

(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	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-39
	成分名 (一般名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	販売名	トポテシン点滴静注 40mg トポテシン点滴静注 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。)	膠芽腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	点滴静脈注射 ベバシズマブとの併用で2週間毎に125 mg/m ² を90分以上かけて投与 もしくは抗癲癇剤使用中の場合はイリノテカンの用量は最大340 mg/m ² まで許容
	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 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) 要望効能・効果である再発・再燃神経膠芽腫については欧米6カ国ではイリノテカン製剤の効能・効果として承認されていない。欧米のガイドラインの一部でベバシズマブ+本薬がCategory 2Aで記載されているが、根拠論文ではOSに対するイリノテカンの上乗せ効果は得られていな	

	<p>い。また国内外ともに本薬を含む化学療法に関してエビデンスが乏しく、既存のデータから有用性は期待できないため、「再発・再燃神経膠芽腫」を効能・効果として開発する意義を見出すことはできないと考える。</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><要望書の記載内容></p> <p>特に本邦においては再発性多型性神経膠芽腫に対する有効な治療法が限られている現状であり、再発症例の生存期間中央値は4-4.4ヶ月とされ非常に予後が不良である。また病勢コントロールが場合は、その臓器特異性から著しく神経学的予後を不良とし、これは重篤である。</p> <p><企業の見解></p> <p>膠芽腫は原発性脳腫瘍の約10%を占め^{企業-1)}、臨床上、最も治療に苦慮する疾患で予後不良である。治療は手術、化学療法、放射線治療を組み合わせる集学的治療で、摘出量が多いほど生存期間は延長するが、機能温存のため全摘出は困難なことが多い。また化学療法のみで治療する悪性脳腫瘍はない^{要望-1)}。したがって、適応疾患の重篤性は、ア「生命に重大な影響のある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</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 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 checked="" 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><要望書の記載内容></p> <p>教科書、ガイドラインにも記載があるため、医療上の有用性の判断基準ア、ウに該当すると考える。</p> <p><企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>現状では膠芽腫に対しては世界的な標準治療は術後、放射線治療＋テモゾロミド→テモゾロミド^{企業-2)}となっている。</p> <p>イリノテカンに関して、海外における試験成績では、再発膠芽腫に対</p>

	<p>するベバシズマブ、あるいはベバシズマブ+イリノテカン投与により、6 ヶ月 PFS が 42.6%、50.3%、PFS 中央値が 4.2 ヶ月、5.6 ヶ月、OS が 9.2 ヶ月、8.7 ヶ月^{要望-2)} という成績が得られているが、OS に関してはベバシズマブ+イリノテカン投与群の方が短くなっており、イリノテカン上乗せ効果を積極的に示唆するデータとなっていない。またイリノテカン単剤で有効性を示唆する報告^{企業-3, 4, 5)} もあるが、限定的である。</p> <p>米国 NCCN ガイドラインでは術後治療として推奨されている放射線治療+テモゾロミド、再発/サルベージ治療としてベバシズマブ単剤、ベバシズマブ+ (イリノテカン、カルムスチン、テモゾロミド) が Category 2A で記載されているが、根拠論文では OS に対するイリノテカンの上乗せ効果は得られておらず、エビデンスとしては乏しい。また、国内のガイドラインに本薬の記載はない。欧米 6 ヶ国ではイリノテカン製剤の効能・効果として承認されている国はなく、標準的療法に位置づけられているとも判断できない。以上より、国内外ともにイリノテカンを含む化学療法に関してエビデンスが乏しく、既存のデータから有用性は期待できないため、医療上の有用性の区分はエ「上記の基準に該当しない」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 ヶ国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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>※欧米等 6 ヶ国において、要望内容は承認されていない。 参考として、米国添付文書に記載された効能・効果、用法・用量、及び UGT1A1 遺伝子検査に係わる内容について記載した。</p> <p>[欧米等 6 ヶ国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1637 1383 2004"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="405 1637 1383 1682">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1682 507 1872">米国</td> <td data-bbox="507 1682 1383 1872"> 販売名 (企業名) Camptosar® irinotecan hydrochloride injection (Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc.) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1872 507 2004">効能・効果</td> <td data-bbox="507 1872 1383 2004"> 適応症及び用法 本剤は、転移性結腸直腸癌患者の 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用での一 </td> </tr> </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) Camptosar® irinotecan hydrochloride injection (Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc.)	効能・効果	適応症及び用法 本剤は、転移性結腸直腸癌患者の 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用での一
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) Camptosar® irinotecan hydrochloride injection (Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc.)						
効能・効果	適応症及び用法 本剤は、転移性結腸直腸癌患者の 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用での一						

		次治療を適応とする。また、フルオロウラシルベースの一次治療実施後に再発又は進行した転移性結腸直腸癌患者の治療も適応とする。																																																																														
	用法・用量	<p><併用療法> 投与レジメン</p> <p>本剤と 5-フルオロウラシル (5-FU) 及びロイコボリン (LV) との併用</p> <p>本剤は、90 分かけて点滴静注すること（点滴溶液の調製の項を参照）。すべてのレジメンで、LV は本剤投与後、また 5-FU は LV 投与後直ちに投与する。本剤は推奨されるレジメンで使用すること。現在推奨されているレジメンを表 10 に示す。</p> <p>表 10：併用療法の投与レジメン及び用量変更^a</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="4">レジメン 1 ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)</td> <td>本剤</td> <td colspan="3">125 mg/m²を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">20 mg/m²をボーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>5-FU</td> <td colspan="3">500 mg/m²をボーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">開始用量及び変更後の用量 (mg/m²)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本剤</td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU</td> <td>500</td> <td>400</td> <td>300</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td rowspan="4">レジメン 2 点滴 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)</td> <td>本剤</td> <td colspan="3">180 mg/m²を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">200 mg/m²を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)</td> </tr> <tr> <td>5-FU ボーラス</td> <td colspan="3">400 mg/m²をボーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))</td> </tr> <tr> <td>5-FU 点滴^b</td> <td colspan="3">600 mg/m²を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) 2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本剤</td> <td>180</td> <td>150</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU ボーラス</td> <td>400</td> <td>320</td> <td>240</td> </tr> </table>	レジメン 1 ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)	本剤	125 mg/m ² を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)			LV	20 mg/m ² をボーラス静注 (day 1、8、15、22)			5-FU	500 mg/m ² をボーラス静注 (day 1、8、15、22)			開始用量及び変更後の用量 (mg/m²)						開始用量	1 段階減量	2 段階減量		本剤	125	100	75		LV	20	20	20		5-FU	500	400	300	レジメン 2 点滴 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)	本剤	180 mg/m ² を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)			LV	200 mg/m ² を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)			5-FU ボーラス	400 mg/m ² をボーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))			5-FU 点滴 ^b	600 mg/m ² を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)			開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) 2 段階減量						開始用量	1 段階減量	2 段階減量		本剤	180	150	120		LV	200	200	200		5-FU ボーラス	400	320	240
レジメン 1 ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)	本剤	125 mg/m ² を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)																																																																														
	LV	20 mg/m ² をボーラス静注 (day 1、8、15、22)																																																																														
	5-FU	500 mg/m ² をボーラス静注 (day 1、8、15、22)																																																																														
	開始用量及び変更後の用量 (mg/m²)																																																																															
		開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																																												
	本剤	125	100	75																																																																												
	LV	20	20	20																																																																												
	5-FU	500	400	300																																																																												
レジメン 2 点滴 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル (次サイクルは day 43 に開始)	本剤	180 mg/m ² を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)																																																																														
	LV	200 mg/m ² を 2 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)																																																																														
	5-FU ボーラス	400 mg/m ² をボーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))																																																																														
	5-FU 点滴 ^b	600 mg/m ² を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)																																																																														
開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) 2 段階減量																																																																																
		開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																																												
	本剤	180	150	120																																																																												
	LV	200	200	200																																																																												
	5-FU ボーラス	400	320	240																																																																												

		5-FU 点滴 ^b	600	480	360																														
		^a 毒性症状の続く患者には、2段階減量よりさらに約20%の減量が必要かもしれない。毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。 ^b ボーラス投与後に点滴静注を行う。																																	
		<p><単剤療法> 投与レジメン</p> <p>本剤は、週1回投与方法及び3週1回投与方法のいずれにおいても90分かけて点滴静注すること（点滴溶液の調製の項を参照）。単剤療法のレジメンを表12に示す。</p>																																	
		<p>表12：本剤単独投与レジメン及び用量変更</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">週1回投与方法^a</th> <th colspan="3">125 mg/m²を90分で点滴静注（day 1、8、15、22、その後2週間休薬）</th> </tr> <tr> <th colspan="3">開始用量及び変更後の用量^c（mg/m²）</th> </tr> <tr> <td></td> <th>開始用量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">3週1回投与方法^b</th> <th colspan="3">350 mg/m²を90分で点滴静注（3週に1回）^c</th> </tr> <tr> <th colspan="3">開始用量及び変更後の用量^c（mg/m²）</th> </tr> <tr> <td></td> <th>開始用量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </tbody> </table>				週1回投与方法 ^a	125 mg/m ² を90分で点滴静注（day 1、8、15、22、その後2週間休薬）			開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）				開始用量	1段階減量	2段階減量		125	100	75	3週1回投与方法 ^b	350 mg/m ² を90分で点滴静注（3週に1回） ^c			開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）				開始用量	1段階減量	2段階減量		350	300	250
週1回投与方法 ^a	125 mg/m ² を90分で点滴静注（day 1、8、15、22、その後2週間休薬）																																		
	開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）																																		
	開始用量	1段階減量	2段階減量																																
	125	100	75																																
3週1回投与方法 ^b	350 mg/m ² を90分で点滴静注（3週に1回） ^c																																		
	開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）																																		
	開始用量	1段階減量	2段階減量																																
	350	300	250																																
		^a さらに、個々の患者の忍容性に応じて最大150 mg/m ² まで、あるいは25～50 mg/m ² 減量して最小50 mg/m ² まで用量変更することができる。 ^b さらに、個々の患者の忍容性に応じて50 mg/m ² 減量して最低200 mg/m ² まで用量変更することができる。 ^c 毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。																																	
		<p>UGT1A1 活性低下患者への投与量</p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を1段階以上減量することを検討する（臨床薬理及び警告の項を参照）。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に応じて以後の用量変更を検討すること。</p>																																	
	備考	<p>臨床検査</p> <p>本剤の各投与前に、白血球数、白血球分画、</p>																																	

