

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、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考ええる。」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)