

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

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	IV-137
	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 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <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。)	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	○テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100mg 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m ² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。 ○テモダール点滴静注用 100 mg 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用におい

		て、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m ² を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備 考	(特記事項等)
		<p>■小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)		<p>約 60~80 人 <推定方法> 2019 年の神経芽腫の登録症例数 (日本小児血液・がん学会オンライン登録) は 105 例とされている。神経芽腫患者における再発率を約 60~70%とすると、対象患者数は約 60~80 人と推定される。</p>
現在の国内の開発状況		<p> <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) </p>
意思 企業としての開発の		<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) </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>■ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>■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>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経芽腫はリスク分類により予後は異なるが、高リスク神経芽腫では、強力な化学療法や放射線療法が実施されるにもかかわらず全体の長期生存率は約 30%と低い。 <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外の診療ガイドラインにて、本剤とイリノテカンとの併用療法は再発・難治性神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。 ・ 日本国内での使用実績では本剤とイリノテカン併用療法で有効症例が認められている。 ・ 本剤の併用薬として挙げられているイリノテカンは小児悪性固形腫瘍に適応があるため、本剤が承認を得ることにより、これらの併用療法が日本においても標準レジメンの一つとなりえる。
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

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<p>□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □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に下線)</p>
--	---

当国の承認内容を記載する。）	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 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	
		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	
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>

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)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Fiona H, Nermine OB, Richard JQM, et al. Eur J Cancer. 2019 (111): 50–8.

再発・難治神経芽腫に対してテモゾロミド単剤に加え、トポテカンとの併用、イリノテカンとの併用、及びイリノテカン、テムシロリムス、ジヌツキシマブとの併用の有効性が紹介されている。(参考文献 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) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. (Date of last modified, 2021.6.4)

以前の版から引き続き、高リスク NB の再発・難治例に対してテモゾロミドとイリノテカンの併用療法が推奨されている。[エビデンスレベル: 2A] またテモゾロミドとイリノテカンに免疫療法の併用が提案されている [エビデンスレベル: 3iiiDiv]。さらに高リスク NB に対するジヌツキシマブについての記載等が追記されている。(参考文献 2)

<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) 本邦での製造販売後における神経芽腫に対するテモゾロミドの有害事象収集症例一覧

本邦での悪性神経膠腫の承認から 2021 年 8 月 31 日までに、製造販売後の自発報告、文献・学会報告及び使用成績調査において収集した神経芽腫に対するテモゾロミド (カプセル、点滴静注用) の有害事象症例は 24 例であった。このうち、イリノテカンとの併用例は 17 例であった。以下に症例の一覧を示す。

表 1: 本邦での製造販売後における神経芽腫に対するテモゾロミドの有害事象収集症例一覧

No.	剤形	報告の種類	年齢	性別	原疾患	イリノテカンとの併用の有無	有害事象名 (MedDRA PT)	重篤性	因果関係 (テモゾロミド)	転帰
-----	----	-------	----	----	-----	---------------	-------------------	-----	---------------	----