			<p>ヘモグロビン、血小板数の詳細なモニタリングの実施が推奨される。</p> <p>—UGT1A1 検査</p> <p>患者の UGT1A1 の状態を判定する臨床検査が利用できる。検査により、UGT1A1 6/6、6/7、及び 7/7 遺伝子型を判定することができる（警告の項を参照）。</p> <p>警告</p> <p>—UGT1A1 活性低下患者</p> <p>UGT1A1*28 アレルをホモ接合体(UGT1A1 7/7 遺伝子型) としてもつ患者では、本剤投与開始後に好中球減少のリスクが高くなる。</p> <p>66 例の患者に本剤を単剤で投与 (350 mg/m² を 3 週に 1 回) した試験で、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者での grade 4 の好中球減少の発現率は 50%、ヘテロ接合体 (UGT1A1 6/7 遺伝子型) の患者では 12.5%であった。野生型アレルのホモ接合体 (UGT1A1 6/6 遺伝子型) の患者では、grade 4 の好中球減少は認められなかった。</p> <p>本剤 (180 mg/m²) と点滴 5-FU/LV を併用した患者での毒性発現における UGT1A1*28 多型の役割を検討した前向き試験 (n=250) で、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 4.5%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 5.3%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 1.8%であった。</p> <p>また、患者 109 例に対して本剤 (100～125 mg/m²) とボーラス 5-FU/LV を併用投与した別の試験では、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 18.2%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 11.1%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 6.8%であった。</p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を 1 段階以上減量することを検討す</p>
--	--	--	--

			る。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に依じて以後の用量変更を検討すること（用法・用量及び使用上の注意：臨床検査の項を参照）。
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)	英国	販売名（企業名）	Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion (Pfizer Limited)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	CAMPTO [®] 20 mg/ml (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV) (PFIZER HOLDING FRANCE)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
加国	販売名（企業名）	PrCAMPTOSAR [®] irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL (Pfizer Canada Inc.)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）	CAMPTOSAR [®] injection (Pfizer Australia Pty Ltd)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
	<p> <input checked="" type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州 ※要望書にはNCCNガイドラインが記載されていた。企業側では、NCCNガイドラインの内容を追記し、併せてその他のガイドラインについて記載した。 〔欧米等6か国での標準的使用内容〕 </p>		

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。）	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は下線）	
	米国	ガイドライ ン名
		NCCN Guidelines TM Central Nervous System Cancers Version 2.2011 要望-3)
		<p>効能・効果 （または効 能・効果に関連 のある記載箇 所）</p> <p>PRINCIPLES OF BRAIN AND SPINAL CORD TUMOR SYSTEMIC THERAPY</p> <p>Glioblastoma</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Recurrence/Salvage therapy (全て category 2A) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bevacizumab ➤ <u>Bevacizumab+chemotherapy</u> (<u>irinotecan</u>, BCNU, temozolomide) ➤ Temozolomide ➤ Nitrosourea ➤ Combination PCV ➤ Cyclophosphamide <p>Platinum-based regimens</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>ガイドラインには記載がないが、根拠論文②の用 量記載は以下の通り。(BV: Bevacizumab)</p> <p>BV 10 mg/kg intravenously every other week.</p> <p>BV + CPT-11 group received CPT-11 340 mg/m² (if taking enzyme-inducing antiepileptic drugs [EIAEDs]) or 125 mg/m² (if not taking EIAEDs) intravenously over 90 minutes every other week. A treatment cycle was defined as 6 weeks of therapy.</p>
	<p>ガイドライン の根拠論文</p> <p>① Cloughesy T, et al. J Clin Oncol. 2008; 26(15S): 2010b.</p> <p>② Friedman HS, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(28): 4733-40. 要望-2)</p> <p>③ Kreisl TN, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(5): 740-5. 企業-6)</p> <p>④ Vredenburgh JJ, et al., Clin Cancer Res 2007; 13:1253-9. 要望-4)</p> <p>⑤ Vredenburgh JJ, et al. J Clin Oncol. 2007; 25(30): 4722-9. 要望-5)</p>	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> ● NCI-PDQ[®] : Adult Brain Tumors Treatment、及 び ASCO ガイドラインには記載が認められ なかった。 ● 米国保険償還 : Centers for Medicare & Medicaid services 企業-7)にて保険償還を企業 が調査した。

		<p>「Medicare は FDA 承認済みの indication と共に、以下の off-labeled indication に対する治療をカバーする。」との記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma of small intestine • Non small-cell lung carcinoma (alone or in combination for the treatment of locally advanced and/or metastatic stage IIIB or IV NSCLC) • Small-cell lung carcinoma, extensive-stage small-cell lung cancer, first line treatment, in combination with cisplatin • Cervical carcinoma • Pancreatic carcinoma • Advanced esophageal carcinoma • Metastatic gastric carcinoma • Primary brain tumor • Epithelial ovarian cancer of platinum-resistant or platinum-refractory patients • Metastatic breast cancer, refractory <p>また、Local Coverage Article の中には、上記に加え以下の適応が保険償還されているものがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Malignant glioma of brain, recurrent of progressive disease</u> • Bone cancer-Ewing's sarcoma • Metastatic rhabdomyosarcoma • Small cell cancer of bladder
英国	ガイドライン名	ESMO clinical practice guidelines High-grade malignant glioma <small>企業-8)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Recurrent disease High imaging response rates and a steroid-sparing effect have been observed with administration of <u>bevacizumab (± irinotecan)</u> . However, the effect is frequently short lived and may be largely due to changes in vascular permeability. The effect on life expectancy remains unknown [III, C]. On the basis of the available evidence bevacizumab is not currently approved by the European Medicines Agency for recurrent glioblastoma.
	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	“Literature” に根拠論文が見あたらなかった。
		備考	以下の記載がある : For patients progressing after prior chemotherapy, there is no established chemotherapy regimen available and patients are best treated within investigational clinical protocols.
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 (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	不明
	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	不明

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) PubMedにて、以下の条件で検索したところ、30報が該当した。このうち、要望内容関連の無作為化試験に係る公表文献として2報、ベバシズマブとイリノテカン併用の第II相臨床試験等として3報を選定した。この他に、イリノテカン単剤の臨床試験として2報を選定した。

検索語：irinotecan AND glioblastoma

絞り込み条件(Limits)：Clinical Trial

検索式：("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("glioblastoma"[MeSH Terms] OR "glioblastoma"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

検索日：2011年12月7日

2) 医中誌 web にて、以下の条件で検索したところ、5報が該当したが、要望内容関連の臨床試験に係る公表文献はなかった。国内症例報告1報に関しては、「(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について」に記載した。

検索語：膠芽腫 イリノテカン

絞り込み条件：会議録除く

検索式：((神経膠芽腫/TH or 膠芽腫/AL) and (Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (Bevacizumab/TH or ベバシズマブ/AL)) and (PT=会議録除く)

検索日：2011年12月7日

3) 薬物動態試験に関しては、上記条件で検索したが、イリノテカンとベバシズマブ併用の薬物動態試験はヒットしなかった。

酵素誘導剤の影響に関して、イリノテカン単剤の薬物動態試験2報について選定した。この他に、ガイドラインの根拠文献1報、小児を対象としたベバシズマブとイリノテカン併用の第II相臨床試験1報について、選定した。

以下、要望者記載の外国文献1報に追加情報を含めて記載する。また、企業側からの追加情報として、外国文献10報の内容を記載する。

要望書の「6. 参考文献一覧」に記載のあった文献1) J Clin Oncol. 2008;26(suppl 15), Abstract 2010b は、要望-2) の文献と同じ臨床試験についての2008年 ASCO meeting abstract であるため、記載を省略した。また、文献3) J Neurooncol. 2010;96:259-69 は、ベバシズマブ単剤の報告であり、本要望と直接関連しないため、記載しなかった。

<海外における臨床試験等>

* 要望内容関連の無作為化試験

1) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27:4733-40. (要望書記載の文献) (NCCN ガイドライン、Principles of brain and spinal cord tumor systemic therapy (References) の引用文献番号 22) ^{要望-2)}

テモゾロミド及び放射線照射による前治療歴がある再発膠芽腫患者でベバシズマブ単剤療法とイリノテカンとの併用療法の有効性及び安全性を評価する無作為化非盲検非比較第II相試験である。2週間毎に、ベバシズマブ (10 mg/kg、静脈内投与) 単独投与 (85例) 又はイリノテカン (酵素誘導作用を示す抗癲癇剤を使用している場合は 340 mg/m²、使用していない場合は 125 mg/m²、90分以上かけて点滴静注) と併用し (82例)、6週間を1サイクルとした。主要評価項

