

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全10要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>テモゾロミド (temozolomide)</p>
	<p>販売名</p>	<p>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</p>
	<p>会社名</p>	<p>MSD 株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腫瘍学会 日本整形外科学会 (選定理由) 対象疾患の治療に関係するため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果</p>	<p>再発・難治性ユーイング肉腫</p>

	<p>(要望する効能・効果について記載する。)</p>	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>○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、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。</p> <p>○テモダール点滴静注用 100mg 下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。 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><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 第2回受付時の要望番号 II-129 と同一要望内容であり、今回国内外で行われた臨床試験結果、ガイドラインの新規記載を追加した効能効果を再発・難治性ユーイング肉腫に限定して提出する。</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20人 <推定方法> 日本小児血液・がん学会の疾患登録集計では2008-2010年の平均で年35人の新規ユーイング肉腫の発症を認めている。米国での同疾患の生存率が50-60%程度と推定されていることから本邦の成績が仮にやや劣るとしても最大60%程度が難治例に当たると考えられる。以上より上記を推定した。</p>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果：悪性神経膠腫 ○テモダールカプセル 20mg・テモダールカプセル 100mg 1. 初発の場合 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドと</p>	

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>2. 再発の場合</p> <p>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。</p> <p>○テモダール点滴静注用 100mg 下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。</p> <p>1. 初発の場合</p> <p>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。</p> <p>2. 再発の場合</p> <p>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。</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、該当すると考え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 （上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>小児悪性固形腫瘍に含まれる疾患は致命的である。</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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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）</p>

	欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米において再発・難治性ユーイング肉腫に対する標準的療法に位置づけられており、上記ウに該当すると考えた。
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。)	<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を下線)	
	米国 1)	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、経口投与しする。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	難治性小児悪性固形腫瘍での承認は無い。
	英国 2), 3)	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

		<p>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。</p> <p>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。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1回200mg/m²に増量することができる。</p>
	備考	難治性小児悪性固形腫瘍での承認は無い。
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 ⁴⁾	販売名（企業名）	TEMODAR® (Merck社)
	効能・効果	<p>成人の</p> <p>1.初発多形性膠芽腫</p> <p>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</p>
	用法・用量	<p>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/m²（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。</p> <p>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。化学療法歴のある場合はテモゾロミ</p>

			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	難治性小児悪性固形腫瘍での承認は無い。
豪国 ⁵⁾	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/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。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 200mg/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、次クールで好中球及び血小板減少から回復している場合1回 200mg/m ² 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 200mg/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/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、有害事象を認めなければ場合1回 200mg/m ² 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/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。
	備考	難治性小児悪性固形腫瘍での承認は無い。
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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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 ① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015. ⁶⁾ ② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 15 Sept 2014. ⁷⁾
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① 再発・難治性ユーイング肉腫 ② 再発性ユーイング肉腫
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	診療ガイドライン① a) <u>テモゾロミド 100 mg/m²/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コース28日。併用薬：イリノテカン は day1-5 と day8-12に10mg/m²/dayで点滴静注投与⁸⁾。</u> b) <u>テモゾロミド 100 mg/m²/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。併用薬：イリノテカン は day1-5 と day8-12に10mg/m²/dayから20 mg/m²/dayの間のレベルで点滴静注投与⁹⁾。</u> c) <u>テモゾロミド 100 mg/m²/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。併用薬：イリノテカン は day1-5 と day8-12に20 mg/m²/dayを点滴静注投与。血球の回復遅延が認められたときはイリノテカンを10 mg/m²/day day1-5, day8-12か或いは25 mg/m²/day day1-5投与に減量した。一部の症例ではテモゾロミドを50 mg/m²/dayへ減量した¹⁰⁾。</u> d) <u>テモゾロミド 125 mg/m²/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。</u>	

