

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))

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。)	☒ 学会 (学会名; 日本間脳下垂体腫瘍学会) ☐ 患者団体 (患者団体名;) ☐ 個人 (氏名;)	
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 テモゾロミド錠 20mg「NK」 テモゾロミド錠 100mg「NK」
	会 社 名	MSD 株式会社(テモダールカプセル、点滴静注用) 日本化薬(テモゾロミド錠)
	国内関連学会	日本脳神経外科学会 日本内分泌学会 (選定理由) 対象疾患の治療に関係するため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 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。)	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫*) *標準治療(外科手術, 薬物治療, 放射線治療)に 抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫
	用 法 ・ 用 量 (要望する用法・用量について記載する。)	1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして1回 75mg/m ² (体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150mg/m ² 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、次クールでは1回 200mg/m ² に増量することができる。

		2. 放射線治療を併用しない場合 通常、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	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	約 20 人 ＜推定方法＞ 国内 1200 以上の病院を含む DPC データより、2010～2015 年の下垂体腫瘍の手術件数が 16253 件と報告され、平均で年間約 2700 件と推定される。転移をきたした下垂体癌の発生頻度は下垂体腫瘍の 0.2%と報告されており、5.4 人/年の発生と推定される。転移のない悪性・難治性下垂体腺腫の頻度は明らかとされていないが、下記欧州ガイドラインの根拠となったレジストリーでテモゾロミド治療を受けたものは、転移をきたしたものの約 3 倍であったため、両者を合わせて約 20 人/年が想定される。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効果・効能：悪性神経膠腫、再発又は難治性のユーイング肉腫 用法・用量(カプセル、錠剤) 1. 初発の悪性神経膠腫の場合 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m²(体表面積)を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。 その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/m²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、次クールでは 1 回 200mg/m²に増量することができる。 2. 再発の悪性神経膠腫の場合 通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 150mg/m²(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/m²に増量することができる。 3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合	

	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/m²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、患者の状態により適宜減量する。 用法・用量（点滴静注用） 90 分間かけて静脈内投与する。 1. 初発の悪性神経膠腫の場合 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 75mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 150mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200mg/m²に増量することができる。 2. 再発の悪性神経膠腫の場合 通常、成人ではテモゾロミドとして 150mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、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/m²に増量することができる。 3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合 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/m²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。
「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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 悪性・難治性下垂体腺腫は致死的な疾患である。 2. 医療上の有用性 ☒ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 ☐ 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠）

	悪性下垂体腺腫には既存の治療法がなくこれまで予後はきわめて悪かった(平均生存期間2年)。2006 年以降、テモゾロマイドの導入により初めて著効例(寛解例含む)や有意な予後改善が相次いで報告されている
追加のエビデンス (使用実態調査を含む)収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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) TEMODAR® (Merck 社) 効能・効果 成人の 1.初発多形性膠芽腫 2.難治性退形成星細胞腫 用法・用量 1.に対して。放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m ² (体表面積)を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/m ² 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 6 クール施行する。 2.に対して。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 クールとし反復する。
	備考	難治性悪性下垂体腺腫での承認は無い。

	英国	販売名(企業名)	Temodal (Merck 社)
		効能・効果	1.成人の初発多形性膠芽腫 2. 3 歳以上の小児、思春期、成人の再発・難治性悪性神経膠腫(多形性膠芽腫、退形成星細胞腫等)
		用法・用量	1. に対して。放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m ² (体表面積)を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/m ² 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、次クールでは 1 回 200mg/m ² に増量することができる。 2. に対して。成人及び 3 歳以上の小児では 化学療法歴のない場合 テモゾロミドとして 1 回 200 mg/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。化学療法歴のある場合は 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	難治性悪性下垂体腺腫での承認は無い。
	独国	販売名(企業名)	EU 中央承認で英国と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名(企業名)	EU 中央承認で英国と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

