤型の腫瘍、また胃幽門部に IIc 期早期胃癌を認めた。食道生検にて扁平上皮癌が認められた。CT で、右頸部および上縦郭に数個のリンパ節転移を認め、また肺にも small

nodule があり転移を疑った。根治的に化学放射線療法施行（CDDP：20mg X 5回、5-FU：750mg X 5回、RT：50Gy）した。臨床的には嘔声が軽快し、また、原発巣の効果はCRとなり、外来で在宅化学療法（UFT+CDDP）を施行していたが、約5ヵ月後、嚥下障害を訴えたためCT検査施行したところ、多発性肺転移、腹腔動脈リンパ節転移を認め再入院となった。Paclitaxel：60-90mg/body、CPT-11：40-60mg/body、2週投薬、1週休薬を施行したところ、肺転移はPRとなり、さらに腹腔動脈周囲リンパ節転移も縮小し食事摂取が可能となり、退院した。

6) 加藤丈人、大江大、酒井信光、イリノテカン、シスプラチン併用療法が奏効した多発肝転移を伴った食道未分化癌の1例、日本臨床外科学会雑誌、2002年63巻 p482 企業³³⁾

胸部下部食道に発生した未分化癌で、多発肝転移を伴う1例の報告。症例は73歳女性。上部消化管内視鏡検査にて下部食道に2型腫瘍を指摘され、生検の病理結果は神経内分泌細胞癌であり、食道未分化癌の診断であった。CTにて多発肝転移を認め、加えて症状は急速に進行して経口摂取困難となっていた。塩酸イリノテカン、シスプラチン併用化学療法を行った。1クールは、イリノテカン70～80mg、シスプラチン70～80mgを隔週で2回投与した。化学療法後、食道の通過障害は著明に改善し、常食の経口摂取が可能となった。2クール終了後のCTおよび上部消化管内視鏡検査で、主病巣はほぼ消失し、多発肝転移は著明に縮小し転移個数の減少を認めた。腫瘍マーカーとしてはpro-GRP、NSEが高値を示したが、2クール終了後はカットオフ値以下に低下した。

7) 食道癌診断・治療ガイドライン^{企業²⁾}に記載されている様に食道癌での化学療法は5-FUとシスプラチンの2剤が中心である。本剤は、大腸癌においては、5-FU/L-LVとの併用で標準療法としての実績があり^{企業³⁴⁾}、5-FUとの併用での安全性が確立されている。また、胃癌においては小泉ら^{企業³⁵⁾}及び朴ら^{企業³⁶⁾}の検討である様にシスプラチンとの併用での安全性が確立されている。

(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) 切除不能転移・再発食道癌

本剤は、米国においてNCCN guidelines 及びCMS(Centers for Medicare & Medicaid Services)に記載されており、シスプラチンや5-FU等との併用で保険償還されている。

本邦では、進行・再発食道癌でCDDPおよび本剤の臨床成績が複数報告され、有効例も報告されている^{企業^{28), 29), 30), 31), 33)}。}

また、本剤は、結腸・直腸癌においては、5-FU/I-LV との併用で標準療法としての実績があり^{企業 34)}、5-FU との併用での有効性及び安全性が確立されている。また、胃癌においては小泉ら^{企業 35)}及び朴ら^{企業 36)}の報告にあるようにシスプラチンとの併用で有効性及び安全性が確立されていることから、海外の試験成績を本邦の患者集団に外挿することは可能であると考えられる。以上の点から、切除不能転移・再発食道癌の効能・効果が妥当と判断する。

<要望用法・用量について>

1) NCCN Guidelines に記載されている本剤の用法・用量は、5-FU との併用では 80mg/m²/week^{企業 8)}及び 180mg/m²/2week^{企業 22)}、CDDP との併用では 65mg/m²/week、ドセタキセルとの併用では 50mg/m²/week、マイトマイシンとの併用では 125mg/m²/2week 及び 150mg/m²/2week、カペシタビンとの併用では 250mg/m²/3week、単剤での使用では 250-350mg/m²/3week、180mg/m²/2week 及び 125mg/m²/week である。本邦における食道癌で本剤の使用実績は、CDDP との併用では 60mg/m²/week^{企業 29), 30), 31)}または 70mg/m²/2week^{企業 28)} と海外と類似した用法・用量で使用されている。

