

(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-130.3
	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。)	悪性神経膠腫に加え悪性黒色腫 (追加希望)
	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 <sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間投与し 23 日間休薬。この 28 日を 1 クールとし次クールでは 1 回 200 mg/m <sup>2</sup> に増量できる。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 開発を行う上での問題点として、以下の点が挙げられる。 ・ 日本人の悪性黒色腫の罹患率は白人に比べ低く、本邦において大規模な治験を行うことは不可能であると考えられる。 ・ 本剤の悪性黒色腫に対する効果はダカルバジンに匹敵するというエビデンスはあると考える。しかしながら、ダカルバジンと本剤の比較試験において、PFS の有意な差、わずかに高い奏効率は、臨床症状	

	<p>の改善が見られていないことから、臨床上意味があるとは考え難い(4)。さらに、本剤の投与量を増やし、標準投与量のダカルバジン(標準投与量)と比較した Phase III 試験の結果が 2011 年に新しく公表されたが、全生存期間(OS)と PFS には差はなく、本剤を使用した群では毒性が高いことが示されている(5)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧米においては、以下の理由により不承認となっている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生存率において、ダカルバジンに対する優越性が証明されていない。(ダカルバジンが生存率を改善するということはこれまでに証明されていない。)</li> <li>・ ダカルバジンと比較した、PFS の有意な差、わずかに高い奏効率は、臨床症状の改善がみられていないことから、臨床上意味があるとは考え難い。</li> </ul> </li> </ul>
<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> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</li> </ul> <p>厚生労働省の人口動態統計によると本邦における皮膚がん死亡数は最近 30 年間、右肩上がりで増え続け、年間 1300 人を越えるようになったが、その内のおよそ半数は悪性黒色腫が占める。人口の高齢化、紫外線の影響により今後も悪性黒色腫は増加し続けることが予測されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> <li><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)</li> </ul> <p>本剤の悪性黒色腫に対する効果はダカルバジンと同等であり、生存率の延長が認められた臨床試験は報告されていない。また、本剤の投与量を増量した臨床試験においても、ダカルバジンの標準量と比較し臨床的改善は認めておらず、毒性は高いことが示されており、本剤を悪性黒色腫に使用する有用性は低いと考えられる。そのため、欧米では承認されておらず、NCCN ガイドラインに記述はあるが、エビデンスレベルは 2A/B であり、生存率の延長は認められておらず、本剤を悪性黒色腫に使用する</p>

	る根拠は低いと考えられる。
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 checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	「1. 要望内容に関連する事項」の「企業としての開発の意思」欄に記載したとおり、要望効能・効果である悪性黒色腫については承認されていない。
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	「1. 要望内容に関連する事項」の「企業としての開発の意思」欄に記載したとおり、要望効能・効果である悪性黒色腫については承認されていない。
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	「1. 要望内容に関連する事項」の「企業としての開発の意思」欄に記載したとおり、要望効能・効果である悪性黒色腫については承認されていない。
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	「1. 要望内容に関連する事項」の「企業としての開発の意思」欄に記載したとおり、要

			望効能・効果である悪性黒色腫については承認されていない。
	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）	TEMODAL® (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)
		効能・効果	進行・転移性悪性黒色腫
		用法・用量	1回 200mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間投与28日サイクル
		備考	
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
	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 Clinical practice guidelines in Oncology™ Melanoma V2.2012
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Principles of systemic therapy for advanced or metastatic melanoma の項： Dacarbazine、Temozolomide とも category 2A。For patients without brain tumor metastases, options for systemic therapy include: temozolomide, temozolomide-based including cisplatin and vinblastine, with or without IL-2, interferon alfa (category 2B).
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Reference より 1回 200mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間投与28日サイクル
		ガイドラインの根拠論文	Middleton, MR, Grob, JJ, Aaronson, N, Fierlbeck, G, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 18:158-166, 2000.
		備考	
	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	要望効能・効果である悪性黒色腫についてはガイドラインへの記載はない。
	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	要望効能・効果である悪性黒色腫についてはガイドラインへの記載はない。
	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	要望効能・効果である悪性黒色腫についてはガイドラインへの記載はない。
	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	要望効能・効果である悪性黒色腫についてはガイドラインへの記載はない。
	豪州	ガイドライ ン名	Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand (2008)
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	The oral alkylating agent temozolomide has equivalent efficacy to dacarbazine (median survival 7.7 months versus 6.4 respectively).6 Temozolomide resulted in better health-related quality-of-life outcomes than dacarbazine, both in functional improvements and decreased symptoms.
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	Reference より 1回 200mg/m <sup>2</sup> を1日1回連日5日間投与28日 サイクル
		ガイドライ ンの根拠論 文	Middleton, MR, Grob, JJ, Aaronson, N, Fierlbeck, G, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 18:158-166, 2000.
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

Patel PM, Suci S, Mortier L, et al: Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III

study (EORTC 18032). Eur J Cancer. 2011 Jul;47(10):1476-83.