	加国	販売名(企業名)	TEMODAR®(Merck 社)
		効能・効果	成人の 1.初発多形性膠芽腫 2.標準治療施行後の難治性多形性膠芽腫および退形成星細胞腫
		用法・用量	1. に対して。放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m ² (体表面積)を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/m ² 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、次クールでは 1 回 200mg/m ² に増量することができる。計 6 回 施行する。 2. に対して。化学療法歴のない場合 テモゾロミドとして 1 回 200 mg/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。化学療法歴のある場合は 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	難治性悪性下垂体腺腫での承認は無い。
	豪州	販売名(企業名)	TEMODAL (Merck Sharp & Dohme (Australia))
		効能・効果	1.初発多形性膠芽腫 2.標準治療施行後の再発性多形性膠芽腫および退形成星細胞腫 3.転移性悪性黒色腫
		用法・用量	1. に対して。成人では 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m ² (体表面積)を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1

			回 150mg/m² 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、次クールでは 1 回 200mg/m² に増量することができる。計 6 回施行する。 2. に対して。成人では化学療法歴のない場合 テモゾロミドとして 1 回 200 mg/m² (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。化学療法歴のある場合は テモゾロミドとして 1 回 150mg/m² (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 好中球及び血小板減少から回復している場合 1 回 200mg/m² に増量することができる。 2.に対して。小児では化学療法歴或いは脳脊髄照射歴のない場合 テモゾロミドとして 1 回 200 mg/m² (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。化学療法歴或いは脳脊髄照射歴のある場合は テモゾロミドとして 1 回 150mg/m² (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、有害事象を認めなければ場合 1 回 200mg/m² に増量することができる。 3.に対して。成人ではテモゾロミドとして 1 回 200mg/m²(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。		
		備考	難治性悪性下垂体腺腫での承認は無い。		
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)	☐ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 <table><tr><td></td><td>欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)</td></tr></table>				欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)				

についてののみ、 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。）	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	European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>悪性・難治性下垂体腺腫</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>標準量はテモゾロミドとして 150-200mg/m² (体表面積)を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、3 クール後に効果を評価。</u>
		ガイドラインの根拠論文	Raverot G, et al. European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. European Journal of Endocrinology 178(1): G1-G24, 2018.
		備考	
	独国	ガイドライン名	European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同様
		ガイドラインの根拠論文	英国と同様

		備考	
	仏国	ガイドライン名	European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同様
		ガイドラインの根拠論文	英国と同様
		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 (または効能・効果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) 公表文献は PubMed にて検索した

("temozolomide" and "pituitary adenoma" or "pituitary carcinoma")

1) Raverot G, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 95(10): 4592-4599, 2010.

・試験の概要:下垂体癌および難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療のガイドライン

・使用剤型・投与経路:剤型記載なし、経口投与。

・用法・用量:テモゾロミド 150-200mg/m²を連日 5 日間内服し 23 日間休薬(1 クール)を3-24 クール。

・使用薬:テモゾロミド

・例数:8 例(下垂体癌 5 例、異型性下垂体腺腫 3 例)

・有効性評価:3 例で有効(転移巣の消失、下垂体腫瘍の縮小、内分泌寛解)、5 例は無効。

・安全性評価:3 クール後に無顆粒球症でテモゾロミド中止(1 例)、血小板減少症で投与量減量・投与間隔の延長(2 例)。

・総合評価:一部の症例に有効。各症例の有効性評価は3クール終了時点で判断が可能。

2) Bengtsson D, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 100(4): 1689-98, 2015.