		<p>併用薬：ビンクリスチンは day1 に $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を投与。イリノテカンは day1-5 と day8-12 に $20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を点滴静注投与¹¹⁾</p> <p>診療ガイドライン② 上記 b), c), d) と同様。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>a) Wagner, L.M., et al., Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8.⁸⁾</p> <p>b) Wagner, L.M., et al., Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.⁹⁾</p> <p>c) Casey, D.A., et al., Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatric blood & cancer, 2009. 53(6): p. 1029-34.¹⁰⁾</p> <p>d) Raciborska, A., et al., Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. Pediatric blood & cancer, 2013. 60(10): p. 1621-5.¹¹⁾</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<p>clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹²⁾ (ESMO(EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY)のガイドラインであるので英、独、仏における使用状況を示すと考えられるが便宜上この欄に記載する)</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発性ユーイング肉腫
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	テモゾロミド $100 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時経口投与。1 コースは 21 日間。併用薬：イリノテカンは day1-5 と day8-12 に

			10mg/m ² /day から 20 mg/m ² /day の間のレベルで 点滴静注投与 ¹⁰⁾ 。
		ガイドライン の根拠論文	Wagner, L.M., et al., Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9. ⁹⁾
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
		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	clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
		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	不明
	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	不明

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)

- ① 公表文献は Pub Med にて検索した。
 ("temozolomide"[Supplementary Concept] OR " temozolomide "[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields])2014年12月得られた結果のうちユーイング肉腫を対象とした論文を選択した。
- ② 成書は代表的な小児がんのテキストである以下を参照した。
 Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins

<海外における臨床試験等>

- 1) Estlin, E.J., et al., Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. British journal of cancer, 1998. 78(5): p. 652-61.¹³⁾

試験の種類：テモゾロミド(TMZ)の小児における maxium-toleranted dose (MTD) と薬物動態(PK)を評価する第 I 相試験

対象：脳腫瘍例を中心とした再発難治の小児固形腫瘍で全脳全脊髄照射及びニトロソウレア系抗がん剤の施行歴のない

方法：

使用剤型・投与経路：20mg か 100mg カプセル製剤・経口投与

用法・用量：TMZ day 1-5、1日1回空腹時投与。1コースは28日間。投与量

は 100, 120, 160, 200, 240 mg/m²/day と 3 例コホート法で増量した。

併用薬：無し。

結果

例数：20 例 評価可能 16 例

年齢：4-18 歳 中央値 9 歳

有効性評価：頭蓋外腫瘍での評価無し。

安全性評価：dose-limiting toxicity (DLT) は骨髄抑制で grade4 の血小板減少が 200 mg/m²/day 投与コホートの 1/6 に、240mg/m²/day 投与コホートの 2/4 に認めことから MTD は 200 mg/m²/day と決定された。

薬物動態：成人と同様の結果を示すものの同レベルでの投与量における血漿中濃度は 15-30% 高値であり AUC は 1.4 倍を示した。

総合評価：各投与レベルでの有害事象の出現頻度は成人での検討と大差なくほぼ同量の MTD 設定がなされた

2) Nicholson, H.S., et al., Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1998. 16(9): p. 3037-43.¹⁴⁾

試験の種類：TMZ の小児および思春期患者における MTD を決定する第 I 相試験

対象：再発および難治性の小児・思春期悪性固形腫瘍患者（脳腫瘍を含む）

方法：

使用剤型・投与経路：剤型記載無し・経口投与

用法・用量：TMZ day 1-5、1 日 1 回空腹時投与。1 コースは 28 日間。投与量は 100, 150, 180, 215, 245, 260 mg/m²/day と 3 例コホート法で増量した。

併用薬：無し。

結果

例数：53 例

年齢：1-19 歳 中央値 12 歳

有効性評価：2 コースの治療後 1 例に complete response (CR)、3 例に partial response (PR)、10 例に stable disease (SD) が得られた。

安全性評価：脳脊髄照射歴のある症例での MTD は 180mg/m²/day、歴のない患者では 215mg/m²/day であった。DLT は好中球減少と血小板減少で有った。非血液毒性として半数以上の症例で悪心、嘔吐を認めたが DLT とはならなかった。Grade3 の嘔吐、嘔気が各々 8%、9%。その他 Grade 1-2 の AST 上昇, ALT 上昇, 高ビリルビン血症, 高血糖を認めた。

3) Wagner, L.M., et al., Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clinical cancer research : an official

journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8.⁸⁾

NCCN 骨腫瘍診療ガイドラインの引用文献 a)

