

(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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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>&lt;要望書の記載内容&gt;</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>&lt;企業の見解&gt;</p> <p>膠芽腫は原発性脳腫瘍の約10%を占め<sup>企業-1)</sup>、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<sup>要望-1)</sup>。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>&lt;要望書の記載内容&gt;</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>&lt;企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）&gt;</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<sup>企業-2)</sup>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<sup>要望-2)</sup> 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<sup>企業-3, 4, 5)</sup> 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 1995"> <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を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>           販売名 (企業名)    Camptosar®            irinotecan hydrochloride injection            (Pharmacia &amp; Upjohn Co Division of Pfizer Inc.)         </td> </tr> <tr> <td></td> <td>           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         </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)    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>&lt;併用療法&gt; 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><b>表 10：併用療法の投与レジメン及び用量変更<sup>a</sup></b></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/m<sup>2</sup>を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">20 mg/m<sup>2</sup>をボーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td>5-FU</td> <td colspan="3">500 mg/m<sup>2</sup>をボーラス静注 (day 1、8、15、22)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b></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/m<sup>2</sup>を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">200 mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>をボーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))</td> </tr> <tr> <td>5-FU 点滴<sup>b</sup></td> <td colspan="3">600 mg/m<sup>2</sup>を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b></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 <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)			LV	20 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)			5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)			<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b>						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 <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)			LV	200 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))			5-FU 点滴 <sup>b</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)			<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b>						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 <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、8、15、22)																																																																														
	LV	20 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)																																																																														
	5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、8、15、22)																																																																														
	<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</b>																																																																															
		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 <sup>2</sup> を 90 分で点滴静注 (day 1、15、29)																																																																														
	LV	200 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> をボーラス静注 (day 1、2、15、16、29、30))																																																																														
	5-FU 点滴 <sup>b</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> を 22 時間で点滴静注 (day 1、2、15、16、29、30)																																																																														
<b>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 2 段階減量</b>																																																																																
		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 <sup>b</sup>	600	480	360																														
		<sup>a</sup> 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。 <sup>b</sup> ボーラス投与後に点滴静注を行う。																																	
		<p>&lt;単剤療法&gt;  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><b>表12：本剤単独投与レジメン及び用量変更</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">週1回投与方法<sup>a</sup></th> <th colspan="3">125 mg/m<sup>2</sup>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<sup>c</sup>（mg/m<sup>2</sup>）</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<sup>b</sup></th> <th colspan="3">350 mg/m<sup>2</sup>を90分で点滴静注（3週に1回）<sup>c</sup></th> </tr> <tr> <th colspan="3">開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup>（mg/m<sup>2</sup>）</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 <sup>a</sup>	125 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>c</sup> （mg/m <sup>2</sup> ）				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 <sup>b</sup>	350 mg/m <sup>2</sup> を90分で点滴静注（3週に1回） <sup>c</sup>			開始用量及び変更後の用量 <sup>c</sup> （mg/m <sup>2</sup> ）				開始用量	1段階減量	2段階減量		350	300	250
週1回投与方法 <sup>a</sup>	125 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>c</sup> （mg/m <sup>2</sup> ）																																		
	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 <sup>b</sup>	350 mg/m <sup>2</sup> を90分で点滴静注（3週に1回） <sup>c</sup>																																		
	開始用量及び変更後の用量 <sup>c</sup> （mg/m <sup>2</sup> ）																																		
	開始用量	1段階減量	2段階減量																																
	350	300	250																																
		<sup>a</sup> さらに、個々の患者の忍容性に応じて最大150 mg/m <sup>2</sup> まで、あるいは25～50 mg/m <sup>2</sup> 減量して最小50 mg/m <sup>2</sup> まで用量変更することができる。 <sup>b</sup> さらに、個々の患者の忍容性に応じて50 mg/m <sup>2</sup> 減量して最低200 mg/m <sup>2</sup> まで用量変更することができる。 <sup>c</sup> 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><b>UGT1A1 活性低下患者への投与量</b></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><b>臨床検査</b></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><b>—UGT1A1 検査</b></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><b>警告</b></p> <p><b>—UGT1A1 活性低下患者</b></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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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を下線）	
	米国	ガイドライ ン名
		NCCN Guidelines <sup>TM</sup> 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 Glioblastoma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Recurrence/Salvage therapy (全て category 2A) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bevacizumab</li> <li>➤ <u>Bevacizumab+chemotherapy</u> (<u>irinotecan</u>, BCNU, temozolomide)</li> <li>➤ Temozolomide</li> <li>➤ Nitrosourea</li> <li>➤ Combination PCV</li> <li>➤ Cyclophosphamide</li> </ul> </li> </ul> <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) BV 10 mg/kg intravenously every other week. BV + CPT-11 group received CPT-11 340 mg/m<sup>2</sup> (if taking enzyme-inducing antiepileptic drugs [EIAEDs]) or 125 mg/m<sup>2</sup> (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"> <li>● NCI-PDQ<sup>®</sup> : 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。</li> <li>● 米国保険償還 : Centers for Medicare &amp; Medicaid services 企業-7)にて保険償還を企業 が調査した。</li> </ul>

