

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>2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・難治性神経芽腫</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・難治性神経芽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 100～150 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・難治性神経芽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 100～150 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考慮して効能・効果を再発・難治性神経芽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 50 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120人の新規神経芽腫の発症を認めている。米国での神経芽腫の生存率が70%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40%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して1回 75mg/m²(体表面積)を1日1回連日42日間、経</p>	

	<p>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。</p> <p>2. 再発の場合 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。</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 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 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） 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>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） 欧米等6カ国では承認されていないものの、米国の診療ガイドラ</p>

	イン、並びに海外臨床試験成績等から、欧米において再発・難治性神経芽腫に対する標準的療法に位置づけられており、厚生労働省科学研究下で行った臨床試験で国内再発・難治性神経芽腫に対するエビデンスも得られたため、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。	
<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、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input checked="" 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	National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date of last modified, 29 Aug 2014. ⁶⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発・難治性神経芽腫
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<u>テモゾロミド 100 mg/m²/day を day 1-5 に1日1回経口投与。1コースは21日間。併用薬：イリノテカン は day1-5 と day8-12 に 10 mg/m²/day を点滴静注投与⁷⁾。</u>
		ガイドラインの根拠論文	Bagatell, R., et al., Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2011. 29(2): p. 208-13. ⁷⁾
		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	不明
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	不明	
	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	不明
	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神経芽腫を対象とした論文を選択した。

<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. 652-61.⁸⁾

試験の種類：テモゾロミド(TMZ)の小児における maximum-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 に認めたことから 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. 3037-43.⁹⁾

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. 840-8.¹⁰⁾

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) Rubie, H., et al., Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Societe Francaise des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. Journal of clinical oncology, 2006. 24(33): p. 5259-64.¹¹⁾

小児がん診療ガイドライン 2011年版の引用論文

試験の種類：TMZ の再発・難治性 NB に対する有効性と安全性を検証する第 II 相試験

対象：再発・難治性高リスク NB 患者

方法：

・使用剤型・投与経路：不明・経口投与

・用法・用量：TMZ 200 mg/m²/day を day 1-5 に 1日 1回早朝空腹時投与。(造血幹細胞移植後或いは血小板数が 5万から 10万/ μ l の場合は 150 mg/m²/day) 1コース 28日。

・併用薬：無し。

結果

・例数：25 例

・年齢：1.7 – 15.9 歳 中央値 6.5 歳

・有効性評価：5/25例(20%)で有効性を認めた。→ very good partial response (VGPR)、partial response (PR)が各々1例、4例。また全体の 40%、10例で臨床症状の改善或いは画像上の改善が得られた。TMZ により反応の得られた症例全例が中央値 8ヶ月 (3.7-14.7) で増悪した。

・実行性・安全性評価：TMZ による治療期間の中央値は 67日、施行コース数中央値は 3回 (1 – 9回)。治療期間の中央値は 31日 (21-85日)。血小板減少の遷延により 7日以上の遅延 (24%) と投与量の減量 (21%) を必要とした。

25例 94コースにおいて Grade3-4 の血液毒性として好中球減少 (12%)、血小板減少 (16%)、貧血 (9%)を認めた。Grade3 の感染を 2名で認めた。以上の

有害事象は容易に対処可能で多くの治療コースが外来で施行可能であった。
総合評価：種々の治療後の再発・難治性神経芽腫に対して TMZ は一定の効果を示した。TMZ は減量の上、他の薬剤との併用での開発が望まれるとされた。

5) Bagatell, R., et al., Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *Journal of clinical oncology*, 2011. 29(2): p. 208-13.⁷⁾

NIH の神経芽腫の診療ガイドラインの引用文献

試験の種類：再発・難治性 NB に対する TMZ と IRN 併用レジメンの有効性を評価する第 II 相試験

対象：評価可能病変を持つ再発・難治性 NB

方法：

・使用剤型・投与経路：カプセル・経口

・用法・用量：TMZ 100 mg/m²/day を day 1-5 に 1 日 1 回投与。1 コースは 21 日間。

・併用薬：IRN は day1-5 と day8-12 に 10 mg/m²/day を点滴静注投与。

結果

・例数：55 例

・年齢：0.2～14.3 歳 中央値 3.6 歳

・有効性評価：客観的腫瘍減少効果は 8 例(15%)に認めた。→CR 4 例、PR 4 例。また SD は 52%に認めた。2 年無イベント生存率と全生存率は 13%±9%、30%±10%であった。計測可能病変を持つ群より骨髄検査と MIBG シンチグラフィーでのみ NB 病変を認める群で客観的腫瘍減少効果を認める率が高かった。3/25 例対 5/25 例。

・安全性評価：Grade 3-4 の毒性は好中球減少 (19 例：35%)、血小板減少 (7 例：13%)、貧血 (8 例：15%)、発熱/感染 (12 例：22%)、疼痛 (4 例：7.3%)、食思不振/嘔気/嘔吐 (6 例：11%)、下痢 (3 例：5.5%)、低カリウム血症 (5 例：9.1%) であった。発熱性好中球減少は 10%以下であった。