悪性黒色腫 Stage IV 患者 859 人を対象とした randomised Phase III 試験において、テモゾロミド (7days on 7days off) のダカルバジン (標準量) に対する優越性を検証した。主要評価項目である median overall survival (OS) はテモゾロミド投与群 9.1 ヶ月、ダカルバジン投与群 9.4 ヶ月、hazard ratio (HR) は 1.00 (95% confidence interval: 0.86, 1.17; P = 0.99)であった。Median progression-free survival (PFS) はテモゾロミド投与群 2.3 ヶ月、ダカルバジン投与群 2.2 ヶ月、HR は 0.92 (95%CI: 0.80, 1.06; P = 0.27)であり、OS, PFS ともに両者に差は認められなかった。奏効例は、テモゾロミド投与群で CR 8 例 (2%)、PR 50 例 (12.5%)、ダカルバジン投与群で CR 4 例 (1%)、PR 34 例 (8.8%)、奏効率はそれぞれ 14.5% (58/401)、9.8%(38/399)であり、テモゾロミド投与群ではダカルバジン投与群に比べ優位に高値であった(p=0.05)。しかしながら、median duration of response はテモゾロミド投与群 4.6 ヶ月、ダカルバジン投与群 11.2 ヶ月であり、ダカルバジン投与群で延長していた。安全性については、Grade3/4 の有害事象はテモゾロミド投与群では 35%、ダカルバジン投与群では 29%であった。血液毒性の Grade3/4 の有害事象は、テモゾロミド投与群で 417 例、ダカルバジン投与群で 416 例に認められた。内訳は、白血球減少症 9% vs. 8%、好中球減少症 10% vs. 16%、リンパ球減少症 45% vs. 9%、血小板減少症 11% vs. 6%、貧血 3% vs. 2%であった。非血液毒性の Grade3/4 の有害事象は、テモゾロミド投与群で 420 例、ダカルバジン投与群で 419 例に認められた。内訳は、疲労 6% vs. 5%、嘔吐 4% vs. 2%、悪心 3% vs. 3%、呼吸困難 2% vs. 2%、食欲不振 2% vs. <1%、便秘 2% vs. <1%、その他消化器障害 1% vs. 2%、めまい 1% vs. <1%、神経障害 1% vs. 1%、心臓障害<1% vs. 1%であった。有害事象による死亡はテモゾロミド投与群 6 例、ダカルバジン投与群で 7 例であったが、これらの死亡は治療に関連するものではない。

<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

1)

(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>

海外での承認状況等を鑑みると、要望効能・効果を「悪性黒色腫」としたことは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

海外での承認状況及びガイドラインの記載等を鑑みると、用法・用量は、「テモゾロミドとして1回 200mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間投与し23日間休薬」とすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

ダカルバジンと比較した、PFSの有意な差、わずかに高い奏効率は、臨床症状の改善が見られていないことから、臨床上意味があるとは考え難い。

また、第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成22年10月6日開催）で報告された「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価においても、第III相試験の結果、生存率でダカルバジンに対する本剤の優越性は検証されず、欧米で不承認とされていることを踏まえて、開発を要請する必要性は乏しいとされている。

上記報告時と比べ、今回の要望では要望者によって新たに豪州における承認並びにガイドラインの記載が参照されているものの、同じく今回新たに得られた2011年公表のPhase III試験成績（5）は本剤の臨床的有用性を支持するものではなかった。

以上を踏まえると、上記報告時と同様、要望効能・効果における本剤の臨床的有用性は乏しいと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望用法・用量は国内既承認の悪性神経膠腫の用法・用量と同様であり、悪性神経膠腫に対する臨床試験を通じて日本人に対する安全性は明らかとなって

いる。その一方で、「(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について」の<臨床的位置づけについて>で述べたとおり、ダカルバジンと比較した、PFS の有意な差、わずかに高い奏効率は、臨床症状の改善が見られていないことから、臨床上意味があるとは考え難いことや、欧米で承認されていない経緯を踏まえると、要望効能・効果である悪性黒色腫に対しては、既存の治療薬であるダカルバジンと比べた本剤の有効性を明確にするための検証試験を実施することが必要となると考える。しかしながら、前述のとおり、本邦での悪性黒色腫の患者数は少なく、大規模な臨床試験を実施することは不可能であると考えられる。

## 5. 備考

<その他>

がん研究開発費悪性黒色腫研究班の行ったアンケート調査から対象患者は200-300人/年と推測される。

## 6. 参考文献一覧

5) Patel PM, Suci S, Mortier L, et al: Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer. 2011 Jul;47(10):1476-83.