

(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-158	
	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。)	☐ 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] ☐ あり ☐ なし	
		☒ 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 (要望された 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。）	<u>約 16～20 人</u> <u><推定方法></u> 日本内分泌学会のホームページには、下垂体腺腫の発生率は人口 10 万人あたり年間 2～3 人とある。日本全体では年間で約 3000 人となる。この内、下垂体癌の割合は日本内分泌学会のホームページによると下垂体腺腫全体の 0.1～0.2%程度であることから、下垂体癌は年間 4～5 人と推定される。難治性下垂体腺腫の患者数に関する詳細な統計データはないものの、欧州内分泌学会の 2016 年の調査報告論文（<i>Eur J Endocrinol.</i> 2018 Mar;178(3):265-276.）では下垂体癌 40 例に対して難治性下垂体腺腫 125 例が報告されていることから、約 3 倍程度存在することが推測される。よって、下垂体癌と難治性下垂体腺腫を合わせて年間 16～20 人程度の患者が存在することが推定される。	
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 { ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 } ☒ 現在開発していない { ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし } (特記事項等)	
意思 企業としての開発の	☒ あり ☐ なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)	

「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。)	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 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 悪性下垂体腺腫は手術や化学療法、放射線療法などが実施されるにもかかわらず予後不良であり、特に転移を認める下垂体癌の平均生存期間は4年未満と極めて不良である。 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 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 本邦において悪性下垂体腺腫には確立した治療法がなく、下記の点を踏まえると、本剤は有用な治療選択肢となり得る。 ・ 欧州の診療ガイドラインにおいて、本剤は下垂体癌および難治性下垂体腺腫に対する一次治療として推奨されている。 ・ 日本国内での使用実績でも本剤の投与で有効症例が認められている。
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	□米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州 〔欧米等6か国での承認内容〕
--------------------------------	--

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	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 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。）	☐ 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〕		
米国	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	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		

	英国	の根拠論文	
		備考	
		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)	悪性・難治性下垂体腺腫
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	急速な腫瘍の増大が認められる場合には、放射線治療との併用にてテモゾロミドを Stupp protocol (放射線増感剤として放射線治療との併用にて、通常、テモゾロミドとして 75 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 6 週間投与し、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 mg/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 クールとして、次クールでは 1 回 200 mg/m^2 に増量することができる) に準じて併用投与する。
		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. Eur J Endocrinol 178: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	英国と同様

		(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)	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) Pubmed で”pituitary carcinomas”, “pituitary aggressive adenoma”, “aggressive pituitary tumors”, “temozolomide”のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月から 2022 年 2 月までとした。

＜海外における臨床試験等＞

1) 無作為化比較試験、薬物動態試験について追加はない。

＜日本における臨床試験等※＞

1) 無作為化比較試験、薬物動態試験の報告はない。

※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) Sansur CA, et al. Pituitary carcinoma. Semin Oncol 37:591-3, 2010

Hagen らは 3 例の下垂体癌患者に対してテモゾロミド 150-200 mg/m²（体表面積）を各 28 日サイクルで 5 日間投与し、3 例すべてに腫瘍縮小、ホルモン値の低下及び症状改善がみられ、治療終了 3 年後も腫瘍は制御されていることを報告した。Fadul らは 2 例の下垂体癌に対して同様に治療し、治療終了 1 年後も腫瘍が制御されていることを報告した。これらの症例報告はテモゾロミドが有望な薬物療法であることを示している。

2) Gueorguiev M, et al. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol 7:71-3, 2011

テモゾロミドは忍容性があり難治性の下垂体腺腫に対して効果的である。

3) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol 178:G1-G24, 2018

2006 年に難治性の下垂体腺腫に対して初めてテモゾロミドが使用された 4 例が報告された。2011-2016 年には少なくとも 3 例以上が治療され効果が示された 11 の臨床研究が相次いで報告されている。これらの報告を合わせると全部で 106 例の患者（うち下垂体癌は 34 例）であった。腫瘍の縮小は 47% (95% CI 36–58) の症例でみられた。また、The European Society of Endocrinology の公表されていない調査では 156 例の患者のうち 37% で腫瘍の縮小が認められている。前述の 106 例と ESE の 156 例を合わせた 262 例中、Complete Response は全体の 5%である 13 例(5 例の下垂体癌と 8 例の難治性下垂体腺腫)で認められた。比較試験で有効性が調べられたわけではないものの、自然退縮が認められないことを考慮し、ガイドラインのパネルはテモゾロミドの治療を推奨するに至った。

