

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	Ⅲ－③－54
	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 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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・難治性ユーイング肉腫
	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 20mg・テモダールカプセル 100mg 再発・難治性ユーイング肉腫に対してトポソメラーゼ阻害剤などとの併用の一剤として、1回 100～125 mg/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コースとして、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 100mg

		<p>下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。</p> <p>再発・難治性ユーイング肉腫に対してトポイソメラーゼ阻害剤などとの併用の一剤として、1 回 100~125 mg/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 コースとして、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>■小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<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 10 人 <推定方法> 本邦では、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会からの 2011 年度登録報告では 38 例、2006 年~2011 年度の登録では 188 例であった。JESS : Japan Ewing Sarcoma Study Group (日本ユウイング肉腫研究グループ) が米国の 5 年無病生存率 69% を再現したとあるため、再発率を 30% 程度とすると約 10 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>■ 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 ■ 国内開発なし) (特記事項等)</p>	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p>■ あり □ なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>	
<p>「医</p>	<p>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)</p>	

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。）	<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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 1. 適応疾病の重篤性 ・ ユーイング肉腫は主として若年者の骨に発生する未分化で悪性度の高い腫瘍であり、5年生存率は50%程度と予後不良の疾患である。 2. 医療上の有用性 ・ 海外の診療ガイドラインおよび国際的な教科書に再発・難治性ユーイング肉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いる。 ・ 海外臨床試験ではビンクリスチンとの併用療法の有効性が認められている。 ・ 国内使用実績では再発・難治性ユーイング肉腫に対するイリノテカン、エトポシドとの併用療法の安全性が確認されている。 ・ 本剤の併用薬として挙げられているトポイソメラーゼ阻害剤（イリノテカン、ノギテカン、エトポシド）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の一つとなりえる。
備考	「実施すべき試験の種類とその方法案」に記載のとおり、追加で実施すべき試験等は必要ないと考えていること、また、本剤の併用薬として要望に挙げられているトポイソメラーゼ阻害剤（イリノテカン、ノギテカン、エトポシド）は公知申請を経て小児悪性固形腫瘍の適応取得済みであることから、本要望に対しても公知申請による承認取得を希望する。

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	<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
------------	---

状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	〔欧米等 6 各国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	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 各国での標準的使用状況 (欧米等 6 各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 各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を下線)		
	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 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>

<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)

(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)

<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) Bagatell R., et al., Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):833-9.

doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24249672>

試験の種類：

小児固形がんを対象としたテモダール、イリノテカン、テムシロリムス (mTOR 阻害剤)を併用した第 I 相試験

対象：

72 人の小児再発固形がん（ユーイング肉腫 7 例を含む）

方法：

テモダール(100-150mg/m²/dose)、イリノテカン(50mg/m²/dose-90mg/m²/dose)、テムシロリムス (15mg/m²/dose, 20mg/m²/dose, 25mg/m²/dose, 35mg/m²/dose)を投与し、MTD を確認した。

結果：

MTD はテムシロリムス 35 mg/m²,イリノテカン 90 mg/m²,テモダール 125 mg/m²

で認められた。血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ、トリグリセリドの上昇、血小板減少が認められた（用量制限）。Grade3以上の毒性は白血球減少症、好中球減少、リンパ球減少、貧血、吐き気/嘔吐であった。

6症例でORが認められた（中央判定）。テモダール、イリノテカン、テムシロリムス併用療法は許容できる治療であり、現在、第II相試験が実施されている。

- 2) Kurucu N A., et al., Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Feb;32(1):50-9.

doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252096>

試験の種類：

単一施設でのレトロスペクティブな解析の報告と論文のレビュー

方法：

イリノテカン(20 mg/m²/d × 5 for 2 weeks)とテモダール(100 mg/m²/d × 5)併用療法を受けた再発ユーイング肉腫 20症例を対象とし、有効性及び安全性を確認した。

結果：

計 97 コース施行された。OR：11 症例(55%)、増悪までの中央値：5.5 か月（2-57 か月）、1yr-OS 54.2%、1yr-EFS:44.4%。Grade 3/4 毒性：（9.2%）、好中球減少（11.3%）、血小板減少（6.2%）。

- 3) 本邦において、製造販売後に入手したユーイング肉腫に対するテモゾロミドを使用した副作用症例報告および製造販売後調査での使用例（調査票回収症例を対象）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>

海外の診療ガイドラインおよび国際的な教科書に再発・難治性ユーイング肉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、海外臨床試験ではビンクリスチンとの併用療法の有効性が認められている。また、国内でも再発・難治性ユーイング肉腫に対するイリノテカン、エトポシドとの併用療法の安全性が確認されている。以上のことから要望効能・効果である「再発・難治性ユーイング肉腫」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および国際的な教科書の記載の根拠となった海外臨床試験において主に本剤 100~125mg/m²を day 1-5 に 1日 1回投与、1コースは 21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・難治性ユーイング肉腫に対する用法・用量として妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本邦でユーイング肉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、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国際的な教科書及び診療ガイドラインへの記載から、再発・難治性のユーイング肉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・用法中に併用薬として挙げられているトポイソメラーゼ阻害剤（イリノテカン、ノギテカン、エトポシド）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・難治性のユーイング肉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、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、本剤の再発・難治性ユーイング肉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>

6. 参考文献一覧

- 1) Bagatell R., et al., Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):833-9.
- 2) Kurucu N A., et al., Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Feb;32(1):50-9.