1	カプセル	自発報告	4歳	男性	神経芽腫	有	肺静脈閉塞	重篤	なし	死亡
2	カプセル	自発報告	青少年	男性	悪性神経芽腫(頸椎腫瘍)	無	再発神経芽腫	重篤	あり	不明
							麻痺	重篤	なし	未回復
3	カプセル	自発報告	7歳	男性	神経芽腫(再発)	有	吐血	重篤	あり	回復
							嘔吐	重篤でない	あり	回復
							悪心	重篤でない	あり	回復
4	カプセル	試験からの報告	7歳	男性	神経芽腫(再発)	無	インフルエンザ	重篤でない	なし	回復
							内分泌検査異常	重篤	なし	未回復
							好中球数減少	重篤でない	なし	回復
							尿中パニリルマ ンデル酸増加	重篤	なし	未回復
							感染	重篤でない	あり	回復
							疾患進行	重篤	なし	死亡
							発熱	重篤でない	なし	回復
							発熱	重篤でない	なし	未回復
							神経特異性エノ ラーゼ増加	重篤	なし	未回復
							C-反応性蛋白 増加	重篤でない	あり	回復
							C-反応性蛋白 増加	重篤	なし	回復
							C-反応性蛋白 増加	重篤でない	なし	回復
5	カプセル	自発報告	8歳	男性	神経芽腫	有	下痢	重篤でない	あり	不明
							好中球数減少	重篤でない	あり	不明
							肝機能異常	重篤でない	あり	不明
							血小板数減少	重篤でない	あり	不明
							骨髄抑制	重篤	あり	不明
6	カプセル・点 滴静注	自発報告	3歳	男性	再発神経 芽腫	有	下痢	重篤でない	あり	不明
							低身長	重篤でない	あり	不明
							嘔吐	重篤でない	あり	回復
							発熱性好中球減 少症	重篤でない	あり	軽快
							腎機能障害	重篤でない	あり	不明
							血小板数減少	重篤でない	あり	不明
							赤血球数減少	重篤でない	あり	不明
							骨髄異形成症候 群	重篤	あり	不明
							難聴	重篤	あり	不明
							アラニンアミノ トランスフェラ ーゼ増加	重篤でない	あり	不明
							アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	重篤でない	あり	不明
知能指数検査異 常	重篤でない	あり	不明							
血中甲状腺刺激 ホルモン増加	重篤でない	あり	不明							
7	カプセル	自発報告	10歳	男性	神経芽腫 Stage4	有	急性睪炎	重篤	あり	回復
8	カプセル	自発報告	小児	不明	神経芽腫 (再発)	無	血液毒性	重篤	あり	不明
9	カプセル	自発報告	9歳	女性	神経芽腫	有	好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
10	カプセル	自発報告	4か 月	男性	乳児期発 症神経芽 腫	有	下痢	重篤でない	あり	不明
							好中球数減少	重篤でない	あり	不明
							血小板数減少	重篤でない	あり	不明
11	カプセル	自発報告	2歳	男性	神経芽腫	有	副作用	重篤でない	あり	不明
12	カプセル	自発報告	小児	不明	神経芽腫	有	悪心	重篤でない	あり	不明

13	カプセル・点滴静注	試験からの報告	4歳	男性	神経芽腫(再発)	有	低リン血症	重篤でない	あり	軽快
							汎血球減少症	重篤	あり	未回復
							疾患進行	重篤	なし	死亡
							痙攣発作	重篤	なし	未回復
							低カリウム血症	重篤でない	なし	未回復
							低マグネシウム血症	重篤でない	なし	未回復
							肝機能異常	重篤	なし	未回復
							脳出血	重篤	なし	死亡
							脳浮腫	重篤	なし	死亡
14	点滴静注	自発報告	3歳	女性	再発神経芽腫	有	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤	あり	回復
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤	あり	回復
15	カプセル・点滴静注	試験からの報告	6歳	男性	神経芽腫(初発)	有	白血球数減少	重篤でない	あり	回復
							肝機能異常	重篤でない	あり	回復
16	点滴静注	試験からの報告	3歳	女性	神経芽細胞腫(初発)	有	リンパ球数減少	重篤でない	あり	回復
							好中球数減少	重篤	あり	回復
							白血球数減少	重篤	あり	回復
							骨髄抑制	重篤	あり	回復
17	点滴静注	試験からの報告	4歳	男性	進行性神経芽腫, 後縦隔原発神経芽腫	有	上部消化管出血	重篤でない	なし	回復
							真菌血症	重篤でない	なし	回復
							肺炎	重篤	なし	死亡
							播種性血管内凝固	重篤	なし	死亡
18	点滴静注	試験からの報告	1歳	男性	神経芽細胞腫(初発)	有	血小板数減少	重篤でない	あり	軽快
							RSウイルス検査陽性	重篤でない	あり	回復
19	点滴静注	試験からの報告	5歳	女性	神経芽細胞腫(初発)	有	ヘパラスチン減少	重篤でない	なし	軽快
							低カリウム血症	重篤でない	なし	回復
							低マグネシウム血症	重篤でない	なし	回復
							尿量減少	重篤でない	なし	軽快
							上腹部痛	重篤でない	なし	軽快
							粘膜障害	重篤でない	なし	軽快
							高カリウム血症	重篤でない	あり	回復
							C-反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
20	点滴静注	試験からの報告	3歳	男性	神経芽腫(初発)	無	血中カリウム減少	重篤	なし	回復
							リンパ球数減少	重篤	あり	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							白血球数減少	重篤	なし	回復
							白血球数減少	重篤	なし	回復
							肝障害	重篤でない	なし	回復
							血小板数減少	重篤	あり	回復
							血小板数減少	重篤	なし	回復
							血小板数減少	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	あり	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
C-反応性蛋白増加	重篤でない	あり	回復							
C-反応性蛋白増加	重篤でない	あり	回復							