・試験の概要:下垂体癌および難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性を評価するケースシリーズ研究

・使用剤型・投与経路:記載なし

・用法・用量:テモゾロミド 150-200mg/m²を連日 5 日間投与、23 日間休薬(1 クール)を 1-23(平均 6)クール。観察期間は 4-91(32.5)ヶ月。

・使用薬:テモゾロミド

・例数:24 例(下垂体癌 16 例、異型性下垂体腺腫 8 例)

・有効性評価:3 例は早期に薬剤中止のため評価不能。下垂体癌 2 例で完全寛解(CR; complete regression)、下垂体癌 2 例と異型性腺腫 5 例で部分寛解(PR; partial regression)を得、CR の 2 例は 48 と 91 ヶ月後も効果が持続。

・安全性評価:13 例(54%)に副作用を認めたがいずれも軽度(血液所見 4 例、倦怠感 8 例、その他)。薬剤中止(3 例)の理由は聴力低下(1 クール後)、尿路感染・倦

怠感(1クール後)、肝機能障害(4クール後)。血小板減少を4例に認め、内2例で投与量減量。

・総合評価:コントロール困難な下垂体腫瘍に対してきわめて有用。

3) Losa M, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *Journal of Neurooncology* 126(3): 519-25, 2016

・試験の概要:下垂体癌および難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性を評価するケースシリーズ研究

・使用剤型・投与経路:剤型記載なし、経口投与

・用法・用量:テモゾロミド 150mg/m²を連日5日間内服し23日間休薬(1クール)、次クールからはテモゾロミド 200mg/m²に増量し最長12クール。

・使用薬:テモゾロミド

・例数:31例(下垂体癌6例、異型性下垂体腺腫25例)

・有効性評価:腫瘍縮小、不変、増大は各11例、14例、6例であり、テモゾロミド治療中の腫瘍制御率は80.6%。13例はテモゾロミド中止後、腫瘍増大。テモゾロミド開始後の観察期間は24-72(平均43)ヶ月。

・安全性評価:合併症はいずれも軽度であり投与量減量または投与間隔の1週間延長で対処。重篤な合併症は3例、脳血管障害1例と血小板減少2例。

・総合評価:下垂体癌と異型性下垂体腺腫に対して有効であり副作用は少ない。初期反応例の中にも再発例はある(予後不良)。

4) Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg.* 24(6):963-6, 2014.

・試験の概要:難治性下垂体腺腫にテモゾロミドと放射線治療の併用療法が有効であった症例報告

・使用剤型・投与経路:記載なし

・用法・用量:7週間の放射線治療中、テモゾロミドを200mg/m²を連日5日間投与、2日間休薬、2ヶ月継続した。

・使用薬:テモゾロミド

・例数:1例

・有効性評価:腫瘍の縮小が確認された。

・安全性評価:有害事象は報告されていない。

・総合評価:放射線治療との併用療法においては、テモゾロミドは4週間毎ではなく、放射線治療期間中を継続投与していた。

5) Misir Krpan A, et al. A Rapid Biochemical and Radiological Response to the Concomitant Therapy with Temozolomide and Radiotherapy in an Aggressive ACTH Pituitary Adenoma. *Case Rep Endocrinol.* 2017:2419590, 2017.

- ・試験の概要: 難治性下垂体腺腫にテモゾロミドと放射線治療の併用療法が有効であった症例報告
- ・使用剤型・投与経路: 記載なし
- ・用法・用量: 放射線治療 2Gy/日、計 54Gy の治療期間中、テモゾロミドを 75mg/m² per day を連日投与した(悪性神経膠腫と同じ)。
- ・使用薬: テモゾロミド
- ・例数: 1 例
- ・有効性評価: 腫瘍の 70%縮小が確認され、神経症状が改善した。
- ・安全性評価: 有害事象は報告されていない。
- ・総合評価: 放射線治療との併用療法においては、テモゾロミドは悪性神経膠腫に準じて放射線治療期間中 75mg/m² で連日投与されていた。

6) Kamiya-Matsuoka C, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. Pituitary. 19(4):415-21, 2016.