目は、6ヵ月無増悪生存率（PFS）及び客観的奏効率（ORR）とした。

6ヵ月 PFS はベバシズマブ単独群で 42.6%、ベバシズマブ+イリノテカン併用群で 50.3%であった。奏効率は単独群で 24/85 (28.2%)、併用群で 31/82 (37.8%)、奏効期間中央値は単独群で 5.6ヵ月、併用群で 4.3ヵ月であった。全生存期間（OS）中央値は、単独群で 9.2ヵ月、併用群で 8.7ヵ月であった。

死亡に至った有害事象は、ベバシズマブ単独群（84例中）で、好中球減少症による感染 1例、肺塞栓症 1例であった。併用群（79例中）で、痙攣 1例であった。

Grade 3以上の有害事象は下表の通りで、単独群で 46.4%、併用群で 65.8%であった。Grade 3以上の重篤な有害事象は、単独群で、高血圧 7例、創傷治癒合併症 2例、静脈血栓塞栓症 3例、動脈血栓塞栓症 2例であった。併用群では、高血圧 1例、出血（overall）2例、頭蓋内出血 1例、創傷治癒合併症 1例、静脈血栓塞栓症 7例、動脈血栓塞栓症 2例、蛋白尿 1例、消化管穿孔 2例であった。

Table 3. Adverse Events

Event	Patients by Treatment Group and Adverse Event Grade							
	BV (n = 84)				BV + CPT-11 (n = 79)			
	All		Grade ≥ 3		All		Grade ≥ 3	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Any	83	98.8	39	46.4	79	100	52	65.8
Leading to death	2	2.4			1	1.3		
Leading to discontinuation of BV	4	4.8			14	17.7		
Leading to discontinuation of CPT-11	NA	NA	NA	NA	14	17.7		
Serious	22	26.2			34	43.0		
Selected								
Hypertension	30	35.7	7	8.3	21	26.6	1	1.3
Hemorrhage, overall	23	27.4	0	0	32	40.5	2	2.5
Hemorrhage, intracranial	2	2.4	0	0	3	3.8	1	1.3
Wound-healing complications	5	6.0	2	2.4	2	2.5	1	1.3
Venous thromboembolism	3	3.6	3	3.6	8	10.1	7	8.9
Arterial thromboembolism	4	4.8	2	2.4	5	6.3	2	2.5
Proteinuria	4	4.8	0	0	2	2.5	1	1.3
GI perforation	0	0	0	0	2	2.5	2	2.5
RPLS	0	0	0	0	1	1.3	0	0
Occurred in ≥ 5% of all patients*								
Aphasia			3	3.6			6	7.6
Confusional state			2	2.4			4	5.1
Convulsion			5	6.0			11	13.9
Deep vein thrombosis			2	2.4			5	6.3
Diarrhea			1	1.2			4	5.1
Fatigue			3	3.6			7	8.9
Hypertension			7	8.3			1	1.3
Pneumonia			1	1.2			4	5.1
Pyramidal tract syndrome			1	1.2			4	5.1
Somnolence			1	1.2			4	5.1
Hypokalemia			3	3.6			6	7.6
Leukopenia			0	0			5	6.3
Lymphopenia			2	2.4			6	7.6
Neutropenia			1	1.2			7	8.9

NOTE. Adverse events that occurred during the planned treatment period were graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. For patients who received postprogression treatment (ie, CPT-11 added to BV), only those adverse events that occurred prior to CPT-11 treatment are included. For patients who experienced multiple occurrences of a specific adverse event, the adverse event was counted only once at the highest National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grade that it occurred.
Abbreviations: BV, bevacizumab; CPT-11, irinotecan; NA, not applicable; RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.
*MedDRA preferred term was used.

2) Pope WB, Xia Q, Paton VE, et al. Patterns of progression in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. Neurology. 2011;76(5):432-7. 企業-9)

1) と同一の臨床試験で、MRI 画像上における腫瘍病巣（局所性、遠隔性、びまん性、多巣性）の進行様式を評価するために、独立した神経放射線科医が MRI スキャンをレビューした。治験に参加した患者のうち、27%は治験開始時において非局所的な病変を有していた。ベバシズマブ単独投与群の 67 例(79%)、イリノテカン併用群の 57 例(70%)で、治験実施中に癌が進行した。両群とも、進行時における腫瘍病巣の進行様式に変化はなかった。単独群において進行様式に変化の無かった患者の割合は 82%であり、併用群の 53%よりも大きく (χ^2 二乗検定: $P = 0.0004$)、癌の進行に伴い局所性からびまん性に移行した患者の割合は、併用群(39%)が単独群(16%)よりも多かった (χ^2 二乗検定: $P = 0.002$)。進行時において局所性に留まった患者及び局所性からびまん性に移行した患者は、客観的奏効率、PFS、OS を含め、類似した転帰であった。

***ベバシズマブとイリノテカン併用の第 II 相臨床試験等（ガイドライン記載文献、小児対象を含む）**

3) Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(5):740-5. 企業⁶⁾

前治療歴のある、再発膠芽腫患者 48 例を対象に、ベバシズマブ単剤での活性を評価する第 II 相試験である。ベバシズマブ（10 mg/kg、2 週間毎）を 28 日を 1 サイクルとして投与した。腫瘍増殖後は速やかに、ベバシズマブとイリノテカン（抗癲癇剤の使用に応じて 340 mg/m² 又は 125 mg/m²、2 週間毎）の併用療法を行った。主要評価項目は、6 カ月の PFS とした。

PFS 中央値は 16 週間、6 カ月 PFS は 29%、6 カ月 OS は 57%、OS 中央値は 31 週間であった。腫瘍増殖によりベバシズマブとイリノテカンを併用した 19 例では客観的奏効が認められず、18 例(95%)では 2 サイクル目までに増悪し、PFS 中央値は 30 日であった。

ベバシズマブ関連の有害事象は下表の通りであった。試験中止に至った薬剤と関連のある有害事象は、血栓塞栓症 5 例及び腸穿孔 1 例であった。

Toxicity	No. of Events			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Thromboembolic event			2	4
Hypertension		4	2	
Hypophosphatemia		1	2	
Thrombocytopenia		2	1	
Hepatic dysfunction			1	
Proteinuria	1			
Bowel perforation			1	

4) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan

in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007;25(30):4722-9. 要望-5)

再発膠芽腫患者を対象にした、ベバシズマブとイリノテカン併用の第 II 相試験である。コホート 1 (23 例) は、2 週間毎に、ベバシズマブ (10 mg/kg、静脈内投与) 及びイリノテカン (抗癲癇剤の使用に応じて 340 mg/m² 又は 125 mg/m²、90 分以上かけて点滴静注) を投与した。コホート 1 で有効性と安全性を確認後、コホート 2 (12 例) では、ベバシズマブ (15 mg/kg、21 日毎) 及びイリノテカン (抗癲癇剤の使用に応じて 350 mg/m² 又は 125 mg/m²、42 日サイクルの 1, 8, 22, 29 日目) を投与した。

全 35 例の 6 ヶ月 PFS は 46%、PFS 中央値は 24 週間であった。コホート間で差は認められなかった。6 ヶ月 OS は 77%、フォローアップの中央値は 68 週間、OS 中央値は 42 週間であった。

20 例 (57%) が少なくとも PR を示した。1 年間治療した 7 例中 6 例で悪性腫瘍の消失が PET により示唆された。

コホート 2 (12 例) 中 4 例で Grade 3 以上の消化管毒性が見られ、イリノテカンの投与量を減量した。また、治療中断に至った有害事象は下表の通りであった。

Reason for Treatment Discontinuation	No. of Patients			Duration on Study (weeks)
	Cohort 1	Cohort 2	Total	
Disease progression	10	3	13	6-36
Thromboembolic complications	3	1	4	6-12
Required surgery for unrelated conditions	2	1	3	6-14
Grade 2 proteinuria	2	0	2	6, 8
Grade 2 fatigue and withdrew consent	1	3	4	6, 8
Sepsis	1	0	1	8
CNS hemorrhage	1	0	1	60
Leg ulcers	0	1	1	8

NOTE: Six of the 35 patients completed 54 weeks after treatment initiation, had a hypometabolic positron emission tomography scan that suggested no residual high-grade tumor, and stopped therapy. Cohort 1 received irinotecan and bevacizumab every 2 weeks, and cohort 2 received irinotecan on days 1, 8, 22, and 29 and bevacizumab on days 1 and 22.

5) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma. Clin Cancer Res. 2007;13(4): 1253-9. 要望-4)

再発悪性神経膠腫 (grade III-IV) 患者 32 例 (うち、多形性膠芽腫 23 例) を対象に、ベバシズマブとイリノテカン併用の安全性及び有効性を評価する第 II 相試験である。ベバシズマブ (10 mg/kg) とイリノテカン (抗癲癇剤の使用に応じて 340 mg/m² 又は 125 mg/m²) を 2 週間毎に静脈内投与し、6 週間で 1 サイクル (第 1, 15, 29 日に投与) とした。

32 例中 20 例 (多形性膠芽腫 23 例中 14 例) に画像上奏効が認められた。PFS 中央値は 23 週間 (多形性膠芽腫患者では 20 週間)、6 ヶ月 PFS は 38%、6 ヶ月 OS は 72% であった。

死亡に至った薬剤と関連のある有害事象は、肺塞栓症 1 例及び動脈性虚血性脳卒中 1 例であった。動脈性虚血性脳卒中の患者に Grade 4 の非血液毒性が見られた。中枢神経系出血、Grade 4 の血液毒性、及び上述以外の Grade 3 以上の非

血液毒性は認められなかった。

抗癲癇剤の使用の有無で毒性に差は認められなかった。また、治療中断に至った有害事象は下表の通りであった。

Table 2. Reasons for patient discontinuation from the study with duration on study

Reason for discontinuation	No. patients	Duration on study (wk)
Disease progression	12	6-36
Thromboembolic complications	4	6-12
Required surgery for unrelated conditions	3	6-14
Proteinuria	2	6, 8
Grade 2 fatigue and withdrew consent	2	6, 8
Allergic reaction to irinotecan	1	20

NOTE: Eight of 32 patients remain on study >48 weeks after treatment initiation.

6) Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. J Neurooncol. 2009,91(3):329-36. 企業¹⁰⁾

2005年11月15日から2008年4月1日までにHenry Ford Hermelin Brain Tumor Centerにて、ベバシズマブとイリノテカンの併用療法が行われた再発悪性神経膠腫患者51例（異型性神経膠腫14例、膠芽腫37例）を対象に、有効性、安全性をレトロスペクティブに評価した。イリノテカン（抗癲癇剤の使用に応じて、340 mg/m²又は125 mg/m²、2週間毎）を、6週間を1サイクルとして静脈内投与した。ベバシズマブ（10 mg/kg）は各サイクルの第1, 15, 29日に静脈内投与した。

有効性は下表の通りであった。膠芽腫患者では、6ヵ月 PFS が 63.7%、6ヵ月 OS が 78.0%、PFS 中央値が 7.6 ヵ月、OS 中央値は 11.5 ヵ月、奏効率（PR+CR）は 67.57%であった。

	Anaplastic glioma (n = 14)	GBM (n = 37)
Total patients(51)	14	37
6 month PFS (95% CI)	78.6% (47.2,92.5)	63.7% (45.7,77.1)
6 month OS probability(95% CI)	85.7% (53.9,96.2)	78.0% (60.8,88.4)
Median PFS (95% CI)	13.4 months (6.5, NA)	7.6 months (4.8,10.5)
Median OS (95% CI)	Not reached	11.5 months (8.3,15.6)
Objective response (PR + CR)	78.57% (11/14)	67.57% (25/37)
CR	14.29% (2/14)	5.41% (2/37)
PR	64.29% (9/14)	62.16% (23/37)
minPR	7.14% (1/14)	8.11% (3/37)
SD	14.29% (2/14)	16.22% (6/37)
Tumor control (CR + PR + minPR + SD)	100.00% (14/14)	91.89% (34/37)
PD on 1st f/u MRI	00.00% (0/14)	8.11% (3/37)
12 month OS probability (95% CI)	77.9% (45.9,92.3)	42.6% (25.9,58.4)
12 month PFS (95% CI)	63.5% (33.1,83.0)	24.6% (11.6,40.1)

薬剤に関連のある有害事象による投与中止は膠芽腫で6例見られ、うち1例は Grade 3 の蛋白尿－腎不全であった。その他の有害事象は下表の通りであった。

Table 3 Adverse effects

	Anaplastic glioma	GBM
# Termination of treatment prior to PD	0	6
Grade III proteinuria-renal failure	0	1
GI perforation	0	1
Severe nausea/vomiting	0	4
EIAED ^a	0/4	3/10
NON-EIAED ^b	0/6	3/17

Other side effects: ICH 0, HTN 13 (Grade II–III), bleeds 9 (Grade I–II)

^a Enzyme-inducing anti-epileptic drugs

^b 14 patients were not taking any AEDs (4 anaplastic glioma, 10 GBM)

7) Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. J Clin Oncol.

2010;28(18):3069-75. 企業-11)

悪性神経膠腫 (Stratum A、18例、5.6-20.1歳、うち8例が膠芽腫) 及び脳幹部神経膠腫 (Stratum B、17例) を再発した小児を対象とした、ベバシズマブとイリノテカン併用の第II相試験である。主目的は、客観的奏効率とした。ベバシズマブ (10 mg/kg) を2週間毎に2回静脈内投与し、ベバシズマブの2回目投与後3日以内にイリノテカン (初回投与量は125 mg/m²とし、忍容性により150mg/m²

に増量した。抗癌薬を使用している場合は250 mg/m²から開始し、忍容性に応じて2週間毎に25 mg/m²ずつ、最大350 mg/m²まで増量)を投与した。

31例の評価可能症例で客観的奏効は認められなかった。悪性神経膠腫では、8例が12週間以上(中央値は176日)SDであり、PFS中央値は4.2ヵ月、6ヵ月PFSは41.8%であった。脳幹部神経膠腫でも、5例が12週間以上(中央値は126日)SDであり、PFS中央値は2.3ヵ月、6ヵ月PFSは9.7%であった。

薬剤に関連のある有害事象は下表の通りであった。イリノテカン関連の主な有害事象は、好中球減少症3例、下痢6例、トランスアミナーゼ上昇9例であった。

Toxicity	Grade	Bevacizumab		Irinotecan	
		Stratum A	Stratum B	Stratum A	Stratum B
		(n = 18)	(n = 15)	(n = 18)	(n = 15)
Fatigue	I-III	6	1	—	—
Epistaxis	I	3	0	—	—
Hypertension	I-III	5	2	—	—
Cerebral ischemia	IV	1	1	—	—
CNS hemorrhage	III	0	4	—	—
Proteinuria	I-II	2	1	—	—
Neutropenia	II-III	1	0	3	0
Thrombocytopenia	I-II	—	—	5	2
Diarrhea	I-III	—	—	6	0
Elevated transaminases	I-III	—	—	7	2
Pancreatitis	III	1	0	0	0

*イリノテカン単剤の臨床試験

8) Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. J Clin Oncol. 1999;17(5):1516-25. 企業-3)

再発又は進行性悪性神経膠腫60例(うち、膠芽腫48例)を対象としたイリノテカンの活性、毒性、及び薬物動態を評価する第II相試験である。イリノテカン(125 mg/m²、90分かけて点滴静注)を1週間に1回、4週間連続投与後、2週間休薬を1コースとした。膠芽腫患者での奏効率は17%、TTP(time to tumor progression)中央値は18週間、推定生存期間中央値は42週間であった。治療関連死はなく、Grade3/4の有害事象としては、Grade3の下痢1例、Grade3の悪心及び嘔吐2例、Grade3の好中球減少症5例、Grade4の好中球減少症1例であった。

9) Prados MD, Lamborn K, Yung WK, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. Neuro-Oncology. 2006;8(2):189-93. 企業-4)

再発悪性神経膠腫 51 例（うち、膠芽腫 38 例）を対象とした第 II 相試験である。イリノテカン（抗癲癇剤の使用に応じて 350 mg/m² 又は 750 mg/m²、90 分かけて点滴静注）を 3 週間に 1 回投与した。主要評価項目である 6 ヶ月 PFS は、膠芽腫患者で 15.7% であった。顆粒球減少症を含む Grade 3 及び 4 の有害事象は、抗癲癇剤を使用していない患者で多く見られ、Grade 4 の有害事象は 10 例（全て血液毒性）であった。抗癲癇剤を使用している患者では Grade 4 の有害事象は認められなかった。

*イリノテカン単剤の薬物動態試験（酵素誘導剤の影響）

1 0) Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res. 2003;9(8):2940-9. 企業-12)

再発神経膠腫40例を対象とした第I相試験である。イリノテカンは90分かけて点滴静注し、1週間に1回、4週間連続投与を6週毎に繰り返した。投与量は、酵素誘導作用を示す抗癌薬剤（EIA）の使用にかかわらず、125 mg/m²/weekから開始し、各群3名以上で評価して、mCRM（modified continual reassessment method）により用量設定した。

MTDは、EIA使用群で411 mg/m²/week、EIA非使用群で117 mg/m²/weekであり、約3.5倍の差が認められた。薬物動態の結果は下表の通りであった。

EIA使用群では、イリノテカンのCLは用量依存的に顕著に低下し、MTDにおける平均CLは29.7 L/h/m²であった。EIA非使用群では、平均CLは18.8 L/h/m²であり、両群間には有意な差が認められた（P = 0.033）。MTDにおけるSN-38及びSN-38グルクロン酸抱合体のAUCには、両群間で差が認められなかった。

Table 3 Pharmacokinetic parameters of irinotecan and metabolites in patients receiving enzyme-inducing anticonvulsants^a

Dose (mg/m ²)	No. of patients	C _{max}			AUC (µM·h)			Irinotecan clearance (liter/h/m ²)
		Irinotecan (µM)	SN-38 (nM)	SN-38G (nM)	Irinotecan	SN-38	SN-38G	
125	3	1.5 ± 0.4	37 ± 7	370 ± 68	4.5 ± 0.6	0.13 ± 0.07 ^b	2.7 ± 0.7	41.0 ± 5.7
144	3	0.9 ± 0.4	24 ± 8	355 ± 37	4.3 ± 0.8	0.15 ± 0.05 ^b	2.2 ± 0.2	50.2 ± 9.6
189	3	1.4 ± 0.6	30 ± 21	225 ± 53	5.9 ± 0.7	0.19 ± 0.09	1.7 ± 0.3	47.2 ± 5.5
238	3	1.7 ± 0.2	30 ± 3	285 ± 61	6.4 ± 0.7	0.17 ± 0.03	2.1 ± 0.3	54.7 ± 6.2
267	3	3.0 ± 1.0	40 ± 3	254 ± 97	12.7 ± 5.6	0.26 ± 0.09	1.9 ± 0.8	31.0 ± 12.3
296	3	2.2 ± 0.3	42 ± 12	429 ± 122	12.3 ± 3.4	0.59 ± 0.65	2.9 ± 1.5	35.3 ± 10.1
344	3	2.9 ± 0.5	38 ± 5	253 ± 212	12.6 ± 1.9	0.33 ± 0.10	2.0 ± 2.1	40.3 ± 6.1
411	7	5.5 ± 3.2	56 ± 32	247 ± 222	20.4 ± 5.9	0.33 ± 0.11	1.7 ± 1.9	29.7 ± 9.0
444	3	4.8 ± 0.8	67 ± 9	223 ± 87	23.3 ± 5.3	0.41 ± 0.08	1.7 ± 0.4	28.2 ± 6.2

^a Mean ± SD at each dose level based on measurement of the total plasma concentration (lactone + carboxylate) of each compound.