試験の種類：TMZ とイリノテカン(IRN)併用レジメンの MTD を決定する第 I 相試験

対象：再発性の小児悪性固形腫瘍患者

方法：

・使用剤型・投与経路：5, 20, 100 mg カプセル・経口投与

・用法・用量：TMZ 100 mg/m²/day を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コース 28 日。

・併用薬：IRN は day1-5 と day8-12 に 10mg/m²/day, 15 mg/m²/day の 2 つのレベルで点滴静注投与

結果

・例数：12 例 (ユーイング肉腫 ES 7 例、神経芽腫 NB 2 例、腎芽腫 WT 1 例、上衣腫 1 例、低悪性度神経膠腫 1 例)

・年齢：1-23 歳 中央値 12.5 歳

・有効性評価：ES：3/7 例で有効性を認めた。→ complete response (CR)、partial response (PR)、minor response (MR) が各々 1 例、1 例、1 例。NB：2/2 例で有効性を認めた。→ PR、stable disease (SD)が各々 1 例、1 例。

・安全性評価：IRN 低用量レベルの 6 例 37 コースにおいて Grade3-4 の有害事象は好中球減少 3 回、血小板減少 2 回、下痢 0 回、嘔吐 0 回、発熱 1 回、感染 0 回であった。高用量レベルでは 6 例 19 コースにおいて Grade3-4 の有害事象は好中球減少 3 回、血小板減少 0 回、下痢 3 回、嘔吐 2 回、発熱 0 回、感染 1 回であった。この内高用量群の Grade4 下痢、感染症が DLT となった。

総合評価：この投与スケジュールの併用レジメンにおける MTD は TMZ 100 mg/m²/day, IRN 10mg/m²/day であった。

4) Wagner, L.M., et al., Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.⁹⁾

NCCN, ESMO 骨腫瘍及び NIH ユーイング肉腫の診療ガイドラインの引用文献 b)

試験の種類：ケースシリーズ

対象：3) の研究の ES の 7 例に 9 例の再発・難治性 ES を追加。

方法：

・使用剤型・投与経路：5, 20, 100, 250 mg カプセル・経口投与

・用法・用量：TMZ 100 mg/m²/day を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コースは第 I 相試験群 7 例が 28 日間、追加 9 例が 21 日間。

・併用薬：IRN は day1-5 と day8-12 に 10mg/m²/day から 20 mg/m²/day の間のレベルで点滴静注投与

結果

- ・例数：16例
- ・年齢：7-33歳 中央値18歳
- ・有効性評価：測定可能病変を持つ14例で評価。8例で有効性を認めた。→ CR、PR、MR、SDが各々1例、3例、3例、1例。有効性を認めた期間は中央値30週（12-64週）であった。全20例の増悪までの期間は中央値で20週だった。

・安全性評価：Grade 3-4の好中球減少、血小板減少、嘔吐、下痢が28日間隔投与群で4%、7%、11%、14%認めた。21日間隔投与群では2%、2%、7%、9%であった。Grade 3-4の下痢は28日間隔投与群のIRN 15-20 mg/m²/day投与例4/7 (57%)に認め、21日投与間隔群では6/45 (13%)であった。IRN 10 mg/m²/day投与例では両群ともGrade 3-4の下痢を認めなかった。以上より21日間隔の投与でも28日投与間隔より毒性は増さない、全治療コース中11%にGrade 3-4の下痢を認めIRNの投与量と関係していたと評価された。

総合評価：予後不良な再発・難治性ESに対して有効で実施可能なレジメンと結論づけられた。

5) Casey, D.A., et al., Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatric blood & cancer*, 2009. 53(6): p. 1029-34.¹⁰⁾

NCCN骨腫瘍及びNIHユーイング肉腫の診療ガイドラインの引用文献 d)

