

(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-26
	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
	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 <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。)	神経内分泌腫瘍
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	テモゾロミド単剤もしくは他の悪性腫瘍剤との併用にて、 テモゾロミドとして 1 回 75mg/m ² (体表面積) もしくは 100mg/m ² を 1 日 2 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休 薬する。この 28 日を 1 クールとして投与を繰り返す。(カ ペシタビンと併用する場合にはカペシタビン開始後 10 日 目からの 5 日間投与が推奨される)
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 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>	<p>約 1740 人</p> <p><推定方法></p> <p>2010年に行われたランダムサンプリングによる全国集計によって膵神経内分泌腫瘍の有病割合は人口10万人あたり2.69人、消化管神経内分泌腫瘍の有病割合は人口10万人あたり6.42人と報告されており¹⁾、合計すると人口10万人あたり9.11人となる。膵・消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍の疾患頻度について、本邦からの詳細な報告は知る限りないため、米国のデータベース（SEER）に基づく報告から、アジア・太平洋地域の人種における臓器別の神経内分泌腫瘍の罹患率を参考にした。それによると、膵・消化管原発の神経内分泌腫瘍の罹患率は10万人あたり年間2.19人であり、その他の臓器（肺、胸腺など）を原発とする神経内分泌腫瘍の罹患率は10万人あたり年間1.00人であった。この罹患率の比に基づいて概算すると、上記の膵・消化管神経内分泌腫瘍の有病割合（10万人あたり9.11人）のおよそ1.5倍が神経内分泌腫瘍全体の有病割合となることから、日本の神経内分泌腫瘍の有病割合は人口10万人あたり13.7人と推計される²⁾。総務省統計局より発表されている2016年3月の日本の人口（概算値）は1.2692億人であるため日本における神経内分泌腫瘍の有病者数は17400人と概算される。そのうち、本治療法の対象となり得る患者は切除適応のない患者であり、本疾患患者のうち2割の患者が遠隔転移を有するという米国からの報告²⁾を参考にすると、遠隔転移を有する消化器神経内分泌腫瘍の患者は3480人ほどと推定される。さらに本治療法の対象となりうる全身状態の保たれた患者をおよそ5割程度と推定すると、対象患者は約1740人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<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] </p> <p> <input 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] </p> <p>（特記事項等）</p>

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>1) 要望書で示されたほとんどの文献が症例報告であり、十分な前向きの検証試験結果がないことから、エビデンスレベルは高くないと考えられる。</p> <p>2) テモゾロミドは海外のガイドライン (NCCN³⁾ 及び ESMO⁴⁾ に紹介されているが、いずれも推奨度は高くない。</p> <p>3) 「神経内分泌腫瘍」は神経内分泌細胞に由来した様々な部位において発現する疾患であり、原発腫瘍部位に応じた治療が選択されるべきである。今回の要望・提示文献をもって、部位を問わない効能・効果:「神経内分泌腫瘍」を設定するには妥当性が不十分である。</p> <p>4) 近年日本でも承認された既存薬では、プラゼボに対して無増悪生存期間を有意に延長したという臨床試験成績が示されている⁵⁾。今年7月に神経内分泌腫瘍の適応追加申請を行ったソマチュリン[®]皮下注(ランレオチド酢酸塩)でも同様に有意な臨床試験成績が示されており^{6), 7), 8)}、今後の国内承認も期待できることから、日本での当該効能に対する治療選択肢が広がる可能性が高い。</p> <p>以上より、本疾患に対するテモゾロミドの医療上の必要性はそれほど高くなく、開発する意義は少ないと考えられる。</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><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><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</p> <p><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)</p> <p>1) 既存薬がプラゼボに対して無増悪生存期間を有意に延長したという臨床試験成績が示されている。</p> <p>2) 要望書で示されたほとんどの文献が症例報告であり、検証試験結果がな</p>