上記の用法・用量は 250-350mg/m²を除いていずれも既承認の A 法（イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m²を 1 週間間隔で 3~4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。）及び B 法（イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m²を 2 週間間隔で 2~3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。）の範囲内であり、そのほとんどが実施可能である。さらに、A 法及び B 法は他剤との併用により他癌腫で既に使用されており、その使用実績も十分にあることから、本邦でも食道癌において十分な忍容性と有効性が予想される。一方、NCCN Guidelines に記載されている 250-350mg/m²の用法・用量は、要望されている国際用量（250mg/m²を 3 週間間隔で点滴静注し、これを 1 クールとし投与を繰り返す。）に当たり、A 法及び B 法の範囲では実施困難である。すなわち、国際用量については、本邦で行われた治験の結果、以下の理由により忍容性が低いと考える。第 I 相臨床試験で、本剤 250mg/m²の検討は行われたが、当該投与量は MTD と判断され、第 II 相臨床試験以降は本剤 200mg/m²を 3~4 週間隔で投与する方法が推奨されている。その後の第 II 相臨床試験で、200mg/m²を 3~4 週間隔の投与方法を検討した結果、A 法及び B 法よりも高い副作用が確認され、以降の試験では 200mg/m²以上の用量で検討を行っていない。そのため、UGT1A1 の遺伝子多型を有する症例を除外したとしても、日本人における 250mg/m²での忍容性が確認されていないため、要望されている国際用量は実施困難と判断する。以上の理由から、用法・用量は、A 法及び B 法についてのみ妥当と判断する。また、海外では NCCN guidelines に記載されている通り、本剤は化学放射線療法として使用されることもあるが、本邦では化学放射線療法としての本剤の安全性は

確立されていない。そのため、化学放射線療法としての用法・用量は除外し、全身化学療法としての用法・用量に限定することが適切であると判断する。

<臨床的位置づけについて>

1) 切除不能転移・再発食道癌に対する化学療法単独療法はシスプラチン+5-FU が最も有効な治療とされているが、その奏効率は 50%前後であり、好中球減少、血小板減少及び口内炎等の毒性が強いことから高齢者には投与しにくい欠点がある。

さらに再発食道癌は、初発時の治療にプラチナ系、フッ化ピリミジン系が使用されていることが多く、再発時にはこれらの薬剤に抵抗性を獲得している可能性が高い。

したがって食道癌でシスプラチン+5-FU 療法に耐用性がないと考えられる症例や、初発時治療でプラチナ系、フッ化ピリミジン系が使用されている症例に対して本剤は有効な治療選択肢の一つと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は、本邦では大腸癌や胃癌での化学療法を始めとして 9 癌腫で承認が得られており、使用実績もある。また、文献^{企業 28-33)}にあるように少数例ではあるが食道癌に対する臨床成績も報告されている。本邦での食道癌の治療ではプラチナ系、フッ化ピリミジン系の薬剤が主に使用されているが、海外の食道癌治療では、本邦と同様にプラチナ系、フッ化ピリミジン系の薬剤が主に使用され、それ以外の治療として、本剤以外にエピルビシン及びタキサン系の薬剤が使用されている。国内外での使用薬剤に若干の違いはあるものの、プラチナ系、フッ化ピリミジン系の薬剤が治療の中心にあることは変わりがない。加えて、米国では本剤とシスプラチン及び 5-FU 等の併用療法が保険償還もされている。以上の点から、本剤は日本人の食道癌でも十分な忍容性と有効性が得られると考えられることから、実施すべき試験はなく、公知申請が妥当であると判断する。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

企業 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2011 NCCN.org).

企業 2) 日本食道学会／編 食道癌診断・治療ガイドライン 2007 年版

企業 3) Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with

- irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27:e15619
- 企業 4) Kleinberg L, Powell ME, Forastiere AA, et al. Survival outcome of E1201: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy(RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26:4532
- 企業 5) Rivera F, Galan M, Taberero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for respectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1430-6
- 企業 6) Ku GY, Bains M, Rizk N, et al. Phase II trial of pre-operative cisplatin/irinotecan and radiotherapy for locally advanced esophageal cancer: PET scan after induction therapy may identify early treatment failure [abstract]. Presented at the Gastro intestinal Cancers Symposium Abstract 9.
- 企業 7) Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol.* 2004 ;22:4319-28.
- 企業 8) Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008 ;19:1450-7.
- 企業 9) Afchain P, Samalin E, Thezenas S, et al. Efficacy of irinotecan in combination with 5-fluorouracil(FOLFIRI) in metastatic gastric adenocarcinoma(MGA). *J Clin Oncol* 2008; 26(suppl 15): Abstract 15539
- 企業 1 0) Wolff K, Wein A, Reulbach U, Männlein G, Brückl V, Meier C, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs.* 2009 ;20: 165-73.
- 企業 1 1) Burtneß B, Gibson M, Egleston B, Mehra R, Thomas L, Sippl R, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2009 ;20:1242-8.