- 4) Farrell CJ, et al. Management of Nonfunctioning Recurrent Pituitary Adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 30:473-482, 2019

難治性の下垂体腺腫に対して、現在もっとも日常的に使用されており効果のある薬物療法はテモゾロミドである。

- 5) Raverot G, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol* 17:671-684, 2021

The European Society of Endocrinology ガイドラインではテモゾロミド単独投与又は腫瘍が急速に増大している場合には the Stupp protocol に準じて放射線同時併用を推奨している。現在、カペシタビンとテモゾロミドの有効性を確かめる試験 (NCT03930771) が進行中である。

- 6) Luo M, et al. Clinical Efficacy of Temozolomide and Its Predictors in Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 12:700007, 2021

2020 年 12 月までの文献検索で得られた全 429 例の患者を含む 21 の試験のメタ・アナリシスによると、テモゾロミドによる治療は 41%の奏効率であった。2 年生存率は 79% で 4 年生存率は 61%であった。PFS 中央値は 20.18 ヶ月、OS 中央値は 40.24 ヶ月であった。治療関連有害事象は 19%の患者で認められた。

(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) 追加なし。

<日本における教科書等>

- 1) 間脳・下垂体腫瘍の治療 薬物治療 下垂体癌

西岡宏, 他.

虎の門病院間脳下垂体外科

日本臨牀 69 (増刊号 2) 212-216, 2011.

最近は下垂体癌だけでなく、従来の治療に抵抗性の腫瘍に対しても、テモゾロミド治療が欧米では推奨されるようになってきている。残念ながら我が国では下垂体癌に対する保険適用は得られていない。テモゾロミド治療により壊死、出血、線維化、神経系への分化 (neuronal transformation) および核分裂像や MIB-1 増殖能の低下などの組織学的変化をきたす。

テモゾロミドは副作用が比較的少なく、骨髄抑制、悪心嘔吐、便秘、倦怠感、脱毛などが一般的であるが、骨髄抑制は時に重篤 (grade 3/4) となる。リンパ球減少、血小板減少、好中球減少が多く、骨髄抑制が強い場合は間質性肺炎やニューモシスティス肺炎の合併に留意する必要がある。予防的抗菌剤 (バクタ、ST 合剤) が有効である。

- 2) 診断と治療社 内分泌シリーズ

下垂体疾患診療マニュアル 改訂第 3 版

診断と治療社

II 各論編

第2章 臨床知識

D 下垂体前葉疾患各論

31 aggressive な下垂体腺腫と下垂体癌 福原紀章

Aggressive pituitary adenocarcinoma (APA)、下垂体癌で有効性が示されている化学療法はテモゾロミド (TMZ) のみであるが、TMZ は悪性神経膠腫などに適応となっているアルキル化剤であり、下垂体腫瘍に対しては保険適用外である。

TMZ は APA、下垂体癌に対して使用される場合も神経膠腫の標準プロトコル (stupp レジメン) で使用される事が多い。単剤として投与される場合、他一表面積あたり $150\sim 200\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を、28 日ごとに 5 日間連続投与する。カペシタビンとの併用療法 (CAPTEM) が下垂体腫瘍以外の神経内分泌腫瘍で報告され、下垂体腫瘍においても少数例での有効性が報告されている。

III Topics

9 下垂体腫瘍における新規薬物療法の展望 館野 妙他

下垂体腫瘍のなかには、複数の手術、放射線治療、内科的治療を含む従来の治療に抵抗性を示し、治療に難渋する下垂体腺腫・癌がある。

これらの難治性下垂体腫瘍の内科的治療としては、DNA アルキル化剤であるテモゾロミドの有効性が報告されている。テモゾロミドは、DNA 障害を介して、腫瘍細胞にアポトーシスを引き起こす。下垂体腫瘍においては、約 70% の症例において、治療効果が認められるが、1 年以上の無増悪生存率は、約 50% である。

(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) 追加なし。

<日本におけるガイドライン等>

1) 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班

一般社団法人 日本内分泌学会

下垂体腫瘍の増殖性が強い一部にテモゾロミドが有効な例を認めるが、保険適用ではない (10 ページ)。

(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) 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 98:1130-6, 2013