^b Parameter could not be estimated in 1 patient (n = 2).

Table 4 Pharmacokinetic parameters of irinotecan and metabolites in patients who did not receive enzyme-inducing anticonvulsants^a

Dose (mg/m ²)	No. of patients	C _{max}			AUC (µM·h)			Irinotecan clearance (liter/h/m ²)
		Irinotecan (µM)	SN-38 (nM)	SN-38G (nM)	Irinotecan	SN-38	SN-38G	
112	3	1.3 ± 0.2	32 ± 13	150 ± 19	7.3 ± 1.6	0.18 ^b	2.3 ± 0.7	21.5 ± 4.8
117	7	2.3 ± 1.9	46 ± 28	206 ± 123	10.8 ± 6.9	0.45 ± 0.38	2.4 ± 2.0	14.8 ± 9.8
125	3	1.4 ± 0.2	51 ± 68	259 ± 173	5.8 ± 1.6	1.55 ± 0.01 ^c	2.6 ± 1.5	29.0 ± 6.2
Mean ± SD								18.8 ± 10.6

^a Mean ± SD at each dose level based on measurement of the total plasma concentration (lactone + carboxylate) of each compound.

^b Parameter could not be estimated in 2 patients (n = 2).

^c Parameter could not be estimated in 1 patient (n = 2).

1 1) Prados MD, Yung WKA, Jaeckle KA, et al. Phase 1 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: A North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-Oncology* 2004;6:44-54. ^{企業-13)}

進行性悪性神経膠腫を対象とした第 I 相試験である。イリノテカンを 3 週毎に 90 分かけて静脈内投与した。初回投与量は 350 mg/m² で、酵素誘導を示す抗癲癇剤 (EIAED) を使用している場合は 50 mg/m² ずつ 800 mg/m² まで増量し、使用していない場合は 350 mg/m² のままとした。

薬物動態を 56 例 (EIAED 非使用群 22 例、EIAED 使用群 34 例) で評価し、結果は下表の通りであった。イリノテカン及びその代謝物の全身曝露は、EIAED 使用群で低値であった。EIAED 使用の 750 mg/m² 投与群のイリノテカンの AUC は、EIAED 非使用の 350 mg/m² 投与群の AUC と同等であった。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of CPT-11¹

Group	Dose (mg/m ²)	No. of Patients	Cp _{max} (µg/ml)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg × h/ml)	AUC ² (µg × h/ml)	CL (liters/h/m ²)	CV ³ (%)
A	350	22	3.3 (0.50)	6.7 (1.30)	17.3 (5.22)	18.4 (5.73)	18.2 (5.86)	32.2
B	350	2	2.4 (0.50)	7.5 (0.57)	9.2 (0.14)	9.7 (0.07)	31.6 (0.07)	0.22
B	400	3	2.7 (0.50)	7.7 (0.88)	10.7 (3.34)	11.2 (3.62)	33.8 (12.6)	37.1
B	450	5	3.3 (0.50)	5.9 (0.34)	12.5 (2.81)	12.7 (2.84)	31.9 (6.78)	21.3
B	500	3	4.2 (0.55)	5.3 (0.54)	19.3 (0.59)	19.7 (0.61)	22.1 (0.67)	3.00
B	550	2	3.9 (0.07)	5.4 (1.27)	16.2 (4.24)	16.5 (4.10)	29.9 (7.42)	24.8
B	600	4	4.0 (0.43)	6.1 (0.75)	16.8 (2.34)	17.1 (2.51)	31.1 (4.80)	15.4
B	650	4	4.4 (1.39)	6.4 (0.40)	19.5 (4.89)	20.4 (4.99)	29.1 (6.84)	23.5
B	700	3	5.6 (1.74)	6.2 (3.08)	25.6 (7.01)	26.9 (7.97)	24.1 (7.68)	31.9
B	750	4	4.3 (1.03)	5.4 (0.93)	21.2 (5.80)	21.6 (5.83)	33.1 (9.31)	28.1
B	800	4	6.0 (1.28)	6.0 (0.63)	27.3 (3.50)	27.9 (3.81)	25.3 (3.23)	12.8

Abbreviations used are as follows: AUC, area under the curve; CL, systemic clearance; Cp_{max}, maximal plasma concentration; CV, coefficient of variation; t_{1/2}, terminal half-life (harmonic mean).

¹ Values reported are means (± SD) unless otherwise indicated.

² Average percent extrapolation between the AUC₀₋₂₄ and AUC (3%).

³ Percent CV related to CL.

Table 5. Pharmacokinetic comparisons between patients on EIAEDs and patients not on EIAEDs receiving CPT-11 at the 350-mg/m² dose level*

PK Parameter	EIAED group B	Non-EIAED group A	
	n = 2	None (n = 7)	± Steroid (n = 15)
CPT-11 (Freebase)			
Cp _{max} (µg/ml)	2.4 [#]	3.7 (3.4) [§]	3.1 [#]
t _{1/2} (h)	7.5	6.8 (12) [§]	6.7
AUC (µg × h/ml)	9.7 [#]	22.9 (23) [§]	16.2 [#]
CL (l/h/m ²)	31.6 [#]	14.2 (12) [§]	20.1 [#]
APC			
Cp _{max} (ng/ml)	414	619 (ND)	484
t _{1/2} (h)	7.6	6.7 (ND)	6.4
AUC (µg × h/ml)	3.4	6.2 (ND)	4.6
SN-38			
Cp _{max} (ng/ml)	21.5 [#]	63.8 (56) [§]	30.5 [#]
t _{1/2} (h)	16.0	16.2 (21) [§]	14.3
AUC (ng × h/ml)	168 [#]	768 (714) [§]	319 [#]
SN-38G			
Cp _{max} (ng/ml)	115	145 (168) [§]	109
t _{1/2} (h)	16.3	13.8 (17) [§]	15.8
AUC (ng × h/ml)	894	1944 (2329) [*]	1424

Abbreviations used are as follows: APC, 7-ethyl-10[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidine]-carbonyloxycamptothecin; AUC, area under the curve; CL, systemic clearance; Cp_{max}, maximal plasma concentration; EIAED, enzyme-inducing antiepileptic drug, ND = not done; PK, pharmacokinetic; t_{1/2}, terminal half-life.

*Mean values for 2 patients receiving EIAED therapy; 7 patients who did not receive EIAED medications, non-EIAED medications, or steroids; and 15 patients who received non-EIAED medications with or without steroids.

[#]P < 0.05 versus group A patients receiving no steroids.

[§]Non-CNS malignancy patients (340 mg/m² CPT-11 every 3 weeks, n = 6) from Mayo Clinic Study (Pitot et al., 2000).

<日本における臨床試験等>

該当なし。

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

1) Jakobsen JN, Hasselbalch B, Stockhausen MT, et al. Irinotecan and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(5):825-33.

企業-5)

イリノテカン及びベバシズマブを用いた、再発多形性膠芽腫に対する臨床成績の総説である。ベバシズマブによる以下の臨床成績が知られている。

Table 1. BVZ in recurrent GBM.

Author, year	Agent	No. of patients	Median age, year	Response rate, %	6-month PFS, %	12-month OS, %	Median PFS, months	Median OS, months
Poulsen <i>et al.</i> 2009 [14]	BVZ + CPT-11	27	N/A	30	40	24	5.1	6.5
Raizer <i>et al.</i> 2010 [21]	BVZ	50	N/A	25	25	N/A	2.8	6.5
Hasselbalch <i>et al.</i> 2010 [22]	BVZ + CPT-11 + cetuximab	43	54	34	30	20*	3.7	7.0
Kreis <i>et al.</i> 2009 [17]	BVZ	48	53	35	29	28*	3.7	7.2
Friedman <i>et al.</i> 2009 [16]	BVZ	85	54	28.2	42.6	21*	4.2	9.2
Friedman <i>et al.</i> 2009 [16]	BVZ + CPT-11	82	57	37.8	50.3	24*	5.6	8.7
Vredenburgh <i>et al.</i> 2007 [7]	BVZ + CPT-11	35	48	57	46	38*	5.6	9.8
Gilbert <i>et al.</i> 2009 [15]	BVZ + CPT-11	57	N/A	N/A	37	N/A	N/A	N/A
Gutin <i>et al.</i> 2009 [12]	BVZ + repeated irradiation	20	56	50	65	54	7.3	12.5
Sathornsumetee <i>et al.</i> 2010 [13]	BVZ + erlotinib	25	52.4	12	29.2	38*	4.2	10.4

Note: Only includes grade IV tumors (GBM) unless otherwise stated.

*Estimated from published Kaplan-Meier curve.

BVZ: Bevacizumab; CPT-11: Irinotecan; GBM: Glioblastoma multiforme; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival.