- ・試験の概要: 難治性下垂体腺腫にテモゾロミドと放射線治療の併用療法が有効であった症例報告
- ・使用剤型・投与経路: 記載なし
- ・用法・用量: 放射線治療 2Gy/日、計 54Gy および 70Gy の治療期間中、テモゾロミドを 75mg/m² per day を連日投与した。1 例はその治療後、200mg/m² を 4 週間毎で投与された。1 例はカペシタビンとテモゾロミド併用療法を受けたと報告されている。
- ・使用薬: テモゾロミド
- ・例数: 2 例
- ・有効性評価: 1 例は部分奏功、1 例は完全寛解となった。
- ・安全性評価: 重篤な血液毒性がなかったと報告されている。1 例は倦怠感があったと報告されている。
- ・総合評価: 放射線治療との併用療法においては、テモゾロミドは悪性神経膠腫に準じて放射線治療期間中 75mg/m² で連日投与され、その後 4 週間毎の投与方法とされていた。

<日本における臨床試験等※>

- 1) 日本国内における臨床試験は認められない。

※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) Reverot G, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. Clinical Endocrinology 76: 769-775, 2012.

44 例(下垂体癌 19 例、異型性下垂体腺腫 25 例)のメタ解析。テモゾロミドとして 1 回 200mg/m²(体表面積)を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし反復。腫瘍とホルモンコントロールは下垂体癌の 69%、異型性下垂体腺腫の 70%で得られた。長期観察 13 例中 7 例はコントロールできていたが 6 例は再発。

2) Hirohata T, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The National Cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary tumors. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 98: 1130-36, 2013.

本邦における多施設共同 13 例(下垂体癌 10 例、異型性下垂体腺腫 3 例)のメタ解析。CR、PR、不変(SD; stable disease)、進行(PD; progressive disease)が各々 3 例、6 例、2 例、2 例。

3) McCormack A, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. European Journal of Endocrinology 178(3): 265-276, 2018

166 例(下垂体癌 40 例、異型性下垂体腺腫 125 例、記載なし 1 例)のメタ解析。テモゾロミドは多くで 1 回 150-200mg/m²(体表面積)を 1 日 1 回連日 5 日間投与し 23 日間休薬。この 28 日を反復(平均 9cycle)。14 例で放射線治療併用、6 例で他の抗癌剤併用(capecitabine 3 例、bevacizumab 1 例、thalidomide と BCNU 1 例)。CR は 6%、PR は 31%、SD は 33%、PD は 30%。ただし CR、PR、SD の各 25%、40%、48%が平均 1 年で再び進行。下垂体癌と異型性腺腫の第一選択薬はテモゾロミドだが長期予後改善のためには新たな追加治療が必要。

(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) Atypical Pituitary Adenoma. Pituitary (fourth edition). Academic Press 2017. p613-614. 根拠論文は Zhong C, et al. Turk Neurosurg 24: 963-6, 2014.
- 2) Pituitary Carcinoma. WHO classification of Tumors of Endocrine Organs (fourth edition). World Health Organization 2017. p44. 根拠論文は Lim S, et al. Lancet Oncol. 7: 518-20, 2006.

<日本における教科書等>

- 1) 下垂体癌. 下垂体への癌転移. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 日本内分泌学会(編). 診断と治療社 2018 年、p226-227. 根拠論文は Hirohata T, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 54: 966-73, 2014.

- 2) 下垂体癌と異型性下垂体腺腫. 下垂体疾患診療マニュアル(第二版). 診断と治療社 2016 年、p219-221. テモゾロミドを投与された悪性下垂体腺腫症例の全国調査. 根拠論文は Hirohata T, et al. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 98: 1130-36, 2013.

(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) 欧州: European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas

- ・ 進行性の難治性下垂体腫瘍および下垂体癌の第一選択化学療法としてテモゾロミド単剤療法の使用を推奨する。
- ・ 3クール後の治療反応の初回評価を推奨する。放射線学的に進行が示された場合、テモゾロミド治療を中止する。
- ・ 標準的な投与計画の使用を推奨する: 28日ごとに5日間連続して150～200 mg/m²。
- ・ 放射線療法が最大線量に達していない患者では、テモゾロミドと放射線療法(Stupp プロトコル)を組み合わせることを推奨する。これはテモゾロミドによる実験的な放射線増感効果に基づく。過去の報告17例での有効率(76%)はテモゾロミド単独治療に優っていた。ただし初発時から悪性下垂体腺腫であることは少なく大多数は良性腺腫からの悪性転化であり、経過中に既に放射線治療が行われていることが多い。
- ・ 一次テモゾロミドに反応した患者では、少なくとも6か月以上の治療継続を推奨する。
- ・ テモゾロミド治療で腫瘍が急速に進行した患者では、他の全身化学療法の使用による試験を提案する。
- ・ テモゾロミド治療への反応後に再発を発症した場合、テモゾロミドの2回目の投与を提案する。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 国内の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