							C-反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							C-反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							C-反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							C-反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
21	点滴静注	試験からの報告	3歳	男性	神経芽腫(再発2回目)	無	血小板数減少	重篤でない	あり	回復
							血小板数減少	重篤	なし	回復
							血中クレアチニン増加	重篤	なし	未回復
							血中クレアチニン増加	重篤でない	なし	未回復
							サイトメガロウイルス感染	重篤	なし	回復
							血中ビリルビン増加	重篤でない	なし	回復
							リンパ球数減少	重篤でない	あり	回復
							リンパ球数減少	重篤でない	なし	回復
							リンパ球数減少	重篤でない	なし	未回復
							低アルブミン血症	重篤でない	なし	回復
							低カリウム血症	重篤	あり	回復
							低カリウム血症	重篤	あり	不明
							低カリウム血症	重篤	なし	回復
							低カリウム血症	重篤	なし	未回復
							低クロール血症	重篤でない	あり	回復
							低クロール血症	重篤	なし	未回復
							低蛋白血症	重篤でない	なし	回復
							好中球数減少	重篤でない	あり	回復
							尿潜血陽性	重篤	なし	未回復
							尿中ブドウ糖	重篤でない	なし	回復
							尿蛋白	重篤	なし	未回復
							尿中蛋白陽性	重篤でない	なし	未回復
							血中尿酸増加	重篤でない	なし	未回復
							敗血症	重篤	なし	回復
							疾患進行	重篤	なし	死亡
							発熱	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							白血球数減少	重篤	あり	不明
							白血球数減少	重篤でない	あり	回復
							白血球数減少	重篤	なし	回復
							抱合ビリルビン増加	重篤	なし	未回復
							血中ビリルビン増加	重篤	なし	未回復
							血小板数減少	重篤でない	あり	回復
							血小板数減少	重篤	なし	回復
							貧血	重篤でない	あり	不明
							貧血	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	未回復
							貧血	重篤でない	なし	回復
							貧血	重篤でない	なし	回復
							電解質失調	重篤	なし	回復
							高尿酸血症	重篤でない	なし	回復
							血中アルカリホスファターゼ増加	重篤	あり	未回復

							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	回復
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	回復
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	回復
							アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	未回復
							血中尿素増加	重篤	なし	回復
							血中尿素増加	重篤	なし	回復
							血中尿素増加	重篤	なし	未回復
							血中尿素増加	重篤	なし	未回復
							C-反応性蛋白増加	重篤	なし	回復
							C-反応性蛋白増加	重篤	なし	未回復
							γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	未回復
							血中乳酸脱水素酵素増加	重篤	なし	回復
							血中乳酸脱水素酵素増加	重篤	なし	未回復
							血中乳酸脱水素酵素増加	重篤でない	なし	回復
22	点滴静注	自発報告	1歳	女性	神経芽腫	有	好中球減少症	重篤	あり	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	あり	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	あり	回復
23	点滴静注	自発報告	2歳	女性	神経芽腫	有	好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
24	カプセル・点滴静注	試験からの報告	4歳	男性	神経芽細胞腫(再発)	有	疾患進行	重篤	なし	死亡
							血小板数減少	重篤でない	あり	回復
							好中球数減少	重篤でない	あり	回復