その他の種々の薬剤による、以下の成績が報告されている。

Table 2. Miscellaneous drugs in recurrent GBM

Author, year	Agent	No. of patients	Median age, year	Response rate, %	6-month PFS, %	12-month OS, %	Median PFS, months	Median OS, months
Yung <i>et al.</i> 2000 [23]	TMZ	112	52	5.4	21	N/A	2.9	7.3
Galanis <i>et al.</i> 2009 [24]	Vorinostat	66	58	3	15.2	N/A	1.9	5.7
Reardon <i>et al.</i> 2010 [25]	Erlotinib + sirolimus	32	54	0	3.1	34.4	1.6	7.9
Wick <i>et al.</i> 2010 [26]	Enzastaurin	174	N/A	2.9	11.1	15 [†]	1.5	6.6
Wick <i>et al.</i> 2010 [26]	Lomustine	92	N/A	4.3	19.0	25 [†]	1.6	7.1
Van den Bent <i>et al.</i> 2009 [27]	Erlotinib	54	55	3.7	11.4	21.9	1.8	7.7
Van den Bent <i>et al.</i> 2009 [27]	TMZ or carbomustine	54	54	9.6	24.1	26.7	2.4	7.3
Grooves <i>et al.</i> 2006 [28]	TMZ + thalidomide	44	53	7	24	N/A	3.5	N/A
Marx <i>et al.</i> 2001 [29]	Thalidomide	42	55	5	18	35	2.5	7.2
Chua <i>et al.</i> 2004 [30]	Thalidomide and caelyx	23	55	19	32	50	3.6	8
Reardon <i>et al.</i> 2008 [31]	Celastrol	81	52	9	15	N/A	1.9	9.9
Batchelor <i>et al.</i> 2010 [32]	Cediranib	31	53	56.7	25.8	N/A	3.9	7.6
Chamberlain 2002 [10]	CPT-11	50	59	0	N/A	N/A	N/A	4
Friedman 1999 [11]	CPT-11	48	46*	17	N/A	33 [†]	4.2	9.8
Pudavalli <i>et al.</i> 2007 [33]	Irinotecan + thalidomide	33	46.5	1	25	34	3.0	8.4
Brandes 2004 [34]	CPT-11 + carmustine	42	52.4	21.4	30.3	44.1	4.0	11.7

Note: Only includes grade IV tumors (GBM) unless otherwise stated.

*Including GBM patients and anaplastic glioma (WHO III) patients.

[†]Estimated from published Kaplan-Meier curve.

BVZ: Bevacizumab; CPT-11: Irinotecan; GBM: Glioblastoma multiforme; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; TMZ: Temozolomide.

イリノテカン・ベバシズマブ併用療法は、高い奏効率を示し、6ヵ月 PFS の改善が認められるものの、従来の化学療法に比べて、全生存期間中央値の改善は認められなかった。しかし、イリノテカン・ベバシズマブ併用療法に感受性を示した症例は、非感受性症例より有意に長期間延命した。

2) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, et al. Experience with irinotecan for the treatment of malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2009;11(1):80-91. 企業¹⁴⁾

イリノテカンを用いた、悪性神経膠腫に対する臨床成績の総説である。イリノテカン単剤による以下の臨床成績が知られている。

Table 2. Irinotecan monotherapy studies for malignant glioma

Study	n	Patient Characteristics	Irinotecan Treatment	Response Rate	Results
Friedman et al., 1999 ²¹	60	≥3 wks after resection; ≥6 wks after RT or CT; ≤1 prior chemotherapy regimen; ≥29 on EIAEDs	125 mg/m ² weekly for 4/6 wks	15% (95% CI, 6%–24%)	Median TTP, 12 wks (range, 6–68 wks)
Buckner et al., 2003 ⁴⁶	64	≥8 wks after RT; 44 on EIAEDs	<i>Trial A</i> (n = 32): 125 mg/m ² or 100 mg/m ² with prior nitrosourea for 4/6 wks <i>Trial B</i> (n = 32): 300 mg/m ² or 250 mg/m ² with prior nitrosourea q3wks	<i>Trial A</i> (30 evaluable): 7% <i>Trial B</i> : 13%; 10% overall	
Raymond et al., 2003 ⁴⁷	52	Chemotherapy-naïve; <i>Group A</i> (n = 25): inoperable or incompletely resected RT-naïve GBM <i>Group B</i> (n = 27): relapsed after RT; most (n = 40) on anticonvulsant therapy	<i>Group A</i> : 3 cycles of 350 mg/m ² q21d; <i>Group B</i> : ≤6 cycles	2.2% ORR (95% CI, 0.2%–6.5%); 46 evaluable	<i>Group A</i> (n = 22): median TTP, 9 wks (range, 3.6–53.1; 95% CI, 8.1–22.4) <i>Group B</i> (n = 24): median TTP 14.4 wks (range, 5.5–36.8; 95% CI 9.0–21.1)
Chamberlain, 2002 ⁴⁸	40	Previously treated with surgery, RT, and ≥ 1 CT w/alkylating agent but no iri; 25/40 on EIAEDs	400 mg/m ² with 500 mg/m ² 3 wks later	None	Median OS, 4 mos (range, 3–8 mos)
Turner et al., 2002 ⁴⁹	22	Pediatric, variety of recurrent tumors (n = 18), or newly diagnosed GBM (n = 4)	125 mg/m ² weekly for 4/6 wks	4/9 w/GBM or AA (44% [95% CI, 11%–82%])	2 recurrent GBM: CR, 9 and >48 mos; 1 newly diagnosed GBM: PR, 18 mos; 1 recurrent AA: PR, 11 mos
Cloughesy et al., 2002 ⁵⁰	14	≥4 wks prior RT or CT; ≥10 d prior surgical resection; no iri or topo; 13 on EIAEDs	300 mg/m ² q3wks for 2 cycles, then increased to 350 mg/m ² if tolerated	14% (95% CI, 2%–43%)	Median TTP, 6 wks; median survival, 24 wks
Cloughesy et al., 2003 ⁵¹	35	≥4 wks prior RT or CT; ≥10 d prior surgical resection; no previous iri or topo; 29 on EIAEDs	350–400 mg/m ² q3wks, increasing q cycle by 100 mg/m ² w/EIAEDs or 50 mg/m ² wo/EIAEDs	9%	Median TTP, 2.1 mos; median OS, 8.5 mos
Batchelor et al., 2004 ⁵²	18	Prior RT; 16 prior CT; 12 on EIAEDs	411 mg/m ² weekly for 4/6 wks w EIAEDs, or 117 mg/m ² w/o EIAEDs	6% CR	Median PFS, 7.3 mos; median OS, 10.4 mos
Gilbert et al., 2003 ⁵³	40	≥3 m prior RT; ≥3 wks prior CT, except ≥6 wks prior CENU; 31 on EIAEDs	125 mg/m ² q4wks w/escalation based on modified continual reassessment	4 on EIAEDs showed OR	Median OS, 7.4 mos
Prados et al., 2004 ⁵⁴	48	≤2 prior CT regimens; all on EIAEDs	350 mg/m ² q3wks escalated by 50 mg/m ² to 800 mg/m ²	None (42 pts evaluable)	Median PFS, 6 wks
Prados et al., 2006 ⁵⁵	51	≤1 prior CT regimen; 29 on EIAEDs	350 mg/m ² q3wks wo/EIAEDs; 750 mg/m ² w/EIAEDs	5.8% PR; 17 SD	6-mo PFS, 17.6%

AA = anaplastic astrocytoma; CENU = chloroethylnitrosourea regimen; CR = complete response; CT = chemotherapy; EIAED = enzyme-inducing antiepileptic drug; GBM = glioblastoma; iri = irinotecan; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PR = partial response; PFS = progression-free survival; SD = stable disease; RT = radiotherapy; topo = topotecan; TTP = time to progression.

