

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
テモゾロミド
再発・難治性ユーイング肉腫

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：テモゾロミド	
	販売名：テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg、同点滴静注用 100 mg	
	会社名：MSD 株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫
	用法・用量	<p>○テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg</p> <p>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/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 100 mg</p> <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>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	III-③-54 が小児、III-④-22 が成人の再発・難治性ユーイング肉腫に対する要望である。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

ユーイング肉腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

平成 24 年 3 月 23 日に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、テモゾロミドの難治性小児悪性固形腫瘍に係る要望について、欧米において標準的治療として用いられていると判断することが困難であったため、医療上の有用性は「エ」と評価された。

今般、小児悪性固形腫瘍のうち、欧米等の診療ガイドラインにおいて記載のある、小児・若年成人に好発する再発・難治性のユーイング肉腫に限定した要望が提出された。要望内容について、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においては、治療選択肢の一つとして記載されている。また、ユーイング肉腫のうち、再発・難治性の患者に対する治療選択肢、テモゾロミドの使用実態等を考慮すると、テモゾロミドは再発・難治性のユーイング肉腫に対し標準的に使用されていると考えられ、本邦における有用性が期待できると考えられる。したがって、医療上の有用性は「ウ」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> テモダールは、成人の初発の多形性膠芽腫に対する放射線照射との併用療法及びその後の維持療法を適応とする。 テモダールは、ニトロソウレア及びプロカルバジンを含む治療で疾患が進行した難治性の退形成性星細胞腫を適応とする。
用法・用量	<p>2.1 推奨用量及び用量調整ガイドライン</p> <p>90 分間かけて静脈内投与するときの推奨用量は、経口カプセル剤の用量と同じである。テモダール点滴静注用が 90 分間かけて投与されたときの生物学的同等性が検証されている。前クールの好中球数及び血小板数の最低値、並びに次クール開始時の好中球数及び血小板数に基づき、テモダールの用量を調整しなければならない。体表面積 (BSA) に基づくテモダールの用量算出については、表 5 を参照すること。1 日量に基づく推奨カプセル剤の組合せについては、表 6 を参照すること。</p>

初発の高悪性度の神経膠腫患者 :

併用療法期 :

局所放射線療法 (以下、「RT」) (60 Gy を 30 回に分割して照射) との併用において、1 日 75 mg/m² を 42 日間投与し、その後維持療法を 6 クール行う。局所 RT には、腫瘍床又は 2~3 cm の切除縁を有する切除部位が含まれる。併用療法期の減量は推奨されないが、毒性により投与中断又は中止する場合がある。テモダールの投与は、次の条件をすべて満たす場合は、42 日間の併用療法期を通して最長 49 日まで継続すること : 絶対好中球数 (以下、「ANC」) が 1.5×10⁹/L 以上、血小板数が 100×10⁹/L 以上、共通毒性基準 (以下、「CTC」) の非血液学的毒性が Grade 1 以下 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)。治療中は、週 1 回全血球計算値 (以下、「全血算」) を測定すること。併用療法期は、表 1 に示す血液学的及び非血液学的毒性の基準に基づき投与中断又は中止すること。テモダールと RT の併用中は、ニューモシスチス肺炎 (以下、「PCP」) の予防が必要であり、リンパ球減少症を発現した患者では、リンパ球減少症が回復 (CTC Grade 1 以下) するまで PCP の予防を継続すること。

表 1 : RT とテモゾロミド併用時のテモゾロミド投与中断又は中止

毒性	テモゾロミド 投与中断*	テモゾロミド 投与中止
ANC	0.5×10 ⁹ /L 以上 1.5×10 ⁹ /L 未満	0.5×10 ⁹ /L 未満
血小板数	10×10 ⁹ /L 以上 100×10 ⁹ /L 未満	10×10 ⁹ /L 未満
CTC 非血液学的毒性 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)	CTC Grade 2	CTC Grade 3 又は 4

* : 併用療法は、次の条件をすべて満たす場合は継続できる : ANC 1.5×10⁹/L 以上 ; 血小板数 100×10⁹/L 以上 ; CTC 非血液学的毒性 Grade 1 以下 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)。

