

(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	MSD 株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-129
	成分名 (一般名)	テモゾロミド
	販売名	テモダールカプセル 20mg、テモダールカプセル 100mg、テモダール点滴静注用 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。)	難治性小児悪性固形腫瘍
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	テモゾロミドとして1回 150mg/m ² (体表面積) を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200mg/m ² に増量することができる。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 開発を行う上での問題点として、以下の点が挙げられる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本要望書に記載されているように小児悪性固形腫瘍の患者数が少ない。 ・ 小児悪性固形腫瘍という適応範囲は広く、さまざまな癌腫を一括りに評価するのは困難である。しかしながら、小児において 	

	<p>疾患ごとに検討することは、さらに患者数が限られるため困難であると考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米においても小児悪性固形腫瘍の first line 治療としては用いられず、現時点ではユーイング肉腫の second therapy としての位置づけである。また、診療ガイドラインの根拠となった報告は、retrospective な試験が多くエビデンスレベルは十分とはいえない。 ・ ユーイング肉腫と神経芽腫を対象とした試験結果がいくつか報告されているが、標準治療とされるまでのエビデンスレベルではない。 ・ ユーイング肉腫、神経芽腫を含めた小児悪性固形腫瘍の Phase I 及び II 試験が報告されているが、多くが他剤との併用である。 ・ 本剤と他剤との併用治療を確認するための臨床試験を新たに求められた場合、対象が小児であり、症例数が極めて限られていることから、実施は困難と考えられる。
<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>難治性小児悪性固形腫瘍は極めて生命予後の不良な疾患であり、放射線療法や既存の化学療法によっても、発症からの平均余命は1年以下である。</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>本薬剤は、いくつかの海外の臨床試験において悪性小児固形腫瘍に対する試験成績が報告されているが対象疾患の範囲が広く、さらに、多くが他剤との併用であり、本剤の有効性を判定することは難しく、本剤を小児固形腫瘍に使用する根拠は低いと考えられる。</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

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か	<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 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]																																																									

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	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	
		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	要望書に挙げられているものの他には、神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等全ての小児悪性固形腫瘍に関して、NCCN ガイドライン、NCI-PDQ、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドラインの何れにも記載はない。
	英国	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	ユーイング肉腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等全ての小児悪性固形腫瘍に関して、NCCN ガイドライン、NCI-PDQ、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドラインの何れにも記載はない。
	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	ユーイング肉腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等全ての小児悪性固形腫瘍に関して、NCCN ガイドライン、NCI-PDQ、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドラインの何れにも記載はない。
	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	ユーイング肉腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等全ての小児悪性固形腫瘍に関して、NCCN ガイドライン、NCI-PDQ、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドラインの何れにも記載はない。
	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	ユーイング肉腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜

			芽腫、肝芽腫、腎芽腫等全ての小児悪性固形腫瘍に関して、NCCN ガイドライン、NCI-PDQ、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドラインの何れにも記載はない。
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		ユーイング肉腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等全ての小児悪性固形腫瘍に関して、NCCN ガイドライン、NCI-PDQ、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドラインの何れにも記載はない。

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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

本邦における小児悪性固形腫瘍に対して、テモゾロミドを使用した症例報告および製造販売後調査における使用例を以下に示す。

1) 症例報告（製造販売後調査症例を除く）：

悪性神経膠腫での承認以降 2011 年 7 月 12 日までに、自発報告、文献・学会報告として収集した副作用症例のうち、小児（15 歳未満）の神経芽腫は 3 例、小児悪性固形腫瘍の一つである髄芽腫は 1 例であった。