試験の種類：ESに対するTMZとIRN併用レジメンの有効性と安全性を評価するケースシリーズ

対象：再発・難治性ES

方法：

- ・使用剤型・投与経路：剤型不明・経口投与
- ・用法・用量：TMZ 100 mg/m²/dayをday 1-5に1日1回空腹時投与。1コースは21日間。
- ・併用薬：IRNはday1-5とday8-12に20 mg/m²/dayを点滴静注投与。血球の回復遅延が認められたときはIRNを10 mg/m²/day day1-5, day8-12か或いは25 mg/m²/day day1-5投与に減量した。一部の症例ではTMZを50 mg/m²/dayへ減量した。

結果

- ・例数：20例
- ・年齢：2-40歳 中央値19.5歳
- ・有効性評価：測定可能病変を持つ19例で評価。12例(63%)で有効性を認めた。→ CR、PRが各々5例、7例。全20例の増悪までの期間は中央値で8.3ヶ月だった。
- ・安全性評価：154回のレジメン治療が行われた。Grade3の下痢、大腸炎、

放射線性肺炎が各々7回 (4.5%)、1回 (0.6%)、1回 (0.6%)。Grade3-4の好中球減少、血小板減少が各々19回 (12.3%)、16回 (10.4%)。入院治療はGrade3の発熱性好中球減少、下痢・脱水、大腸炎、放射線性肺炎で各々2回、3回、1回、1回のエピソードであった。

総合評価：併用レジメンは実施可能であり、再発・難治ESに対して有効であると評価された。

6) Raciborska, A., et al., Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*, 2013. 60(10): p. 1621-5.¹¹⁾

NCCN 骨腫瘍及びNIH ユーイング肉腫の診療ガイドラインの引用文献 d)

試験の種類：再発・難治性ESに対するTMZ, IRNとビンクリスチン(VCR)併用(VIT)レジメンの有効性と安全性を評価するケースシリーズ

対象：再発・難治性ES

方法：

・使用剤型・投与経路：記載無し・経口

・用法・用量：TMZ 125 mg/m²/day を day 1-5 に1日1回空腹時投与。1コースは21日間。

・併用薬：VCR は day1 に 1.5 mg/m²/day を投与。IRN は day1-5 と day8-12 に 20 mg/m²/day を点滴静注投与。

結果

・例数：22例

・年齢：中央値 14.3歳

・有効性評価：15例 (68.2%)で有効性を認めた。→ CR、PR、SD が各々5例、7例、3例。全22例の増悪までの期間は中央値で3ヶ月(1.1~37.1ヶ月)だった。

・安全性評価：91回のレジメン治療が行われた。Grade3の下痢、好中球減少、血小板減少が各々3例、1例、1例に認められた。他の重篤な有害事象は認めなかった。

総合評価：IRNの投与期間を短縮しTMZの投与量を125 mg/m²/dayに増量したVITレジメンは再発・難治ESに対して実施可能でかつ有効であると評価された。

<日本における臨床試験等* >

1) Ogawa, A., Kawamoto, H., et al., A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP), in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). *J Clin Oncol*, 2014. 32(5s), suppl; abstr 10055.¹⁵⁾

試験の種類：再発・難治性小児・若年成人悪性固形腫瘍に対するTMZとエト

ポシド (VP) 併用 レジメン及びビノレルビンとシクロホスファミドの併用レジメンの有効性を評価するランダム化第Ⅱ相試験

(厚生労働科学研究費補助金「小児固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究 (H23 - 臨研推- 一般 - 008)」で運営された)

対象：再発・難治性小児・若年成人悪性固形腫瘍

方法：

- ・ 使用剤型・投与経路：記載無し・経口
- ・ 用法・用量：TMZ 150 mg/m²/day を day 1-5 に 1 日 1 回投与。1 コース 28 日間隔。
- ・ 併用薬：VP 50 mg/m²/day を day 1-12 に 1 日 1 回経口投与。
- ・ 初回治療以降は外来治療で行う。
- ・ 有効性評価は RECIST1.1、安全性評価は CTCAE 4.0 を用いた。