- 企業 1 2) Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, Otterson G, Burak W, Abbas A, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2010 ;5:713-8.
- 企業 1 3) Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, et al. A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFIRINOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*2010; 28: 4006
- 企業 1 4) Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2004 ;18(14 Suppl 14):22-5.
- 企業 1 5) Leary A, Assersohn L, Cunningham D, Norman AR, Chong G, Brown G, et al. A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 ;64:455-62.
- 企業 1 6) Di Lauro L, Fattoruso SI, Giacinti L, et al. Second-line chemotherapy with FOLFIRI in patients with metastatic gastric cancer (MGC) not previously treated with fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2009; 27(suppl 15): Abstract 4549
- 企業 1 7) Giuliani F, Molica S, Maiello E, Battaglia C, Gebbia V, Di Bisceglie M, et al. Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale (prot. 2106). *Am J Clin Oncol.* 2005 ;28:581-5.
- 企業 1 8) Bamias A, Papamichael D, Syrigos K, Pavlidis N. Phase II study of irinotecan and mitomycin C in 5-fluorouracil-pretreated patients with advanced colorectal and gastric cancer. *J Chemother.* 2003 ;15:275-81.
- 企業 1 9) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Deist T, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009; 27: 4540
- 企業 2 0) Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:713-8
- 企業 2 1) Centers for Medicare & Medicaid Services
- 企業 2 2) Samalin E, Afchain P, Thézenas S, Abbas F, Romano O, Guimbaud R, et al. Efficacy of irinotecan in combination with 5-fluorouracil (FOLFIRI) for

- metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinomas (MGA) treatment. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 ;35:48-54.
- 企業 2 3) Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M.
Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. Anticancer Res. 2007 ;27:2705-14.
- 企業 2 4) Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, et al.
Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol. 1999 ;17:3270-5.
- 企業 2 5) Govindan R, Read W, Faust J, Trinkaus K, Ma MK, Baker SD, et al.
Phase II study of docetaxel and irinotecan in metastatic or recurrent esophageal cancer: a preliminary report. Oncology (Williston Park). 2003 ;17(9 Suppl 8):27-31.
- 企業 2 6) Cen P, Ajani JA. Medical treatment for advanced gastroesophageal adenocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol. 2007 Nov;23(6):631-5.
- 企業 2 7) De Vita VT et al.. Cancer Principles & Practice of Oncology 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2011; 993-1043
- 企業 2 8) Keisho C, Satoshi B, Hisashi H, Akiyoshi I, Nobuyuki M, Eiji S, et al.
Irinotecan Plus Cisplatin for Therapy Small-cell Carcinoma of the Esophagus: Report of 12 Cases from Single Institution Experience. Jpn J Clin Oncol. 2008; 38: 426-31
- 企業 2 9) 中島秀彰、松田裕之、森恵美子、山本一治、岡武志、福田篤志、進行・再発食道癌に対する CDDP+CPT-11 療法の有用性についての検討、日本消化器外科学会雑誌、2003 年 36 巻 10 号 p.1447-8
- 企業 3 0) 水入寛純、檜原淳、岡田守人 CDDP と CPT-11 併用化学療法が奏効した Stage IV b 食道小細胞癌の 1 例 癌と化学療法 2009; 36: 831-4
- 企業 3 1) 後藤利博、渡部宏嗣、川上高幸、渡邊雅史、中野健太郎、高井敦子 他 イリノテカンとシスプラチンの併用化学療法が著効した進行食道小細胞癌の 1 例 日本消化器病学会雑誌 2007; 104: 1204-11
- 企業 3 2) 藤原由規、中尾宏司、小石健二、中川一彦、山村武平、2nd line 化学療法としての Paclitaxel/CPT-11 の有効であった stageIV 食道癌の 1 例、日本癌治療学会誌、2003 年 38 巻 2 号 p612
- 企業 3 3) 加藤丈人、大江大、酒井信光、イリノテカン,シスプラチン併用療法が奏効した多発肝転移を伴った食道未分化癌の 1 例、日本臨床外科学会雑誌、2002 年 63 巻 p482
- 企業 3 4) 大腸癌研究会／編 大腸癌 治療ガイドライン 医師用 2010 年版
- 企業 3 5) Koizumi W, Kurihara M, Satoh A, Takiuchi H, Tanabe S, Shimada K et al.
Phase I/II study of bi-weekly irinotecan plus cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. Anticancer Res. 2005; 25: 1257-62
- 企業 3 6) Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H et al. Phase II

study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 319-23