以下に神経芽腫 3 例の詳細を示す。

- 男児（7 歳）、再発神経芽腫。テモゾロミドとイリノテカン塩酸塩の併用症例。胃と脾臓の間に腫瘍が出現、入院して化学療法を行っており、これまでも胃からの出血があった。再発を繰り返す神経芽腫に対してテモゾロミドカプセル 100mg、イリノテカン塩酸塩 36mg（点滴静注）を投与開始。初日より嘔気・血性の嘔吐が出現、継続するため投与 3 日目でテモゾロミドの投与中止。その 2 日後、イリノテカン塩酸塩の投与も中止。翌日副作用は回復し、以後再発なし。
- 男児（8 歳）再発神経芽腫。テモゾロミドとイリノテカン塩酸塩の併用症例。再発神経芽腫に対してテモゾロミドカプセル 150mg/m²、イリノテカン塩酸塩 50mg/m²（静注）を 5 日間投与。5 日間投与を 1 クールとして休薬期間をおき、約 1 ヶ月周期で合計 6 クール施行された。2 クール目以降テモゾロミドを 80%に減量して治療が行われた。治療効果は、血清 NSE が 10.2ng/mL と明らかな改善を認め、多発性骨転移の消失が MIBG 画像で確認された。安全性に関しては、下痢（grade 2）、遷延性骨髄抑制（grade 2-3）、肝機能低下（grade 1）、好中球減少（grade 3）、血小板減少（grade 2）が認められた。⁹⁾

- 男児（4歳）再発神経芽腫。テモゾロミドとイリノテカン塩酸塩の併用症例。初診時3歳、眼球突出、腹部腫瘍（左副腎原発・腹腔リンパ節転移の疑い）、右眼窩骨・頭蓋骨の多発転移あり。腹部腫瘍の生検ではpoorly differentiated Neuroblastoma with low MKL。化学療法、放射線療法で治療、退院した。

診断1年5ヶ月後、右側頭葉に1.3cmの充実性腫瘍と左前頭葉内側に1.8cmの嚢胞性腫瘍を認めた。外科的切除や生検は困難な部位で¹²³I-MIBGシンチのSPECTでの集積で神経芽腫の多発脳転移と診断。36Gyの全脳照射で右側頭葉の腫瘍は縮小したが左前頭葉の腫瘍は増大。イリノテカン塩酸塩50mg/m²+テモゾロミド150mg/m²×5日間を行ったが前頭葉の腫瘍は増大した。イリノテカン塩酸塩の増量を試み100mg/m²で腫瘍の増大は停滞、125mg/m²では骨髄抑制や消化器症状が強く、5クールよりイリノテカン塩酸塩100 mg/m²+テモゾロミド150mg/m²の5日間投与を4～6週間隔とし8クール後より腫瘍は縮小した。

再発1年9ヶ月後の時点で19クール施行、前頭葉に2.3cmの嚢胞性腫瘍があり側頭葉の腫瘍は石灰化している。TSH高値で甲状腺剤を内服しており、骨髄血染色体46, XY, add(8)(q11.2), der(12)t(8;12)(q11.2;p13), add(15)(q11.2)があり二次性MDSが疑われている。IQ82と低下し、聴力検査で高音域の閾値低下があるが、5日間の治療日以外は普通小学校に通学している。¹⁰⁾

髄芽腫症例については、4歳で小脳虫部髄芽腫と診断、亜全摘後化学療法、放射線療法で寛解するも、11歳で原発巣・脳幹・大脳半球に再発。エトポシドとテモゾロミドの併用療法に移行後、偶然施行したCTで肝臓に多発性結節陰影を認めたが、病理検査等で肝の限局性結節性過形成と診断された症例である。

2) 製造販売後調査（データロック 2011年7月12日）:

悪性神経膠腫での承認後に実施しているテモダールカプセル・点滴静注用全例調査（特定使用成績調査）において1,882例の登録症例のうち、小児（15歳未満）症例は70例であり、小児神経芽腫1例が登録されており（男児（7歳）症例）、さらに小児悪性固形腫瘍（15歳未満）のひとつとして、髄芽腫7例が登録されている。抗腫瘍効果判定については6ヶ月毎に行われており、現時点では十分な評価はできていない。

また、テモダール点滴静注用全例調査（特定使用成績調査）においては、141例の登録症例のうち、小児（15歳未満）症例は16例であり、小児神経芽腫1例が登録されている（男児（4歳）症例）。

神経芽腫2例の詳細を以下に示す。

- 男児（7歳）2回目再発神経芽腫症例に対して、テモゾロミド・カプセル130-200mg/m²が2006年11月から2008年2月までに13サイクル経口投与された。投与開始時のPerformance Status (PS)は1で、投与1年後の判定では他剤併用下ではあるが不変であった。その後、病状の悪化により2008年3月に本剤投与を中止した。さらにその後の追跡調査では2008年6月に死亡が確認された。テモゾロミドの抗腫瘍効果については併用薬が投与され病状は不変であったが、単剤としての有効性は判定不能とされ