3 例の難治性下垂体腺腫及び 10 例の下垂体癌に対してテモゾロミドを使用し、CR 又は PR は 10 例 (77%)、SD は 2 例 (15%)、PD は 1 例 (8%) であった。

2) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. Neurosurgery 68:E1761-7; discussion E1767, 2011

難治性下垂体腫瘍を呈した 60 歳の女性に対してテモゾロミド 200 mg/m²（体表面積）を各 4 週サイクルで 5 日間投与、計 10 サイクルを投与し、ECOG PS の改善と著明な腫瘍の縮小が得られた。また、プロラクチンは 2355 ng/mL から 42.2 ng/mL まで低下した。

3) 本邦での製造販売後における悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの有害事象収集症例一覧

本邦での承認から 2022 年 2 月 3 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悪性下垂体腺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 4 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悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの有害事象収集症例一覧

No.	剤型	報告の種類	年齢	性別	原疾患	放射線併用の有無	有害事象名 (MedDRA PT)	重篤性	因果関係	転帰
1	カプセル	文献(自発報告)	56 歳	女性	下垂体の良性腫瘍	無 (投与量からの推定)	汎血球減少症	重篤	あり	不明
							悪心	重篤でない	あり	不明
2	カプセル	文献(自発報告)	58 歳	男性	下垂体の悪性腫瘍	有	脱毛症	重篤でない	あり	不明
							骨髄抑制	重篤	あり	不明
3	カプセル	文献(自発報告)	60 歳	女性	下垂体の悪性腫瘍	不明	下垂体の悪性腫瘍	重篤	あり	不明
							薬剤耐性	重篤でない	あり	不明
4	カプセル	文献(自発報告)	49 歳	女性	下垂体腫瘍	不明	白質脳症	重篤	あり	不明

MedDRA バージョン：24.1J

4) 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）における症例

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；調査票収集症例数 1,829 例）並びにテモダール®点滴静注用全例調査（特定使用成績調査；調査票収集症例数 420 例）において、悪性下垂体腺腫に対する使用例の報告はなかった。

(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) 欧州の診療ガイドラインで悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対する治療選択肢として本剤の単独療法及び本剤と放射線療法の併用療法が推奨されており、国内外の論文報告でこれらの治療方法が悪性下垂体腺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「悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）」は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 欧州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論文報告において、本剤の単独療法にて、「通常、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」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いる。また、本剤と放射線療法の併用療法として Stupp protocol（放射線増感剤として放射線治療との併用にて、通常、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クールとして、次クールでは1回200mg/m²に増量することができる）に準じて併用投与する方法が用いられ、有効性及び安全性が確認されている。以上のことから悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）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＞

1) 本邦で悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対する標準的なレジメンは確立していない。国内外の論文報告や欧州の診療ガイドラインへの記載から、悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対して本剤単独療法及び本剤と放射線療法の併用療法の有効性は示されている。以上のことから、本剤の単独療法及び本剤と放射線療法の併用療法は悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）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

1) 要望に挙げられているとおり、国内外における報告論文及び診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、本剤の悪性下垂体腺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治療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、対象患者数が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ないと考える。

5. 備考

＜その他＞

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 日本内分泌学会. 「下垂体癌」. 最終更新日：2019年11月9日.
http://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=69, (参照2022-02-16)
- 2) McCormack A, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. Eur J Endocrinol 178:265-276, 2018
- 3) Raverot G, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas.

- Nat Rev Endocrinol 17:671-684, 2021
- 4) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol 178:G1-G24, 2018
 - 5) Sansur CA, et al. Pituitary carcinoma. Semin Oncol 37:591-3, 2010
 - 6) Gueorguiev M, et al. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol 7:71-3, 2011
 - 7) Farrell CJ, et al. Management of Nonfunctioning Recurrent Pituitary Adenomas. Neurosurg Clin N Am 30:473-482, 2019
 - 8) Luo M, et al. Clinical Efficacy of Temozolomide and Its Predictors in Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol 12:700007, 2021
 - 9) 西岡宏, 他. 間脳・下垂体腫瘍の治療 薬物治療 下垂体癌, 虎の門病院間脳下垂体外科, 日本臨牀 69 (増刊号 2) 212-216, 2011.
 - 10) 診断と治療社 内分泌シリーズ・下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版,
 - 11) 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂), 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業, 「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班, 一般社団法人 日本内分泌学会
 - 12) 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 98:1130-6, 2013
 - 13) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. Neurosurgery 68:E1761-7; discussion E1767, 2011