- 1) 本邦ではこれまでの治療に抵抗性下垂体癌と難治性腺腫に対して一部の施設においてテモゾロミド治療が行われてきた。また、6編の症例報告が公表論文として認められる。

(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) 悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫*)

*標準治療(外科手術, 薬物治療, 放射線治療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫

<要望用法・用量について>

1) 通常、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、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 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

2) 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

<臨床的位置づけについて>

1) 手術、薬物治療、放射線治療で治療困難な悪性難治性下垂体腫瘍の化学療法として、第一選択となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫)に有効な化学療法はこれまで認められず、テモゾロミドのみが有効性を報告されており、すでに海外のガイドラインにおいて記載されている。国内の臨床実態からも有効性は期待でき、また、すでに他疾患には適応となっているため安全性は確立されている。他に治療選択肢がないことと疾患の重篤性から使用が望まれる。ただし、疾患の希少性から臨床試験の実施は困難と考えられる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

- 1) 日本添付文書
- 2) 米国添付文書
- 3) EU 添付文書
- 4) EU 添付文書 No2
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書

- 7) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*, 2018. 178: G1–G24.
- 8) Bengtsson D, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100: 1689–98.
- 9) Losa M, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol*, 2016. 126: 519–25.
- 10) Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg*. 24(6):963–6, 2014.
- 11) Misir Krpan A, et al. A Rapid Biochemical and Radiological Response to the Concomitant Therapy with Temozolomide and Radiotherapy in an Aggressive ACTH Pituitary Adenoma. *Case Rep Endocrinol*. 2017:2419590, 2017.
- 12) Kamiya-Matsuoka C, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. *Pituitary*. 19(4):415–21, 2016.
- 13) Hirohata T, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98: 1130–6.
- 14) McCormack A, et al. ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*, 2018. 178: 265–276.
- 15) Atypical Pituitary Adenomas. *The Pituitary* (fourth edition). Academic Press 2017. P605–618.
- 16) Pituitary Carcinoma. *WHO classification of Tumors of Endocrine Organs* (fourth edition). World Health Organization 2017. p41–44.
- 17) 下垂体癌. 下垂体への癌転移. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 日本内分泌学会(編). 診断と治療社 2018 年、p226–227.
- 18) 下垂体癌と異型性下垂体腺腫. 下垂体疾患診療マニュアル(第二版). 診断と治療社 2016 年、p219–221.
- 19) Hirohata T, et al. Treatment of pituitary carcinomas and atypical pituitary adenomas: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014. 54: 966–973.
- 20) Takeshita A, et al. High incidence of low O(6)-methylguanine DNA methyltransferase expression in invasive macroadenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2009. 161:553–559.

- 21) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery*. 2011. 68:E1761-1967.
- 22) Morokuma H, et al. A case of nonfunctioning pituitary carcinoma that responded to temozolomide treatment. *Case Rep Endocrinol*. 2012. 645914.
- 23) Tanaka S, et al. Successful reduction of ACTH secretion in a case of intractable Cushing's disease with pituitary Crooke's cell adenoma by combined modality therapy including temozolomide. *Endocr J*. 2019. 66:701-708.
- 24) Ishida A, et al. Efficacy of temozolomide combined with capecitabine (CAPTEM) on refractory prolactinomas as assessed using an ex vivo 3D spheroid assay. *Pituitary*. 2021. (in press).
- 25) 石井雄道, 他. 当施設における下垂体癌の治療経験. *日本内分泌学会雑誌*. 2012. Suppl. 88: 61-63.