ている。

- 男児（4歳）1回目再発神経芽腫症例に対して、テモゾロミド $75\text{mg}/\text{m}^2$ が2010年7月から5日間点滴静注にて投与された。投与開始時のPSは2であった。適応疾患については確認されていないがテモゾロミド経口剤を含めた抗癌剤の使用歴がある。今回のテモゾロミド投与期間に併用抗癌剤としてイホスファミド、エトポシド、カルボプラチン、デキサメタゾンが使用された。病状の悪化により本剤1クール投与後の2010年8月に死亡した。両症例とも各種の副作用が報告されているが、主治医は安全性上の問題は少ないと評価していた。

髄芽腫症例については年齢4歳から15歳までの男児7例（再発6例、初発1例）に対し、テモゾロミド $75\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2$ （2-45サイクル）が投与された。テモゾロミド投与による抗腫瘍効果は有効2例、不変2例、進行3例であり、現時点までに4例（進行3例、有効1例）の死亡が確認された。

1例を除きいずれの症例においても血液毒性を含めた副作用が確認されている。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤は小児悪性固形腫瘍を対象とした海外臨床試験がいくつか報告されているが、対象疾患の範囲が広く、多くが他剤との併用であり、本剤の効果を評価することは困難である。したがって、要望効能・効果を難治性小児悪性固形腫瘍とすることは妥当ではないと考えられる。

<要望用法・用量について>

難治性ユーイング肉腫と神経芽腫を対象とした臨床試験においてイリノテカンとの併用でテモゾロミド $75\text{-}100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 5日間投与が行われており^{1), 3), 7), 8)}、エルロニチブとの併用ではテモゾロミド $180\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 5日間投与されている⁶⁾。単独では $180\text{-}215\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ⁴⁾と、本邦で悪性神経膠腫の効能・効果に対して承認されている用量^{注)}を超える量が投与されており、要望用法・用量が妥当であることを判定することは難しい。

注) 本邦での悪性神経膠腫に対する承認用法・用量は以下のとおり。

初発の場合： $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 42日間投与（放射線照射との併用）後4週間休薬。

その後、本剤単独で $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 5日間投与後23日間休薬。次クールでは $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量可。

再発の場合：本剤単独で $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 5日間投与後23日間休薬。

次クールでは $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量可。

<臨床的位置づけについて>

- ・ 欧米においても小児悪性固形腫瘍の first line 治療としては用いられず、現時点ではユーイング肉腫（relapsed or refractory disease）の second therapy としての位置づけである。また、診療ガイドラインの根拠となった報告は、

retrospective な試験も含まれておりエビデンスレベルは十分とはいえない。

- ユーイング肉腫と神経芽腫を対象とした試験結果がいくつか報告されているが、それをもとに標準治療として確立できるエビデンスレベルではない。
- ユーイング肉腫と神経芽腫以外も含む小児悪性固形腫瘍を対象とした Phase I 及び II 試験結果が報告されているが、対象疾患の範囲が広く、評価は困難である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦における小児悪性固形腫瘍の発症頻度は少なく、無作為ランダム化比較試験を実施して有効性を評価することは困難である。また疾患を限定すると（ユーイング肉腫や神経芽腫など）さらに症例数が限られる。また、試験の多くが他剤との併用治療であるが、併用治療を確認するための臨床試験を新たに求められた場合、対象が小児であり、症例数が極めて限られていることから、臨床試験の実施は困難と考えられる。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 9) 大戸等 イリノテカン+テモゾロミド療法により多発骨転移の改善をみた再発神経芽腫の1例, 小児がん 第45巻 第3号:297-301, 2008
- 10) 椿等 神経芽腫の中樞神経再発に対する Irinotecan+Temozolomide 療法の効果、第52回日本小児血液学会総会、第26回日本小児がん学会学術集会、第8回日本小児がん看護学会、第15回がんの子供を守る会公開シンポジウム（2010年12月17～19日）抄録 p246