

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児がん学会・日本小児血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	6 位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	テモゾロミド (temozolomide)
	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
	会社名	MSD 株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会 (選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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 checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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>ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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有効性が示されている。本薬剤の適応が承認されることによって、患者の治療成績が向上すれば、医療上の有用性は極めて高い。また、投与方法や併用薬剤についての臨床試験を実施することが容易となり、さらなる最適な治療開発に貢献するものとする。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</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か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	

		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 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, Bone Cancer, Version 2.2011
効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		Ewing 肉腫に対する Second line therapy 上記ガイドラインの 14 ページに記載あり。	
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		ガイドライン上には記載はないが、根拠論文の 記載は以下の通り。テモゾロミド 1 回 100mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間内服。イリ ノテカン 10-20mg/m ² /日、第 1,2,3,4,5 日及び第 8,9,10,11,12 日。21 日周期。	
	ガイドライン の根拠論文	1) Casey DA et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:1029-1034 2) Wagner LM et al. Phase I trial of temozolomide and protracter irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10:840-848 3) Wagner LM et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing Sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:132-139	

		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	
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	
	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	

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>

Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) の temozolomide の項を検索し、all child (0-18years) で制限をつけて悪性固形腫瘍に関連する文献を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Casey DA et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer.*

2009;53:1029-1034

小児ユーイング肉腫再発症例（2歳から40歳）20例を対象とした retrospective 研究。イリノテカンと併用療法で、テモゾロミドは 100mg/m² で5日間投与されている。平均観察期間 25.7 カ月における無病生存率は 55%、また平均無増悪期間は 8.3 カ月であった。有害事象としては、NCI-CTC ver. 3 において3度以上の下痢、腸炎、好中球減少、血小板減少、肺炎が認められたが、許容範囲と考えられた。（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011 の引用文献 1）

2) Wagner LM et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10:840-848

併用療法におけるイリノテカンの MTD (maximum-tolerated dose 最大耐用量) を決定するための第 1 相臨床試験。12 例の再発固形腫瘍症例（ユーイング肉腫 7 例を含む）に対して用いられ、イリノテカンの MTD は 10mg/m² と結論づけられた。有効性については、ユーイング肉腫 7 例中 CR : 1 例、PR : 1 例であった。

（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011 の引用文献 2）

3) Wagner LM et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing Sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:132-139

初回治療が無効あるいは再発したユーイング肉腫 16 症例に対してイリノテカンとの併用療法が行われた第 1 相臨床試験。投与量は 100mg/m² で 5 日間である。評価可能な 14 症例のうち、CR : 1 例、PR : 3 例、MR : 3 例であった。有害事象としては、3 度以上の下痢が 11% と高頻度に認められたが、3 度以上の血液毒性は 2~3% と軽微であった。（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011 の引用文献 3）

4) Sio LD et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. Pediatr Blood Cancer 2006;47:30-36

固形癌（神経芽腫／髄芽腫／脳幹グリオーマ／骨外性ユーイング肉腫・末梢性神経外胚葉性腫瘍／ユーイング肉腫／退形成性星細胞腫／横紋筋肉腫／上衣腫／cPNET／肝細胞癌／骨肉腫）の小児患者 52 例に対して、テモゾロミド 180 or 215mg/m²/day×5 日間／21~28 日間投与した。奏効率 : 13.4%、平均生存期間 : 7.8 か月、平均無増悪期間 : 3.4 か月であった。WHO criteria で 3 度以上の血小板減少が 21.4% に認められた。

5) Rubie H et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint society francaise des cancers de l'enfant and united kingdom children cancer study group-new agents group study. J Clin Oncol 2006;24:5259-5264

再発または再燃のハイリスク神経芽腫に対する第 II 相臨床試験で、フランス・イギリス共同小児腫瘍研究グループで行われた。神経芽腫患者 25 例に対

して、テモゾロミド 150 or 200mg/m²×5 日間/28 日間投与され、VGPR : 1 例、PR : 4 例、MR : 3 例、OR : 2 例、NR/SD : 6 例、PD : 8 例であった。NCI-CTC において、3 度以上の血小板減少が 16%、貧血が 9%、好中球減少が 12%に認められた。

6) Jakacki RI et al. Pediatric phase I and pharmacokinetics study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a children's oncology group phase I consortium study. J Clin Oncol 2008;26:4921-4927

エルロチニブ→エルロチニブ+テモゾロミド併用療法に関する第 I 相試験である。難治性小児悪性固形腫瘍（脳幹グリオーマ/髄芽腫/テント上 PNET/上衣腫/膠芽腫/神経芽腫/大脳膠腫症/横紋筋肉腫/難部組織肉腫/神経芽細胞腫/骨肉腫/胚細胞腫/Rhabdoid 腫瘍）の小児 46 例に対して、28 日を 1クールとして、エルロチニブ（35、50、65、85、110mg/m²/d×連日にて 1クール投与後、エルロチニブ 35、50、65、85、110mg/m²/d×連日+テモゾロミド 180-200mg/m²/日×5 日間の投与が行われた。CR : 2 例（神経芽腫）、SD : 1 例（神経細胞腫）であった。エルロチニブの推奨投与量は 85mg/m²/d と結論された。