MedDRA バージョン : 24.0J

2) 本邦での悪性神経膠腫を対象としたテモゾロミドの特定使用成績調査(再審査結果通知日:2018年3月29日)における神経芽腫に対する使用例
悪性神経膠腫を対象としたテモダール®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、調査票収集症例数1,829例のうち小児の神経芽腫が1例含まれていた。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、調査票収集症例数420例のうち小児の神経芽腫が11例含まれていた。

表2: 本邦でのテモダール®カプセル・点滴静注用及びテモダール®点滴静注用特定使用成績調査における神経芽腫症例一覧

No.	調査の種類	年齢	性別	原疾患	イリノテカンとの併用の有無	有害事象の有無(有の場合は表1のNo.)
1	カプセル・点滴静注用全例調査	7歳	男	神経芽腫	無	4
2	点滴静注用全例調査	4歳	男	神経芽腫	有	13

3	点滴静注用全例調査	4歳	男	神経芽細胞腫	有	24
4	点滴静注用全例調査	3歳	女	神経芽細胞腫	有	16
5	点滴静注用全例調査	6歳	男	神経芽腫	有	15
6	点滴静注用全例調査	10ヵ月	男	神経芽細胞腫	有	18
7	点滴静注用全例調査	10ヵ月	女	後縦隔原発 神経芽細胞腫	無	無
8	点滴静注用全例調査	3歳	男	神経芽細胞腫	無	無
9	点滴静注用全例調査	10歳	男	神経芽細胞腫	無	無
10	点滴静注用全例調査	2歳	男	神経芽細胞腫	無	無
11	点滴静注用全例調査	4歳	男	進行性神経芽腫	有	17
12	点滴静注用全例調査	5歳	女	神経芽細胞腫	有	19
13	点滴静注用全例調査	5歳	男	神経芽腫	無	21
14	点滴静注用全例調査	3歳	男	神経芽腫	無	20
15	点滴静注用全例調査	4歳	女	神経芽腫	無	無

(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>

海外の診療ガイドラインで再発・難治性神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして本剤とイリノテカン併用療法が推奨されており、国内外の臨床試験ではイリノテカンとの併用療法が再発・難治性神経芽腫に有効であることが示されている。以上のことから要望効能・効果である「再発・難治性神経芽腫」は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

海外の診療ガイドラインの記載の根拠となった海外臨床試験及びその他の国内外の臨床試験において本剤 100~150mg/m²を day 1-5 に 1日1回投与、1コースは 21日間又は 28日間の投与スケジュールが用いられ、有効性及び安全性が確認されており、再発・難治性神経芽腫に対する用法・用量として妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本邦で神経芽腫に適応となっている薬剤はほとんどが初発治療として使用されており、また 2021年6月にジヌツキシマブが大量化学療法後の神経芽腫に対して承認されたが、再発・難治性の治療として標準的なレジメンは確立していない。国内外の臨床試験成績や診療ガイドラインへの記載から、再発・難治性の神経芽腫に対して本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用したときの有効性は示されている。また、要望用法・用量中に併用薬として挙げられているイリノテカンは、公知申請を経て小児悪性固形腫瘍の適用を有している。以上のことから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用療法は再発・難治性の神経芽腫に対する標準的な治療レジメンの一つになると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望に挙げられているとおり、国内外臨床試験成績及び診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、本剤の再発・難治性神経芽腫に対する有効性は明らかであり、安全性プロファイルも既承認の悪性神経膠腫の場合と差異はないと考える。また、「希少疾病用医薬品の該当性」に記載のとおり、対象患者数は非常に限られた疾患である状況も鑑み、追加で実施すべき試験等は必要ないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Fiona H, Nermine OB, Richard JQM, et al. Eur J Cancer. 2019 (111): 50–8.