結果 初回 TMZ + VP 群のみを抽出して評価を行った。

- ・ 例数：34 例
- ・ 年齢：3-30 歳 中央値 14 歳 (NB 8 例、RMS 5 例、ES 6 例、骨肉腫(OS) 8 例、脳腫瘍 3 例、その他 4 例)
- ・ 有効性評価：奏功は 5 例(14.7%)に認めた。→ CR 1 例、PR 4 例。Clinical benefit ratio (CBR, CR + PR + long SD)は 29.4%であった。NB における CBR は 62.5%。→ CR 1 例、PR 1 例、long SD 3 例。OS での奏功は 40.7%であった。→ PR 3/7 例。(レジメン治療開始直後の腫瘍出血死亡例を除く)
- ・ 安全性評価：計 114 コースのレジメン治療が施行された (中間値 3 コース、1-20 コース)。Grade 3-4 の血液毒性として好中球減少 (17 例)、血小板減少 (8 例)、貧血 (12 例)を認めた。発熱性好中球減少症は認めなかった。Grade4 の非血液毒性は認めなかった。毒性による入院は水痘感染と Grade2 相当の発熱でいずれも社会的な理由によるものであった。

総合評価：種々の前治療歴のある再発・難治性小児・若年成人悪性固形腫瘍に対して許容できる毒性のレジメン治療で神経芽腫と再発後の化学療法レジメンの選択肢に乏しい OS に対して有効性が期待できると評価された。

※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) Karosas, A.O., Ewing's sarcoma. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 2010. 67(19): p. 1599-605.¹⁶⁾

再発 ES の新規化学療法レジメンとしてテモゾロミドとイリノテカンの併用レジメンが紹介されている。根拠論文は Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.である。

(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) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins¹⁷⁾

ESの再発治療でテモゾロミドとイリノテカン併用レジメンがES再発例の標準治療であるトポテカンとシクロホスファミド併用レジメンと同程度の奏功を示すことが記載されている。根拠論文は Wagner, L.M., et al., Clinical cancer research, 2004. 10(3): p. 840-8.と Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.である

<日本における教科書等>

1) 記載は確認できず。

(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) 米国: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015.⁶⁾

再発・難治性ESに対してテモゾロミドとイリノテカンの併用療法がトポテカンとシクロホスファミド併用レジメンと同様良好な奏効率(63%)を示すため推奨されている。無増悪生存期間中間値は8.3ヶ月で再発例においては16.2ヶ月であった。またテモゾロミド、イリノテカンとビンクリスチンの併用療法は68.1%の奏効率を示し実施可能性も有るとして推奨されている。

用法・用量および根拠論文は「欧米等6か国での標準的使用状況」で記述した。

2) 米国: National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 15 Sept 2014.⁷⁾

再発ES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。用法・用量および根拠論文は「欧米等6か国での標準的使用状況」で記述した。

3) 欧州: clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹²⁾

再発ES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。用法・用量および根拠論文は「欧米等6か国での標準的使用状況」で記述した

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児がん学会による小児がん診療ガイドライン2011において、ユーイング肉腫の再発例に対する治療として記載されている¹⁸⁾。根拠論文は Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.⁹⁾である。

(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、他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン）との併用でユーイング肉腫の難治例に使用され、本薬を投与した公表文献（学会抄録含む）が報告されている。これらの報告のうち、本薬の用法・用量が明確であったものは、イリノテカンとの併用では 100mg/m²/day の 5 日間連日投与で用いられていた¹⁹⁾。副作用としては、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症、下痢、嘔吐等が発現したことが記載されている¹⁹⁾。

(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) 再発・難治性ユーイング肉腫

主に本剤と他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン）との併用については診療ガイドライン及び国際的な教科書において再発・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推奨されている^{6,7,12,17)}。またその他の抗悪性腫瘍剤（ビンクリスチン）との併用で実施された海外臨床試験でも再発・難治性ユーイング肉腫に奏功例が確認され有効性が示唆されている^{6,7,11)}。国内では他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン、エトポシド）との併用で再発・難治性ユーイング肉腫に使用され安全性が確認されていることから、上記の効能・効果を設定した^{15,19)}。