イリノテカンとの併用療法による以下の臨床成績が報告されている。

Table 3. Irinotecan combination therapy studies for malignant glioma

Study	n	Patient Characteristics	Treatment	Response Rate	Results
Gilbert et al., 2003 ⁵⁶	30	No EIAEDs	200 mg/m ² iri q2wks; 150 mg/m ² /d × 5 + tem q28d	25% PR (5/20 evaluable); 50% SD	6-mo PFS for 23 GBM, 38% (95% CI, 22%–66%)
Gilbert et al., 2003 ⁵⁶	21	All receiving EIAEDs	350 mg/m ² iri escalating to 500 mg/m ² q2wks + 150 mg/m ² /d × 5 tem q28d	N/A	1 CR; 3 PR; 6 SD
Gruber et al., 2004 ⁵⁷	32	No prior tem or iri; receiving anticonvulsants carbamazepine or levetiracetam	<i>Schedule A:</i> 200 mg/m ² tem daily for 5 d + 125 mg/m ² iri d 6, 13, 20 of 28-d cycle <i>Schedule B:</i> 200 mg/m ² tem daily for 5 d + 350 mg/m ² irinotecan on d 6	83% (15/18) GBM responded; 100% (14/14) AG responded	GBM: median duration of response 24 wks; 6-mo PFS, 39% (7/18); AG: median duration of response, 29 wks; 6-month PFS, 71% (10/14)
Brandes et al., 2004 ⁵⁸	42	≥3 months prior surgery and RT; prior tem-based CT; all on EIAEDs	100 mg/m ² BCNU d 1 + 175 mg/m ² iri wly 4/6 wks; iri escalated to 200 mg/m ² if tolerated	21% (9/42) PR	Median TTP, 17 wks (95% CI, 11.9–23.9); 6-mo PFS, 30.3% (95% CI, 18.5–49.7%)
Reardon et al., 2004 ⁵⁹	76	37 newly diagnosed; 39 recurrent	100 mg/m ² BCNU d 1 + 225 mg/m ² iri w/EIAEDs, or 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs wly	Newly diagnosed: 14%; Recurrent: 13%	Newly diagnosed: median OS, 51.3 wks (95% CI, 32.1–62.6 wks); Recurrent: median TTP, 11.4 wks (95% CI, 6.0–14.3 wks); median OS, 31.3 wks (95% CI, 25.7–45.6 wks)
Puduvalli et al., 2006 ⁶¹	32	≤2 relapses prior surgery and RT; no EIAEDs	125 mg/m ² iri wly 4/6 wks + 100 mg thalidomide daily increased as tolerated to 400 mg maximum	1 CR; 1 PR; 19 SD	Median PFS, 17 wks (95% CI, 10–24 wks); median OS, 36 wks (95% CI, 24–56 wks)
Reardon et al., 2005 ⁶²	37	36, previous CT; 35, previous RT; 21, EIAEDs	350 mg/m ² iri with or 125 mg/m ² w/o EIAEDs wks 1, 2, 4, 5 of 6-wk cycle; 400 mg celecoxib twice/d	17%	Median PFS, 11 wks; median OS, 31.5 wks
Vredenburgh et al., 2007 ⁶⁴	32	Prior surgery and RT w/concurrent tem	10 mg/kg bev + 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs or 340 mg/m ² iri w/EIAEDs q2wks	63% (20/32)	Median PFS, 23 wks (95% CI, 15–30 wks); 6-mo OS, 72% (95% CI, 58–89%)
Goli et al., 2007 ⁶⁵	68	Prior RT and tem	First 32: 10 mg/kg bev + 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs, or 340 mg/m ² iri w/EIAEDs q other wk; Last 36: 15 mg/kg bev d 1 and d 22 + 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs, or 350 mg/m ² iri w/EIAEDs d 1, 8, 22, and 29	59% (2 CR, 38 PR)	35 grade 4 tumors: median PFS, 23 wks; median OS, 40 wks; 33 grade 3 tumors: median PFS, 42 wks; median OS, 60 wks
Vredenburgh et al., 2007 ⁶⁶	35	Prior RT and tem	First 23: 10 mg/kg bev + 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs, or 340 mg/m ² iri w/EIAEDs q14d; Last 12: 15 mg/kg bev q21d + 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs, or 350 mg/m ² iri w/EIAEDs d 1, 8, 22, and 29	57% (20/35)	Median PFS, 24 wks (95% CI, 18–36 wks); median OS, 42 wks (95% CI, 35–60 wks)
Raval et al., 2006 ⁶⁷	8	≥1 prior CT; all failed tem and RT; 4 prior iri	5 mg/kg bev + 125 mg/m ² iri q2wks	100%; 1 CR and 5 PR (6 evaluable)	
Bokstein et al., 2006 ⁶⁸	12	≥1 prior CT; EIAEDs replaced with non-EIAEDs	5 mg/kg bev + 125 mg/m ² iri q2wks	75% (8/12)	
Cloughesy T et al., 2007 ⁶⁹	167	Prior tem	85: 10 mg/m ² bev q2wks; 82: 10 mg/m ² bev + 125 mg/m ² iri wo/EIAEDs, or 340 mg/m ² iri w/EIAEDs q2wks	38.8% OR (bev alone); 46.3% OR (bev + iri)	6-mo PFS (bev alone), 44.7 weeks (95% CI, 33.9–55.6 wks); 6-mo PFS (bev + iri), 60.9 wks (95% CI, 49.5–72.3 wks)

AG = anaplastic glioma; BCNU = carmustine; bev = bevacizumab; CR = complete response; CT = chemotherapy; EIAED = enzyme-inducing antiepileptic drug; GBM = glioblastoma; iri = irinotecan; OR = objective response; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PD = prior disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RT = radiotherapy; SD = stable disease; tem = temozolide; TTP = time to progression.

(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>

要望書では、1)の教科書名(8th edition 2008)のみが記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition. 2011; p1700-49 要望-6)

Chapter 121 Neoplasms of the central nervous system

・再発膠芽腫の化学治療法 P1719

再発膠芽腫の治療は、個々人に適した医療オプションを選択すべきである。有効性が示された薬剤は殆どない。プラチナ系、タキサン系、5-FU、及びイリ

ノテカンなど幾つかの薬剤について試験が行われてきたが、その殆どが very little activity を示した。

＜日本における教科書等＞

要望書では、2) 及び3) の教科書名のみ記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

＜企業が追加した日本の教科書＞

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 日本腫瘍学会 編. 南江堂; 2007. 企業⁻¹⁾

40 章 中枢神経系腫瘍 イリノテカンに関する記載はない。

2) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1 版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 他. 編. 南山堂; 2009 要望⁻⁷⁾

1 章 中枢神経系腫瘍

P130-132 膠芽腫と退形成性星細胞腫

手術、補助（化学）放射線、補助テモゾロミドが現時点での標準療法である。そして、現時点での至適なテモゾロミド治療期間は最低 6 ヶ月で、必要なら 12 ヶ月投与、又は欧米の専門家の間では最長 24 ヶ月継続することも症例によっては許容するとされる。

この治療中に再発、進行してきた場合、標準的な治療は存在せず、再切除が適応とならない場合、治療は困難である。米国では 2007 年と 2008 年の報告をもとに、ベバシズマブとイリノテカンの併用療法が一般的に使用され、ベバシズマブは 2009 年 5 月に FDA に認可された。しかし残念ながら我が国では有効な二次治療は存在しない。PCV などを試すことも可能であるが、PCV レジメンはニトロソウレア系のアルキル化剤である CCNU が中心の薬物であり、さらに有効と考えられる経口のアルキル化剤であるテモゾロミドが無効になった場合の有効性は限られている。その他イリノテカン、カルボプラチンなども有効性を示唆する報告もあるが限定的で、真の有用性は不明である。

3) がん診療レジデントマニュアル. 第 5 版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010 要望⁻¹⁾

18 章 脳腫瘍

再発例の治療で、イリノテカンに関する記載はなくベバシズマブ単剤のみ。

P296-297 悪性神経膠腫 (WHO GradeIV)

再発例: ベバシズマブ単剤 (★★) J Clin Oncol 27:740,2009 (NCCN 根拠論文 23)
ベバシズマブ 10 mg/kg day1, 14 4 週ごと

(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>

要望書では、1) 及び2) のガイドライン名のみが記載されていた。以下、企業側で内容を追記した。

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン^{要望-3)}

-National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 2.2011

膠芽腫に対する化学療法として、本薬については、以下の内容が推奨されている。

膠芽腫の再発/サルベージ療法 (全て category 2A)

- ・ベバシズマブ
- ・ベバシズマブ+化学療法 (イリノテカン、カルムスチン、テモゾロミド)
- ・テモゾロミド
- ・ニトロソウレア
- ・PCV 併用療法
- ・シクロホスファミド
- ・プラチナベースレジメン

Treatment Overview, Chemotherapy/systemic therapy の項で、以下のように記載されている。(企業補足説明)

現在、治癒可能な化学療法は存在せず、転移性神経膠腫は再発あるいは進行をきたす。テモゾロミド及びニトロソウレアに加え、二次治療あるいはサルベージ療法として汎用されるレジメンには、PCV 併用療法、シクロホスファミド、プラチナベースレジメンが含まれる。退形成性星細胞腫の治療にはイリノテカンやエトポシドも用いられる。ベバシズマブは2つの第II相試験に基づき、2009年に再発膠芽腫に対して迅速承認されている。再発膠芽腫患者167例を対象にベバシズマブ単独療法とベバシズマブ+イリノテカン療法を行う第II相試験 (AVF3708g) の結果、客観的奏効率は単独療法で28%、併用群で38%であった。生存期間(中央値)は約9ヵ月であった。また、他の試験 (NCI06-C-0064E) では、複数の治療歴のある患者48例の生存期間(中央値)は31週間であった。ベバシズマブ単剤あるいは併用療法は、退形成性星細胞腫の治療にも有効性が示されている。ベバシズマブは有効である一方、重篤な有害事象との関連性がある。

また、Medical Management の項に、以下のように記載されている。(企業補足説明) 多くの抗癲癇薬は P450 誘導作用を示し、イリノテカン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、テムシロリムス等の多くの化学療法剤の代謝に影響を及ぼすことから、可能な場合は、酵素誘導を示す抗癲癇薬 (フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン) の使用は避けるべきである。

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン^{要望-8)}

要望書には本ガイドライン名が挙げられていたが、膠芽腫に対する診療ガイドラインは見当らなかった。

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン 企業-8)

—High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21(Supplement 5):190-193,2010

再発患者の治療に関して、本薬については、以下の内容が記載されている (企業補足説明)。

化学療法後の進行患者に対して、確立された化学療法レジメンはない。ニトロソウレア単剤療法については、無作為化試験で抗腫瘍効果が示されなかった (エビデンスレベル II、推奨グレード C)。ベバシズマブ (±イリノテカン) 投与により、画像診断による高い奏効率、及びステロイドの減量効果がみられている。しかしながら、その効果の持続期間は短く、血管透過性の変化に左右される。余命に対する効果は不明である (エビデンスレベル III、推奨グレード C)。現在のエビデンスに基づき、ベバシズマブは再発膠芽腫に対して欧州医薬品庁の承認は得られていない。

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query(NCI-PDQ®) 企業-15)

-Adult Brain Tumors Treatment (PDQ).Health professional Version.