	いことから、エビデンスレベルは高くない。 3) テモゾロミドは海外のガイドライン (NCCN 及び ESMO) に紹介されているが、いずれも推奨度は高くない。
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 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	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>TEMODAR[®] (MERCK)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> 要望内容について承認なし 以下、既存の承認内容を補足 1. 成人の初発多形成膠芽腫 2. ニトロソウレアとプロカルバジンを含む薬物療法にて病状の進行が認められた成人の難治性退形成性星細胞腫 </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> 1. に対して、放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして1回 75 mg/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 150 mg/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、6クール施行する。2クール以降では1回200 mg/m²に増量することができる。 2. に対して、1回 150 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。この28日を1クールとし、次クールで200 mg/m²に増量することができる。 </td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	TEMODAR [®] (MERCK)	効能・効果	要望内容について承認なし 以下、既存の承認内容を補足 1. 成人の初発多形成膠芽腫 2. ニトロソウレアとプロカルバジンを含む薬物療法にて病状の進行が認められた成人の難治性退形成性星細胞腫	用法・用量	1. に対して、放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして1回 75 mg/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 150 mg/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クール以降では1回200 mg/m ² に増量することができる。 2. に対して、1回 150 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。この28日を1クールとし、次クールで200 mg/m ² に増量することができる。	備考	
	販売名 (企業名)	TEMODAR [®] (MERCK)								
効能・効果	要望内容について承認なし 以下、既存の承認内容を補足 1. 成人の初発多形成膠芽腫 2. ニトロソウレアとプロカルバジンを含む薬物療法にて病状の進行が認められた成人の難治性退形成性星細胞腫									
用法・用量	1. に対して、放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして1回 75 mg/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 150 mg/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クール以降では1回200 mg/m ² に増量することができる。 2. に対して、1回 150 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。この28日を1クールとし、次クールで200 mg/m ² に増量することができる。									
備考										
備考										

	英国	販売名（企業名）	TEMODAL [®] （MSD）
		効能・効果	<p>要望内容について承認なし</p> <p>以下、既存の承認内容を補足</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人の初発多形成膠芽腫 2. 標準治療後に再発又は進行がみられた3歳以上の小児、青年、成人における悪性神経膠腫（多形成膠芽腫や退形成性星細胞腫など）
		用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. に対して、放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして1回 75 mg/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 150 mg/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、6クール施行する。2クール以降では1回200 mg/m²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/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 150 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。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m²に増量することができる。
		備考	
	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）	販売名：TEMODAL [®] （Merck Canada Inc.）	

		<p>効能・効果</p> <p>要望内容について承認なし 以下、既存の承認内容を補足</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人の初発多形成膠芽腫 2. 標準治療後に再発または進行した成人の多形成膠芽腫または退形成性星細胞腫
		<p>用法・用量</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. に対して、放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして1回 75 mg/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 150 mg/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、6クール施行する。2クール以降では1回 200 mg/m²に増量することができる。 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/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 150 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。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。
		備考
豪国	販売名(企業名)	TEMODAL [®] (MSD)
	効能・効果	<p>要望内容について承認なし 以下、既存の承認内容を補足</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人の初発多形成膠芽腫 2. 標準治療後に再発した退形成性星細胞腫と多形成膠芽腫 3. 進行転移性悪性黒色腫
	用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. に対して、放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして1回 75 mg/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

			<p>回 150 mg/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、6 クール施行する。2 クール以降では 1 回 200 mg/m² に増量することができる。</p> <p>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 150 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。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m² に増量することができる。</p> <p>小児では、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 150 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。この 28 日を 1 クールとし、有害事象を認めなければ、次クールで 1 回 200 mg/m² に増量することができる。</p> <p>3. に対して、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。</p>							
		備考								
<p>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、</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 か国での標準的使用内容]</p>									
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="400 1780 504 1832"></td> <td colspan="3" data-bbox="504 1780 1396 1832">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)</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を下線)				
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)									
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="400 1832 504 1921">米国</td> <td data-bbox="504 1832 715 1921">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1832 1396 1921"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1921 504 2029"></td> <td data-bbox="504 1921 715 2029"> 効能・効果 (または効能・効果に関連のあ </td> <td data-bbox="715 1921 1396 2029"></td> </tr> </table>	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				
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									

該当国の標準的使用内容を記載する。）		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	Unresectable and/or Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors に対しては、Medicare より償還される可能性がある。	
	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) Okusaka, T., et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci . 2015, 22(8): p.628-633.