		<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"> <li>• Carcinoma of small intestine</li> <li>• Non small-cell lung carcinoma (alone or in combination for the treatment of locally advanced and/or metastatic stage IIIB or IV NSCLC)</li> <li>• Small-cell lung carcinoma, extensive-stage small-cell lung cancer, first line treatment, in combination with cisplatin</li> <li>• Cervical carcinoma</li> <li>• Pancreatic carcinoma</li> <li>• Advanced esophageal carcinoma</li> <li>• Metastatic gastric carcinoma</li> <li>• Primary brain tumor</li> <li>• Epithelial ovarian cancer of platinum-resistant or platinum-refractory patients</li> <li>• Metastatic breast cancer, refractory</li> </ul> <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"> <li>• <u>Malignant glioma of brain, recurrent of progressive disease</u></li> <li>• Bone cancer-Ewing's sarcoma</li> <li>• Metastatic rhabdomyosarcoma</li> <li>• Small cell cancer of bladder</li> </ul>
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) <sup>要望-2)</sup>

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/m<sup>2</sup>、使用していない場合は 125 mg/m<sup>2</sup>、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 ( $\chi^2$  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 ( $\chi^2$  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<sup>6)</sup>

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/m<sup>2</sup> 又は 125 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup> 又は 125 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup> 又は 125 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup> 又は 125 mg/m<sup>2</sup>) 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**

<b>Reason for discontinuation</b>	<b>No. patients</b>	<b>Duration on study (wk)</b>
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<sup>10)</sup>

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/m<sup>2</sup>又は125 mg/m<sup>2</sup>、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 <sup>a</sup>	0/4	3/10
NON-EIAED <sup>b</sup>	0/6	3/17

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

<sup>a</sup> Enzyme-inducing anti-epileptic drugs

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup>とし、忍容性により150mg/m<sup>2</sup>

に増量した。抗癌薬を使用している場合は250 mg/m<sup>2</sup>から開始し、忍容性に応じて2週間毎に25 mg/m<sup>2</sup>ずつ、最大350 mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup> 又は 750 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/week、EIA非使用群で117 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>であった。EIA非使用群では、平均CLは18.8 L/h/m<sup>2</sup>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<sup>a</sup>

Dose (mg/m <sup>2</sup> )	No. of patients	C <sub>max</sub>			AUC (µM·h)			Irinotecan clearance (liter/h/m <sup>2</sup> )
		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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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

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

<sup>b</sup> 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<sup>a</sup>

Dose (mg/m <sup>2</sup> )	No. of patients	C <sub>max</sub>			AUC (µM·h)			Irinotecan clearance (liter/h/m <sup>2</sup> )
		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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	2.6 ± 1.5	29.0 ± 6.2
Mean ± SD								18.8 ± 10.6

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

<sup>b</sup> Parameter could not be estimated in 2 patients (n = 2).

<sup>c</sup> 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. <sup>企業-13)</sup>

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ずつ 800 mg/m<sup>2</sup> まで増量し、使用していない場合は 350 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 投与群のイリノテカンの AUC は、EIAED 非使用の 350 mg/m<sup>2</sup> 投与群の AUC と同等であった。

**Table 3.** Pharmacokinetic parameters of CPT-11<sup>1</sup>

Group	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	No. of Patients	Cp <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (µg × h/ml)	AUC <sup>2</sup> (µg × h/ml)	CL (liters/h/m <sup>2</sup> )	CV <sup>3</sup> (%)
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<sub>max</sub>, maximal plasma concentration; CV, coefficient of variation; t<sub>1/2</sub>, terminal half-life (harmonic mean).

<sup>1</sup> Values reported are means (± SD) unless otherwise indicated.

<sup>2</sup> Average percent extrapolation between the AUC<sub>0-24</sub> and AUC (3%).

<sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup> dose level\*

PK Parameter	EIAED group B	Non-EIAED group A	
	n = 2	None (n = 7)	± Steroid (n = 15)
<b>CPT-11 (Freebase)</b>			
Cp <sub>max</sub> (µg/ml)	2.4 <sup>#</sup>	3.7 (3.4) <sup>§</sup>	3.1 <sup>#</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	7.5	6.8 (12) <sup>§</sup>	6.7
AUC (µg × h/ml)	9.7 <sup>#</sup>	22.9 (23) <sup>§</sup>	16.2 <sup>#</sup>
CL (l/h/m <sup>2</sup> )	31.6 <sup>#</sup>	14.2 (12) <sup>§</sup>	20.1 <sup>#</sup>
<b>APC</b>			
Cp <sub>max</sub> (ng/ml)	414	619 (ND)	484
t <sub>1/2</sub> (h)	7.6	6.7 (ND)	6.4
AUC (µg × h/ml)	3.4	6.2 (ND)	4.6
<b>SN-38</b>			
Cp <sub>max</sub> (ng/ml)	21.5 <sup>#</sup>	63.8 (56) <sup>§</sup>	30.5 <sup>#</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	16.0	16.2 (21) <sup>§</sup>	14.3
AUC (ng × h/ml)	168 <sup>#</sup>	768 (714) <sup>§</sup>	319 <sup>#</sup>
<b>SN-38G</b>			
Cp <sub>max</sub> (ng/ml)	115	145 (168) <sup>§</sup>	109
t <sub>1/2</sub> (h)	16.3	13.8 (17) <sup>§</sup>	15.8
AUC (ng × h/ml)	894	1944 (2329) <sup>*</sup>	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<sub>max</sub>, maximal plasma concentration; EIAED, enzyme-inducing antiepileptic drug, ND = not done; PK, pharmacokinetic; t<sub>1/2</sub>, 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.

<sup>#</sup>P < 0.05 versus group A patients receiving no steroids.

<sup>§</sup>Non-CNS malignancy patients (340 mg/m<sup>2</sup> 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。