総合評価：種々の前治療歴のある再発・難治性 NB に対しても安全に施行できる併用レジメンであり、計測可能病変を持たない症例でより効果が得られる治療であると評価された。

6) Rubie, H., et al., Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. *European journal of cancer*, 2010. 46(15): p. 2763-70.¹²⁾

試験の種類：再発・難治性小児悪性固形腫瘍に対する TMZ とトポテカン(TPT)併用レジメン(TOTEM)の MTD と推奨用量 (RD) を設定するための第 I 相試験

対象：再発・難治性小児悪性固形腫瘍

方法：

- ・使用剤型・投与経路：記載無し・経口投与
- ・用法・用量：TMZ は day 1-5 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コースは 28 日間。
- ・併用薬：TPT は day1-5 に 30 分間点滴静注投与。
- ・dose level (DL): TMZ (mg/m²/day) - TPT (mg/m²/day)、DL 1 : 100-0.75、DL 2 : 150-0.75、DL 3 : 150-1.0、DL 4 : 200-1.0、DL 5 : 200-1.5
- ・3 例コホート法で評価した。

結果

・例数:16 例 (NB8 例、骨肉腫(OS) 2 例、上衣腫 1 例、高悪性度神経膠腫 (HGG) 1 例、横紋筋肉腫 (RMS) 1 例、鼻咽頭未分化癌 1 例、顆粒膜細胞腫 1 例、原発不明癌 1 例)

・年齢：3-19 歳 中央値 8.5 歳

・有効性評価：2 コース終了後に客観的腫瘍減少効果は 4 例(25%)に認めた(全例 DL2)。→CR 1 例 (NB)、PR 3 例 (NB 2 例、HGG1 例)。また SD は 7 例 (44%) に認めた。→ NB 5 例、RMS 1 例、OS 1 例。

・安全性評価：DL3 で DLT (Grade4 好中球減少、1 週間以上続く Grade4 血小板減少)が 2/3 例で認められたため DL2 が RD とされた。計 84 コースのレジメン治療が施行された。非血液毒性として Grade3 の嘔吐、発熱性好中球減少が各々 1 回認めた。Grade 1-2 の毒性として無力症、嘔吐、嘔気、腹痛、食思不振、下痢が各々 8、8、6、4、3、3 回認めた。Grade3-4 の好中球減少及び血小板減少は各々 12 例、11 例の症例で経験されたが対応可能で外来治療の継続出来た。治療間隔の延長は認めなかった。

総合評価：種々の前治療歴のある再発・難治性小児固形腫瘍に対しても安全に施行できる LD が設定され、LD において客観的な腫瘍縮小効果が NB と HGG に認められた。

7) Di Giannatale, A., et al., Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. European journal of cancer, 2014. 50(1): p. 170-7.¹³⁾

試験の種類：再発・難治性 NB に対する TMZ と TPT 併用レジメン(TOTEM)の奏功を評価するための第 II 相試験

対象：再発・難治性 NB

方法：

- ・使用剤型・投与経路：記載無し・経口投与
- ・用法・用量：TMZ 150 mg/m²/day を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コースは 28 日間。
- ・併用薬：TPT 0.75 mg/m²/day を day1-5 に 30 分間点滴静注投与。
- ・毒性はNCI-CTC v3.0で評価した。有効性はInternational Neuroblastoma

Response CriteriaとSIOPEX scoring methodで評価した。

結果

- ・ 例数：38 例
- ・ 年齢：1-19.8 歳 中央値 5.4 歳
- ・ 有効性評価：35 例は計測可能病変が有り、3 例は MIBG シンチグラフィーのみで腫瘍病変を認めた。2 コース終了後に客観的腫瘍縮小効果は 7 例 (18%) に認めた。→CR 0 例、PR 7 例。経過中の最良腫瘍縮小効果は 9 例 (24%) に認めた。→CR 3 例、PR 6 例。中央持続期間は 8.5 ヶ月であった。また mixed response (MR) を 4 例、SD を 17 例認め、overall tumor control rate (CR + PR + MR + SD) は 79% で中央持続期間は 11.4 ヶ月であった。また 1 年無増悪生存率 (PFS) と OS は 45% (30-60%)、58% (45-72%) であったが TMZ の併用レジメンの歴史的対象では各々 4% と 48% であったので改善が認められた。
- ・ 安全性評価：計 213 コースのレジメン治療が施行された。13 例は 6 コース以上のレジメン治療が施行され、7 例は 12 ヶ月の治療を完遂した。19/213 コース (9%) のレジメン治療において TPT (13 コース)、TPT+TMZ (6 コース) が 20% かそれ以上減量されていた。4 日以上の治療開始遅延が初回治療を除いた 175 コース中 30 コース (17%) で認められた。

