

(別添様式1)

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; 日本皮膚外科学会)</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2件要望中)</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</p>
	<p>販売名</p>	<p>テモダールカプセル<sup>TM</sup>20mg、100mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>MSD 株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 悪性黒色腫の早期治療開発の必要性について共通の認識を有するため</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      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>悪性神経膠腫に加え悪性黒色腫 (追加希望)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>テモゾロミドとして1回 150mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日 5日間投与し 23日間休薬。この28日を1クールとし次クールでは1回 200 mg/m<sup>2</sup>に増量できる。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 要望内容はほぼ第1回募集時と同様であるが、今回要望書作成の新たな基準として豪州で認可されていることという条件が加わり、本剤はその条件を満たすため (前回どうして要望が認められなかったかは理由をうかがっておりませんのでわかりません。ただ前回は米、</p>

		<p>英、仏、独の4か国で承認されていることが要望提出の条件でしたが、本薬剤はこの4か国で承認をされていませんので、そもそもその時点で条件を満たしておらず対象外であったと思います。今回は対象国が増えたため、豪州で承認されている本薬剤を改めて提出させていただきました。宜しくご高配のほどお願い申し上げます。</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 (致死的な疾患)</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>厚生労働省の人口動態統計によると本邦における皮膚がん死亡数は最近30年間、右肩上がりが増え続け、年間1300人を越えるようになったが、その内のおよそ半数は悪性黒色腫が占める。人口の高齢化、紫外線の影響により今後も悪性黒色腫は増加し続けることが予測されているため。</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>悪性黒色腫の頻度には明らかな人種差があり、白人に非常に多い疾患である。日本人の悪性黒色腫の年間発生数から考えて、欧米と同等の phase III 試験を行なうことは不可能である。このため、豪州をはじめ世界20か国以上で標準治療として使われている Temozolomide をわが国に導入できれば、進行期悪性黒色腫患者にとって朗報である。Temozolomide には median progression-free survival の延長、central nervous system への良好な移行性など DTIC より優れた点がある上に内服薬であるということは患者の quality of life の向上を考えたとき、非常に大きな利点であると考えられる。</p>	

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 checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[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)	MSD 株式会社
		効能・効果	悪性黒色腫
		用法・用量	1 回 150mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間投与
		備考	FDA 未承認であるが公的医療保険適応あり (NCCN drugs & biologic compendium に記載あり)
	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)	MSD 株式会社	
	効能・効果	悪性黒色腫	
	用法・用量	1 回 150mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間投与 1 回 200 mg/m <sup>2</sup> に増量可能。	
	備考	他にニュージーランド、トルコ、ブラジル、メキシコ、ロシア など計 21 か国で承認	

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 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	
		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	

	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) 文献の検索方法：PubMedにて melanoma, treatment, anticancerdrug を掛け合わせることで下記論文をはじめ多くの論文が hit したが、特に引用の多いものを選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Middleton, MR, Grob, JJ, Aaronson, N, Fierlbeck, G, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 18:158-166, 2000.

日本語要約：305 人の進行期転移性悪性黒色腫患者を temozolomide と dacarbazine(DTIC) 投与群にランダムに割り付け temozolomide の有用性を検討した。Median progression free survival time は temozolomide 投与群(1.9 months) で DTIC 投与群(1.5 months) に比べ有意に延長した(P = 0.012; hazards ratio, 1.37; 95% CI, 1.07 to 1.75)。主たる有害事象は mild から moderate の嘔気であり、許容範囲内であった。

<日本における臨床試験等>

1) 悪性黒色腫を対象としたものはない

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

多くの総説、メタアナリシスが根拠となり、教科書 Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN: Cutaneous Melanoma, 4th ed (edited by Balch CM, et al ) あり、この本や Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand、及び NCCN Clinical practice guidelines in Oncology™ が作成されている