維持療法期 :

第 1 クール : テモゾロミド+RT 併用療法期の終了 4 週間後から、維持療法として、さらに 6 クール投与する。第 1 クール (維持療法期) では、1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間投与し、その後 23 日間休薬する。

第 2-6 クール : 第 1 クールの CTC 非血液学的毒性が Grade 2 以下 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)、ANC が 1.5×10⁹/L 以上、及び血小板数が 100×10⁹/L 以上の場合、第 2 クール開始時に用量を 200 mg/m² に増量することができる。毒性が発現した場合を除き、それ以降のクールの最初の 5 日間の用量は 200 mg/m²/day に維持すること。第 2 クールで増量しなかった場合、それ以降のクールにおいて増量しないこと。

維持療法期中の減量又は投与中止 : 維持療法期中の減量は、表 2 及び 3 に基づき行うこと。

治療中は、全血算を 22 日目（初回投与から 21 日後）又は 22 日目の 48 時間以内、並びに ANC が $1.5 \times 10^9 / L$ ($1,500 / \mu L$) 及び血小板数が $100 \times 10^9 / L$ ($100,000 / \mu L$) を越えるまで週 1 回測定すること。次クールは、ANC と血小板数がこれらの基準を越えるまで開始しないこと。次クールでは、前クールにおける血球数の最低値及び非血液学的毒性の最悪の重症度に基づき減量すること。維持療法期中の減量又は投与中止は、表 2 及び 3 に基づき行うこと。

表 2 : 維持療法期中におけるテモゾロミドの用量レベル

用量レベル	用量 (mg/m ² /day)	備考
-1	100	前クールの毒性による減量
0	150	第 1 クールの用量
1	200	毒性がない場合の第 2-6 クールの用量

表 3 : 維持療法期中におけるテモゾロミドの減量又は投与中止

毒性	1 用量レベルの テモゾロミド減量*	テモゾロミド投与中止
ANC	$1.0 \times 10^9 / L$ 未満	脚注参照 [†]
血小板数	$50 \times 10^9 / L$ 未満	脚注参照 [†]
CTC 非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）	CTC Grade 3	CTC Grade 4 [†]

* : テモゾロミドの用量レベルは表 2 を参照する。

† : 100 mg/m^2 未満の減量が必要とされる場合、又は減量後に同じ Grade 3 の非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）が再び発現する場合は、テモゾロミドを投与中止する。

難治性の退形成性星細胞腫患者 :

成人に対する初回用量は、28 日間の投与クールごとに、連日 5 日間 150 mg/m^2 を 1 日 1 回で投与する。成人患者では、最低値及び投与日（29 日目、次クールの 1 日目）の ANC 及び血小板数が、それぞれ $1.5 \times 10^9 / L$ ($1,500 / \mu L$) 以上及び $100 \times 10^9 / L$ ($100,000 / \mu L$) 以上の場合、28 日間の投与クールごとの連日 5 日間の用量を $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ に増量することができる。

治療中は、全血算を 22 日目（初回投与から 21 日後）又は 22 日目の 48 時間以内、並びに ANC が $1.5 \times 10^9 / L$ ($1,500 / \mu L$) 及び血小板数が $100 \times 10^9 / L$ ($100,000 / \mu L$) を越えるまで週 1 回測定すること。次クールは、ANC と血小板数がこれらの基準を越えるまで開始しないこと。クール中に ANC が $1.0 \times 10^9 / L$ ($1,000 / \mu L$) 未満、又は血小板数が $50 \times 10^9 / L$ ($50,000 / \mu L$) 未満に減少した場合、次クールでは 50 mg/m^2 減量すること、ただし、最低推奨用量である 100 mg/m^2 未満とはしないこと（表 4 参照）。投与は疾患が進行するまで継続することができる。臨床試験では、投与は最長 2 年間継続されたが、最適な投与期間は明らかになっていない。