前向きおよび後ろ向き試験でテモゾロミドベースの併用療法は有望な結果を示したとの記載はあるが、テモゾロミドの役割を定義した十分な前向き検証試験におけるエビデンスが欠けていると Abstract で明記されている。加えて、テモゾロミド単剤の有効性に関しても疑問視している⁹⁾。

(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) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 第3版

Ekeblad, S., et al., Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res, 2007. 13(10): p. 2986-91.を根拠論文として、神経内分泌腫瘍に対して、テモゾロミド単剤の有効性が報告されている、との記載はあるが、その後の総説において単剤の有効性は疑問視されている。

根拠となる総説は、Okusaka, T., et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci . 2015, 22(8): p.628-633.⁹⁾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)

<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>

「神経内分泌腫瘍」に包含される癌腫については症例報告等がほとんどであり、前向き試験で有効性を確認した文献は1報のみである。テモゾロミドは海外のガイドライン(NCCN³⁾及びESMO⁴⁾に紹介されているが、いずれも推奨度は高くない。したがって「神経内分泌腫瘍」を効能・効果として承認申請することは困難であると考ええる。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量の「1) テモゾロミド単剤もしくは他の悪性腫瘍剤との併用にて、テモゾロミドとして1回75mg/m²(体表面積)もしくは100mg/m²を1日2回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1コースとして投与を繰り返す。(カペシタビンと併用する場合にはカペシタビン開始後10日目からの5日間投与が推奨される)」は、本邦で既承認となっている用法・用量(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)の範囲であるが、カペシタビンとの併用における両剤の用量に関しては、国内で投与例があるものの要望書で指摘されておる通り臨床試験は実施されておらず、1例報告等の症例報告に留まり⁹⁾有効性だけでなく安全性・忍容性が確認されているとは考えられない。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望書で示されたほとんどの文献が症例報告であり、十分な前向きを検証試験結果がないことから、エビデンスレベルは高くないと考えられる。

2) テモゾロミドは海外のガイドライン(NCCN³⁾及びESMO⁴⁾に紹介されているが、いずれも推奨度は高くない。

3) 「神経内分泌腫瘍」は神経内分泌細胞に由来した様々な部位において発現する疾患であり、原発腫瘍部位に応じた治療が選択されるべきである。今回の要望・提示文献をもって、部位を問わない効能・効果:「神経内分泌腫瘍」を設定するには妥当性が不十分である。

4) 近年日本でも承認された既存薬では、プラゼボに対して無増悪生存期間を有意に延長したという臨床試験成績が示されている⁵⁾。今年7月に神経内分泌腫瘍の適応追加申請を行ったソマチュリン®皮下注(ランレオチド酢酸塩)でも同様に有意な臨床試験成績が示されており^{6), 7), 8)}、今後の国内承認も期待できることから、日本での当該効能に対する治療選択肢が広がる可能性が高い。

以上より、本療法の臨床的位置づけはそれほど高くないと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Ito, T., et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis." *Journal of Gastroenterology* 50(1): 58-64.

2) Yao, J. C., M. Hassan, et al. (2008). "One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States." *J Clin Oncol* 26(18): 3063-3072.

3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors (Version 2.2016).

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

Accessed June 3, 2016

4) Oberg, K., et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012, 23 Suppl 7: vii120-123.

5) アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg 審査報告書 (2016年8月26日承認分)

6) Caplin ME., et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014, 371(3):224-33.

7) Caplin ME., et al. Exploratory analysis of tumor growth rate (TGR) with lanreotide depot/autogel (LAN) in patients (pts) with neuroendocrine tumors (NETs) from the CLARINET study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4096).

8) 帝人ファーマ、先端巨大症および下垂体性巨人症治療剤「ソマチュリン®」神経内分泌腫瘍に対する適応追加を申請、帝人ファーマニュースリリース、2016年7月27日。

9) Okusaka, T., et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* . 2015, 22(8): p.628-633.