(Last Modified:07/08/2010)

本薬について記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

本邦において、膠芽腫に対する診療ガイドラインはない。

(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

<臨床試験成績>

本邦での臨床試験成績はない。

再発悪性神経膠腫を対象とした、ベバシズマブ単剤の臨床試験が実施中である。

1) 再発悪性神経膠腫を対象とした R435 (ベバシズマブ) の第 II 相臨床試験 (JapicCTI-090841)

<国内症例報告>

1) 前川秀継, 戸田弘紀, 青木友和, 他. Bevacizumab/irinotecan併用療法が著効した再発膠芽腫の1例. 脳神経外科ジャーナル 18巻2号Page 145-50(2009.02) 企業-16)

63歳男性の症例報告である。左上下肢筋力低下が徐々に進行し、下肢痙攣が出現した。開頭腫瘍全摘出術を施行し、病理診断は膠芽腫であった。術後ACNU、INF-β投与及び局所放射線療法を行ったが、3ヵ月後に局所再発し、定位放射線治療、TMZ投与を追加した。9ヵ月後に腫瘍増大を認め、全摘術及びICE療法を施行した。再手術5ヵ月後に局所再発を来したため3回目の全摘術を行い、TMZ増量投与を行ったが、術後47日目のMRIで病変を認めた。このため、再発膠芽腫に有効性が報告されているベバシズマブ/イリノテカン併用療法をVredenburghらのプロトコールを参考に検討した。ベバシズマブ（初回400mg、2回目以降は10mg/kg、600mg、静脈内投与）とイリノテカン（初回340mg、2回目以降は340mg/m²、500mg、静脈内投与）を2週間に1回計3回投与した。本症例では抗痙攣剤を使用しているため、この点を考慮しイリノテカンの投与量を決定した。投与日又は翌日より3～5日間の嘔気・嘔吐及び食欲低下（いずれもGrade 2）を認めた。治療終了後の頭部MRIで腫瘍の著明縮小、播種巣の消失、脳浮腫の改善を認め、左片麻痺も改善した。

（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、「再発・再燃神経膠芽腫」と記載されており、ベバシズマブと本剤の併用療法が要望されている。

（企業の意見）

国内の教科書等によると、膠芽腫の再発例は極めて治療困難で標準治療は存在しないが、ベバシズマブ単剤が用いられるとされている。ベバシズマブは国内及び欧州においては膠芽腫の適応は未承認であるが、米国では2つの第II相試験結果（文献Friedman, Kriesl）に基づき2009年に迅速承認されている。

NCCNガイドラインでは、要望書にある「再発・再燃神経膠芽腫」について、ベバシズマブ単剤、ベバシズマブ+化学療法（イリノテカン、BCNU、テモゾロミド）、テモゾロミド単剤療法等が全てCategory 2Aに位置づけられている。一方、ESMOガイドラインではベバシズマブ（±イリノテカン）による治療の余命に対する効果は不明とされ、エビデンスレベルIII、推奨グレードCに位置づけられている。

NCCNガイドラインの根拠となった再発膠芽腫患者167名を対象とする第II相試験（Friedman HS et al. ^{要望-2)}）では、ベバシズマブ単剤とベバシズマブ+イリノテカン併用との統計的な比較は行われていないが、単独群及び併用群でそれぞれ、奏効率は28.2%、37.8%、6ヵ月PFSは42.6%、50.3%、PFS中央値は4.2ヵ月、5.6ヵ月という成績が得られている。しかし、OSについては単独群9.2ヵ月、併用群8.7ヵ月と、イリノテカンの上乘せ効果を積極的に示唆するデータとなっていない。また、Grade 3以上の有害事象の発現は、イリノテカン併用群で高頻度（46.4% vs 65.8%）であった。当論文では、再発膠芽腫に対するベバシズマブを含む最適な化学療法やレジメンを決定するためには、追加臨

床試験での確認が必要であるとされている。

一方、イリノテカン単剤では、多様な投与レジメンによる臨床試験が行われているが、いずれも奏効率は低く臨床効果は限定的なものとなっている。

(Friedman 1999^{企業-3)}、Prados 2006^{企業-4)})。国内では、再発膠芽腫に対するベバシズマブ+イリノテカン併用療法に関する試験成績は得られていない。国内臨床試験公開情報によると、再発膠芽腫に対してベバシズマブ単剤での第II相試験(JapicCTI-090833)が現在進行中であるが、本剤との併用試験が実施されているか否かは確認できなかった。

以上のことから、これまでに海外で報告された第II相試験結果においてベバシズマブ単剤に対するイリノテカンの上乘せ効果を積極的に示唆するエビデンスは乏しく、国内での臨床成績も得られていないことから、本剤について「再発・再燃神経膠芽腫」を効能・効果として開発を行う意義は高くないと考えられる。

<要望用法・用量について>

要望書では、「ベバシズマブとの併用で2週間毎に125 mg/m²を90分以上かけて投与。もしくは抗癲癇剤使用中の場合はイリノテカンの用量は最大340 mg/m²まで許容(Friedman, 2009; Vredenburgh, 2007)。当学会の見解としては、イリノテカン340 mg/m²は邦人においては高用量となる可能性があると考ええるが、その他の癌腫における適用用量・用法から勘案すると125 mg/m²を2週間毎に投与することは許容できるものとする。」と記載されている。

(企業の意見)

海外で行われた臨床試験におけるベバシズマブ併用時のイリノテカンの投与量は、いずれも125 mg/m²、2週間毎と設定され、誘導作用を有する抗癲癇薬との併用時には340~350 mg/m²とされていることから、要望に記載された用法・用量は、これらに基づくものと考えられる。有効性については、海外の臨床試験においてヒストリカルコントロールと比べてベバシズマブとの併用で有効性が認められた用法・用量であるが、他の用法・用量による臨床試験成績は得られていない。イリノテカン125 mg/m²、2週間毎の用法・用量については、癌種は異なるものの本邦における承認用量(150 mg/m²)を超えるものではないことから、単剤では安全性が確認されていると考えられる。

膠芽腫患者において、症状の治療のため抗癲癇薬が併用されることがあるが、抗癲癇薬で代表的なフェニトイン等はCYP3A4誘導薬であり、本剤と併用した場合、本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が減少し、作用が減弱する可能性がある(併用注意に該当)。このため、抗癲癇薬使用時に本剤を340 mg/m²まで許容するとされているが、これは承認用量を超える投与量であり、日本人における安全性のデータは得られていない。

以上より、ベバシズマブとの併用療法については、国内における臨床試験成

績が存在せず、国内使用実態も殆ど把握できないことから、海外の用法・用量をそのまま日本人に外挿することの妥当性について、現時点で判断することは困難であると考えます。

< 臨床的位置づけについて >

要望書では、「治療選択肢の少ない再発・再燃の神経膠芽腫瘍に対して、本剤を治療選択肢として加えることは妥当と考えられる。」と記載されている。

(企業の意見)

1) 膠芽腫に対するイリノテカンとベバシズマブとの併用療法の有用性を示す臨床成績及びエビデンスが少なく、現時点では臨床的位置づけは判断できない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書では、「神経膠芽腫に対するイリノテカン単剤やベバシズマブとの併用療法の臨床効果を第 II 相試験で調査する。」と記載されている。

(企業の意見)

1) 特になし。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

< 要望書に記載の文献 >

- 要望-1) がん診療レジデントマニュアル. 第5版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010. p. 292-300.
- 要望-2) Friedman HS, Pradow MD, Wen Y, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009;27(28):4733-40.
- 要望-3) Central Nervous System Cancers. Ver. 2.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™).
- 要望-4) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon II JE, et al. Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma. Clin Cancer Res. 2007; 13(4): 1253-9.
- 要望-5) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon II JE, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. J Clin Oncol. 2007; 25(30); 4722-9.
- 要望-6) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology

9th edition 2008. p.1700-49.

要望-7) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1版. 南山堂; 2009. p. 120-46.

要望-8) ASCO (米国臨床腫瘍学会) ガイドライン :

<http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines>

<企業が追加した文献>

企業-1) 日本腫瘍学会 編. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 南江堂; 2007. p.543-9.

企業-2) EBM がん化学療法 分子標的治療法 2011-2012. 脳腫瘍 p. 548-558.

企業-3) Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. J Clin Oncol. 1999;17(5):1516-25.

企業-4) Prados MD, Lamborn K, Yung WK, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. Neuro-Oncology. 2006;8(2):189-93.

企業-5) Jakobsen JN, Hasselbalch B, Stockhausen MT, et al. Irinotecan and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(5):825-33.

企業-6) Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, et al. Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. J Clin Oncol. 2009; 27(5):740-5.

企業-7) Centers for Medicare & Medicaid Services. [Internet]. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search.aspx>

企業-8) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン-High-grade malignant glioma

企業-9) Pope WB, Xia Q, Paton VE, et al. Patterns of progression in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. Neurology. 2011;76(5):432-7.

企業-10) Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. J Neurooncol. 2009,91(3):329-36.

企業-11) Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. J Clin Oncol. 2010 Jun 20;28(18):3069-75.

企業-12) Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T, et al. Phase I clinical and

pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res. 2003;9(8):2940-9.

企業-13) Prados MD, Yung WKA, Jaeckle KA, et al. Phase 1 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. Neuro-Oncology 2004;6:44-54.

企業-14) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, et al. Experience with irinotecan for the treatment of malignant glioma. Neuro-Oncology. 2009;11(1):80-91.

企業-15) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query(NCI-PDQ) -Adult Brain Tumors Treatment (PDQ).

企業-16) 前川秀継, 戸田弘紀, 青木友和, 他. Bevacizumab/irinotecan 併用療法が著効した再発膠芽腫の1例. 脳神経外科ジャーナル 18巻2号 Page 145-50(2009.02).

<海外添付文書>

添文-1) 米国の添付文書 (Camptosar[®] irinotecan hydrochloride injection)

添文-2) 英国の添付文書 (Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion)

添文-3) 独国の添付文書 (CAMPTO[®] 20 mg/ml)

添文-4) 仏国の添付文書 (IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (IV))

添文-5) 加国の添付文書 (PrCAMPTOSAR[®] irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL)

添文-6) 豪州の添付文書 (CAMPTOSAR[®] injection)