表 4 : 用量調節

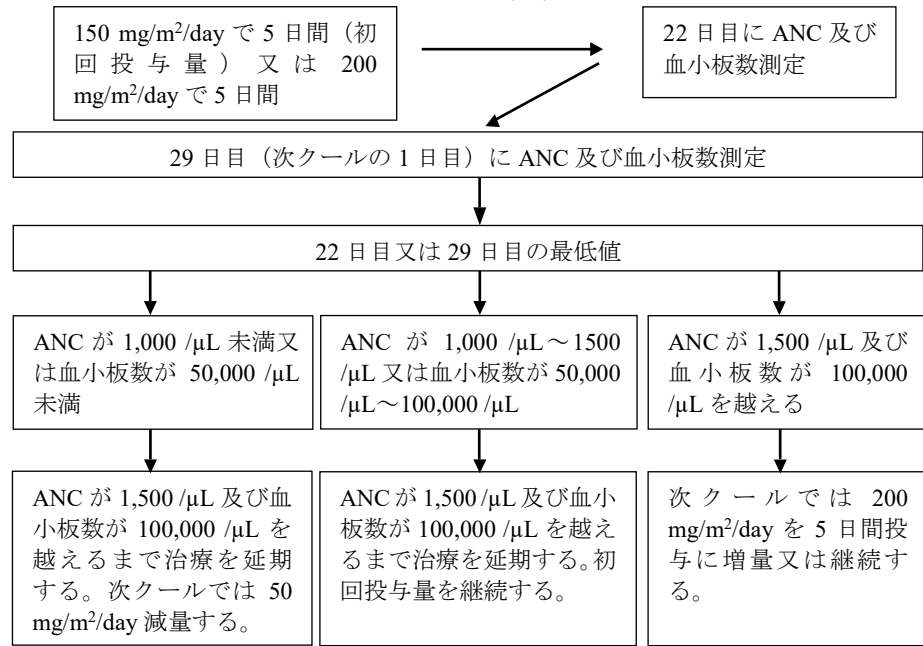


表 5 : 体表面積 (BSA) による 1 日用量換算

Total BSA (m ²)	75 mg/m ² (mg daily)	150 mg/m ² (mg daily)	200 mg/m ² (mg daily)
1.0	75	150	200
1.1	82.5	165	220
1.2	90	180	240
1.3	97.5	195	260
1.4	105	210	280
1.5	112.5	225	300
1.6	120	240	320
1.7	127.5	255	340
1.8	135	270	360
1.9	142.5	285	380
2.0	150	300	400
2.1	157.5	315	420
2.2	165	330	440
2.3	172.5	345	460
2.4	180	360	480
2.5	187.5	375	500

表 6 : 成人における 1 日量に基づく推奨されるカプセルの組合せ

用量単位 (mg) ごとの 1 日当たりのカプセル数						
1 日量合計 (mg)	250 mg	180 mg	140 mg	100 mg	20 mg	5 mg
75	0	0	0	0	3	3
82.5	0	0	0	0	4	0
90	0	0	0	0	4	2
97.5	0	0	0	1	0	0
105	0	0	0	1	0	1
112.5	0	0	0	1	0	2
120	0	0	0	1	1	0
127.5	0	0	0	1	1	1
135	0	0	0	1	1	3
142.5	0	0	1	0	0	0
150	0	0	1	0	0	2
157.5	0	0	1	0	1	0
165	0	0	1	0	1	1
172.5	0	0	1	0	1	2
180	0	1	0	0	0	0
187.5	0	1	0	0	0	1
195	0	1	0	0	0	3
200	0	1	0	0	1	0
210	0	0	0	2	0	2
220	0	0	0	2	1	0
225	0	0	0	2	1	1
240	0	0	1	1	0	0
255	1	0	0	0	0	1
260	1	0	0	0	0	2
270	1	0	0	0	1	0
280	0	0	2	0	0	0
285	0	0	2	0	0	1
300	0	0	0	3	0	0
315	0	0	0	3	0	3
320	0	1	1	0	0	0
330	0	1	1	0	0	2
340	0	1	1	0	1	0
345	0	1	1	0	1	1
360	0	2	0	0	0	0
375	0	2	0	0	0	3
380	0	1	0	2	0	0
400	0	0	0	4	0	0
420	0	0	3	0	0	0
440	0	0	3	0	1	0
460	0	2	0	1	0	0
480	0	1	0	3	0	0
500	2	0	0	0	0	0