Grede 3-4 の毒性として血小板減少 (27 例、71%)、白血球減少 (20 例、53%)、好中球減少 (34 例、89%)、貧血 (22 例、58%)、発熱性好中球減少症 (3 例、8%)、悪心 (1 例、3%)、下痢 (1 例、3%)、食欲低下 (1 例、3%)、AST 上昇 (4 例、11%)、ALT 上昇 (4 例、1%) 認めた。2 例の毒性中止を認めた。(血液毒性及び下痢)

総合評価：再発・難治性 NB に対して許容できる毒性で生存期間の延長が期待できるサルベージ治療として評価できる。

<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 10055.¹⁴⁾

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に対して有用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) Morgenstern, D.A., S. Baruchel, and M.S. Irwin, Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy. Journal of pediatric hematology/oncology, 2013. 35(5): p. 337-47.¹⁵⁾

再発 NB の化学療法としてテモゾロミドとトポテカン或いはテモゾロミドとイリノテカン併用レジメンの有用性が紹介される。根拠論文は Di Giannatale, A., et al., European journal of cancer, 2014. 50(1): p. 170-7. Bagatell, R., et al., Journal of clinical oncology, 2011. 29(2): p. 208-13. 等である。

(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) 記載は確認できず。

<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 Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date of last modified, 29 Aug 2014.⁶⁾

高リスク NB の再発・難治例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。[エビデンスレベル: 2A] 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、神経芽腫の再発例に対する治療としてテモゾロミドの単剤投与の有効性が記載されている¹⁶⁾。根拠論文 Rubie, H., et al., Journal of clinical oncology, 2006. 24(33): p. 5259-64.

(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）との併用で再発・難治性神経芽腫に使用され、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 100～150mg/m²/day の 5 日間連日投与で用いられていた¹⁷⁻²¹⁾。

このうち、他の抗悪性腫瘍剤との併用では症例報告等において腫瘍縮小等の奏効例が認められたこと、副作用としては、Grade 3 以上の好中球数減少、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、食欲不振等が発現したことが記載されている^{20,22)}。

なお、単剤投与における奏効例は確認できなかった。

(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) 再発・難治性神経芽腫

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において再発・難治性の神経芽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)}。またその他の抗悪性腫瘍剤（トポテカン、エトポシド）との併用で実施された海外・国内臨床試験でも再発・難治性神経芽腫に有効性が示唆されている^{10,12-14)}。国内での使用実績では他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン）との併用で再発・難治性神経芽腫に使用され奏効例も確認されていることから、上記の効能・効果を設定した¹⁷⁻²¹⁾。

<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・難治性神経芽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 100～150 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・難治性神経芽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 100～150 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^{8,9)}。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^{23,24)}。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 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、国外の臨床試験においてはトポテカン、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再発・難治性神経芽腫に有効性が認められている¹²⁻¹⁴⁾。また国内での使用実績でもイリノテカンとの併用で本剤 150 mg/m²を1日1回連日5日間も報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

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^{23,24)}。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) 米国・本邦の診療ガイドラインで再発・難治性神経芽腫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。一方本邦で小児悪性固形腫瘍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）イホスファミド+エトポシド±カルボプラチ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・難治例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・難治性神経芽腫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 100～150mg/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大きな差異はなく、小児悪性固形腫瘍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 Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date of last modified, 29 Aug 2014.
- 7) Bagatell, R., et al., Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. Journal of clinical oncology, 2011. 29(2): p. 208-13.
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) 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.
- 11) Rubie, H., et al., Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Societe Francaise des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. *Journal of clinical oncology*, 2006. 24(33): p. 5259-64.
- 12) Rubie, H., et al., Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. *European journal of cancer*, 2010. 46(15): p. 2763-70.
- 13) Di Giannatale, A., et al., Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *European journal of cancer*, 2014. 50(1): p. 170-7.
- 14) 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) Morgenstern, D.A., S. Baruchel, and M.S. Irwin, Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2013. 35(5): p. 337-47.
- 16) 小児がん診療ガイドライン 2011年版, 2011.p 245-46.
- 17) 大戸 佑二., et al., 再発神経芽腫に対するイリノテカン+テモゾロミド療法の効果. *小児がん*, 2007. 44(プログラム・総会号): p. 385.
- 18) 椿 英晴 ., et al., 神経芽腫の中枢神経再発に対するIrinotecan+Temozolomide療法の効果. *小児がん*, 2010. 47(プログラム・総会号): p. 246.
- 19) 中村 こずえ., et al., 神経芽腫の中枢神経再発に対するイリノテカン+テモゾロミド療法の効果. *日本小児血液・がん学会雑誌*, 2012. 49(4): p. 507-511.
- 20) 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.
- 21) 坂口 大俊., et al., 再発難治神経芽腫に対するテモゾロミド+イリノテカンによるサルベージ療法. *日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児が*

ん看護学会・公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総会号, 2013. 55回・11回・18回: p. 213.

22) 近藤 舞子., et al., 小児難治性固形腫瘍におけるテモゾロミド+イリノテカン療法の副作用発現状況に関する調査. 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総会号, 2013. 55回・11回・18回: p. 310.

23) テモダールカプセル 20mg, 100mg インタビューフォーム

24) テモダール点滴静注用 100mg インタビューフォーム