7) Wagner LM et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. J Clin Oncol 2009;27:1290-1296

再発した神経芽腫の小児例に対する経口イリノテカンおよびテモゾロミド併用療法の第 I 相試験である。再発ハイリスクまたは治療抵抗性神経芽腫患者 14 例に対して、21 日を 1クールとして、テモゾロミド 75-100mg/m²/日×Day1-5、イリノテカン 30-60mg/m²/日×Day1-5 および Day8-12 に投与した。CR : 1 例、SD : 5 例であり、平均無増悪期間は 4.2 か月であった。

8) Bagatell R et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2011;29:208-213

COG で行われた小児再発または進行性神経芽細胞腫におけるイリノテカン+テモゾロミドの第 II 相試験である。再発または進行性神経芽細胞腫の小児患者 55 例に対して、3 週間を 1クールとしてテモゾロミド 100mg/m²/日×5 日間とイリノテカン 10mg/m²/日×5 日間/週×2 週間の併用療法が行われ、これを 6クール継続して評価した。奏効率は 15% (8/55)、2 年無イベント率 : 13±9%、2 年生存率 : 30±10%であった。NCI-CTC ver. 3 による有害事象の評価では、3 度以上の下痢は 6%以下、発熱性好中球減少は 10%以下であった。

<日本における臨床試験等>

日本においては、小児がん診療ガイドラインの中で、神経芽腫とユーイング肉腫の再発例に対するテモゾロミドによる治療の記載があるが、実際に投与した際の有効性及び安全性に関する情報は確認できない。

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

総説として以下の2編がある。メタ・アナリシスの報告はない。

- 1) Karosas AO による総説の中で、ユーイング肉腫に対する新しい治療薬剤として、テモゾロミドの有効性と安全性について記載されている。
- 2) Anderson PM による総説の中で、ユーイングに肉腫に対する新しい治療として、テモゾロミドとイリノテカンの併用療法が紹介されている。

(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>
標準的治療としての記載はない。
<日本における教科書等>
標準的治療としての記載はない。

(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>
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011 において、Ewing 肉腫に対する Second line therapy として推奨されている。
<日本におけるガイドライン等>
小児がん学会による小児がん診療ガイドラインにおいて、神経芽腫とユーイング肉腫の再発例に対する治療として記載されている。

(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

2010年度より、「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド（VNR+CY）対テモゾロミド+エトポシド（TMZ+VP）ランダム化第II相試験が開始され、現在登録中である。

(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>
1) 本薬剤は、海外の臨床試験において難治性悪性小児固形腫瘍に対する有効性が示されている。本薬剤の適応が承認されることによって、患者の治療成績が向上すれば、医療上の有用性は極めて高い。また、投与方法や併用薬剤についての臨床試験を実施することが容易となる。したがって難治性小児悪性固形腫瘍とするのが妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>
1) 難治性のユーイング肉腫と神経芽腫に対する複数の多数例を対象とした臨床試験において 100mg/m²/day 5日間投与が行われている^{1) 3) 7) 8)}。これらの臨床試験の結果からは、難治例に対しても有効性が報告され、安全性について

ては十分に許容範囲内であることが確認されている。したがって 100mg/m²/day 5 日間投与が妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 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、ユーイング肉腫のガイドラインにおいて **second line** 治療薬としての位置付けである。また、難治性の神経芽腫に対する有効性も確認されているため、今後は神経芽腫に対する **second line** 治療としての位置付けがなされるものと予想される。したがって、本邦で承認された場合には、再発例や **first line** の治療が無効であるような症例に対して使用されるものと思われる。

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（ユーイング肉腫や神経芽腫など）と、さらに症例数が限られる。したがって、今後実施すべき臨床試験としては、小児悪性固形腫瘍全体を対象とした安全性と有効性を検証する観察研究あるいは海外との共同研究への参加などの方法が考えられる。

5. 備考

<その他>

1) 特になし。

6. 参考文献一覧

<ガイドラインの根拠となった論文>

- 1) Casey DA et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:1029-1034
- 2) Wagner LM et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2004;10:840-848
- 3) Wagner LM et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:132-139

<海外における臨床試験の報告>

- 4) Sio LD et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:30-36
- 5) Rubie H et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint societ  francaise des cancers de l'enfant and united kingdom children cancer study group-new agents group study. *J Clin Oncol* 2006;24:5259-5264
- 6) Jakacki RI et al. Pediatric phase II and pharmacokinetics study of erlotinib

followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a children's oncology group phase I consortium study. J Clin Oncol 2008;26:4921-4927

- 7) Wagner LM et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. J Clin Oncol 2009;27:1290-1296
- 8) Bagatell R et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2011;29:208-213

< 総説 >

- 9) Karosas AO. Ewing sarcoma. Am J Health Syst Pharm. 2010;67:1599-1605
- 10) Anderson PM, Pearson M. Novel therapeutic approaches in pediatric and young adult sarcomas. Curr Oncol Rep. 2006;8:310-315