(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) Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN: Chemotherapy and biotherapy. In: Cutaneous Melanoma, 4th ed (edited by Balch CM, et al), Quality Medical Publishing, St. Louis, 2003, pp590-591 の記載：(Dacarbazine and Temozolomide の項) Temozolomide has the advantage of being absorbed

orally and possessing significant central nervous system penetration. In a phase II study in patients who had metastatic melanoma, temozolomide was well tolerated and produced objective responses in 21% of patients, including 5% complete responses. A subsequent phase III trial compared temozolomide (200mg/m<sup>2</sup>/day orally for 5 days every 4 weeks) to DTIC (250mg/m<sup>2</sup>/day intravenously for 5 days every 3 weeks) in 305 patients who did not have brain metastases. Temozolomide produced apparent improvement in median progression-free survival (1.9 vs. 1.5 months) and health-related quality of life relative to DTIC.

日本語要約 : Temozolomide は第 II 相試験で奏効率 21% (完全奏効 5%)であった。第 III 相試験では 305 人の進行期転移性悪性黒色腫患者を temozolomide と dacarbazine(DTIC) 投与群にランダムに割り付け temozolomide の有用性を検討した。Median progression free survival time は temozolomide 投与群 (1.9 months) で DTIC 投与群(1.5 months) に比べ有意に延長した(P = 0.012; hazards ratio, 1.37; 95% CI, 1.07 to 1.75)。主たる有害事象は mild から moderate の嘔気であり、許容範囲内であった。

<日本における教科書等>

1) 日本では投与できないため記載なし

(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.Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand(2008) の記載。

(Treatment of disseminated melanoma の項) : The oral alkylating agent temozolomide has equivalent efficacy to dacarbazine (median survival 7.7 months versus 6.4 respectively). Temozolomide resulted in better health-related quality-of-life outcomes than dacarbazine, both in functional improvements and decreased symptoms.

(日本語要約) : Temozolomide は dacarbazine との比較において生存期間の中央値で 7.7 か月 vs 6.4 か月と延長が認められ、また内服薬であることから患者 QOL の改善が認められた。

2.NCCN Clinical practice guidelines in Oncology™

Melanoma V2.2011 の記載。

Principles of systemic therapy for advanced metastatic melanoma の項 :  
First- or second- line therapy

Dacarbazine、Temozolomide とも category 2B。 (category 2B: The

recommendation is based on lower level evidence and there is nonuniform NCCN consensus; but no major disagreement)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本では投与できないため記載なし

(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

悪性黒色腫に対する臨床試験成績はないが、脳腫瘍に対する治験の際の副作用についての記録を提示する。

(1) 副作用の概要 副作用

国内の承認時までの臨床試験38例 (単剤投与) において、副作用は37例 (97%に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例 (42%)、好中球減少16例 (42%)、便秘16例 (42%)、白血球減少13例 (34%)、悪心12例 (32%)、血小板減少10例 (26%)、ALT (GPT) 上昇10例 (26%) であった。

海外の臨床試験 400 例 (単剤投与) において認められた主な副作用は、悪心 158 例 (40%)、嘔吐 136 例 (34%)、疲労 89 例 (22%) であった。

(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) 悪性黒色腫

<要望用法・用量について>

1) テモゾロミドとして 1 回 150mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間投与し 23 日間休薬。この 28 日を 1 クールとし次クールでは 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量できる。

<臨床的位置づけについて>

1) 切除不能ステージ III およびステージ IV 悪性黒色腫

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 脳腫瘍に対する臨床試験を通じて日本人に対する安全性は明らかとなっているので、豪州をはじめとして海外諸国で標準治療として投与されている現状を考えれば、このまま適応拡大されることが最も望まれる。

#### 5. 備考

<その他>

1) がん研究開発費悪性黒色腫研究班の行ったアンケート調査から対象患者は 200-300 人/年と推測される。



6. 参考文献一覧

- 1) Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN : Cutaneous Melanoma, 4th ed (edited by Balch CM, et al), Quality Medical Publishing, St. Louis.
- 2) Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand(2008)
- 3) NCCN Clinical practice guidelines in Oncology™, Melanoma V2.2011
- 4) Middleton, MR, Grob, JJ, Aaronson, N, Fierlbeck, G, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 18:158-166, 2000.