※ ユーイング肉腫の呼称について：免疫組織化学的マーカー、細胞遺伝学、分子遺伝学、組織培養を用いた研究により、ユーイング肉腫は原始骨髄から派生した間葉幹細胞に由来することが示されている。原始神経外胚葉性腫瘍、Askin 腫瘍（胸壁のユーイング肉腫）、骨外性ユーイング肉腫といった古い用語（しばしばユーイング肉腫ファミリー腫瘍という用語で組み合わせられる）は、この同じ腫瘍を指している⁷⁾。当然ガイドラインでは診断、治療方針も同一疾患と扱われている。以上より本申請ではこれらユーイング肉腫ファミリー腫瘍を含んだ呼称として「ユーイング肉腫」を用いた。

<要望用法・用量について>

1)

○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、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

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

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。

テモゾロミド単独の小児患者での MTD は 200~215 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与とされている^{13,14)}。また本邦の悪性神経膠腫の用法・用量は再発例において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1回 200mg/m²に増量することができる^{20,21)}。以上とほぼ同様の効能・効果、用法・用量でEU及び豪州では3歳以上の小児でテモゾロミドの適応が得られている^{2,3,5)}。

一方海外の診療ガイドラインではイリノテカンとの併用で本剤 100~125 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する方法が推奨されている^{6,7)}。また国内の臨床試験においては経口エトポシドとの併用で本剤 150 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する方法で安全性の確認が得られている¹⁵⁾。

以上をふまえ小児血液・がん専門医等小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者および併用レジメン選択が適切になされることを前提に、上記用法・用量を設定した。

またテモダール点滴静注用に関しては経口投与のカプセル剤と生物学的同等性が示されている^{20,21)}。またEUおよび豪州において3歳以上の小児に対してカプセル剤と同じ用量で適応が得られている事^{2,3,5)}から今回の申請においてもカプセル剤と同じ効能・効果、用量で取り扱うこととした。カプセル剤の嚥下が困難な幼少児の治療において極めて有用な選択肢となり得る。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧米の複数の診療ガイドラインで再発・難治例への投与が推奨されていることから再発・難治例における標準レジメンと捉えられていると考えられる。一方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、再発治療としての標準的なレジメンは(初発時に用いられていない場合)シクロホスファミド+トポテカンがあげられるのみである。そのため未使用薬である本剤とトポイソメラーゼ阻害剤(イリノテカン、トポテカン、エトポシド)の併用は本邦でも再発治療の標準レジメンの一つとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外臨床試験成績、国内臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人再発・難治性ユーイング肉腫患者に対する本薬の有効性は明らかである。

また、安全性について、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1 日 1 回 100～125mg/m² 5 日間連日内服(21～28 日間間隔) で発現した有害事象は、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに差異はなく、ユーイング肉腫の治療に習熟した医師のもと管理可能と考える。したがって現時点で追加すべき試験又は調査は必要ないと考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>
<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) EU 添付文書
- 3) EU 添付文書 No2
- 4) 加国添付文書
- 5) 豪州添付文書
- 6) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015.
- 7) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 15 Sept 2014.
- 8) Wagner, L.M., et al., Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8.
- 9) Wagner, L.M., et al., Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.
- 10) Casey, D.A., et al., Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatric blood & cancer, 2009. 53(6): p. 1029-34.
- 11) Raciborska, A., et al., Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. Pediatric blood & cancer, 2013. 60(10): p. 1621-5.
- 12) clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- 13) Estlin, E.J., et al., Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. British journal of cancer, 1998. 78(5): p. 652-61.
- 14) Nicholson, H.S., et al., Phase I study of temozolomide in children and

- adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1998. 16(9): p. 3037-43.
- 15) Ogawa, A., Kawamoto, H., et al., A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP), in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). *J Clin Oncol*, 2014. 32(5s), suppl; abstr 10055.
- 16) Karosas, A.O., Ewing's sarcoma. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 2010. 67(19): p. 1599-605.
- 17) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins
- 18) 小児がん診療ガイドライン, 2011.p. 329-330.
- 19) 坂口 大俊., et al., 小児難治性固形腫瘍におけるテモゾロミド・イリノテカン併用療法の安全性と有用性の検討. *日本小児血液・がん学会雑誌*, 2012. 49(4): p. 549.
- 20) テモダールカプセル 20mg, 100mg インタビューフォーム
- 21) テモダール点滴静注用 100mg インタビューフォーム