2.2 調製及び投与

テモダールカプセル: 臨床試験において、テモダールは空腹時と食後に投与されたが、吸収は食事の影響を受けたため、食事に関する投与の一貫性が推奨される。テモダールとの食事制限はない。悪心及び嘔吐を軽減するため、テモダールは空腹時に服用すること。就寝前の服用を指導してもよい。制吐療法は、テモダールの投与前又は投与後に行ってもよい。

	<p>テモダールカプセルは開封又は咀嚼しないこと。グラス 1 杯の水で飲み込むこと。</p> <p>カプセルが誤って開封又は破損された場合は、吸入や皮膚又は粘膜への付着を避けるように予防策を講じること。</p> <p>テモダール点滴静注用:テモダール点滴静注用の各バイアルには、発熱性物質を含まない無菌のテモゾロミド凍結乾燥粉末が含まれている。注射用蒸留水 41 mL で溶解したとき、溶液には 2.5 mg/mL のテモゾロミドが含まれる。注射用蒸留水で溶解する前にバイアルを室温に移動させること。バイアルは穏やかに円を描くように回し、振り混ぜないこと。バイアルを検査し、肉眼で観察される微粒子があるバイアルは使用しないこと。溶解した溶液を更に希釈してはならない。溶解後は室温 [25°C (77°F)] で保管すること。溶解後は、点滴静注時間も含めて 14 時間以内に使用しなければならない。</p> <p>上記表 5 に基づく総用量に調製するため、無菌操作で各バイアルから最大 40 mL を採取し、空の 250 mL 点滴静注バッグに移す。テモダール点滴静注用は、ポンプを用い 90 分間かけて静脈内投与すること。また、テモダール点滴静注用は、静脈内投与のみで投与すること。テモダールの点滴静注前後には静注用ラインを洗浄すること。</p> <p>テモダール点滴静注用は、0.9%塩化ナトリウム注射液に限り同じ静注用ラインで投与できる。</p> <p>テモダール点滴静注用と他の静注用物質や添加剤との適合性に関するデータがないため、同じ静注用ラインを用いて他の薬剤を同時に投与しないこと。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	ユーイング肉腫については承認なし [開発を行っていない] (2018 年 4 月 27 日現在)
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>テモダールは以下の治療を適応とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 成人の初発の多形性膠芽腫に対する放射線照射との併用療法及びその後の単剤療法。 ● 3 歳以上の小児及び成人の標準治療後に再発又は疾患進行した多形性膠芽腫、退形成性星細胞腫等の悪性神経膠腫。
用法・用量	<p>テモダールは、脳腫瘍の腫瘍学的治療の経験を有する医師のみが処方すること。</p> <p>制吐療法を実施してもよい。</p>

成人の初発の多形性膠芽腫患者

テモダールは、局所 RT との併用で投与し（併用療法期）、その後テモゾロミド単独で最大 6 クール投与する（単独療法期）。

併用療法期

テモゾロミドは、局所 RT（60 Gy を 30 回に分割して照射）との併用において、1 日 75 mg/m² を 42 日間経口投与する。減量は推奨されないが、血液学的毒性及び非血液学的毒性の基準に基づき、投与延期又は中止について週 1 回判断すること。テモゾロミドの投与は、次の条件をすべて満たす場合は、42 日間の併用療法期（最長 49 日間）を通して継続することができる：

- ANC ≥ 1.5 × 10⁹ /L
- 血小板数 ≥ 100 × 10⁹ /L
- CTC 非血液学的毒性 ≤ Grade 1（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）

治療中は、週 1 回全血算を測定すること。併用療法期のテモゾロミドの投与は、表 1 に示す血液学的毒性及び非血液学的毒性の基準に基づき一時的に投与中断又は永続的に投与中止すること。

表 1：RT とテモゾロミド併用時のテモゾロミド投与中断又は中止

毒性	テモゾロミド 投与中断 ^a	テモゾロミド 投与中止
ANC	≥ 0.5 × 10 ⁹ /L < 1.5 × 10 ⁹ /L	< 0.5 × 10 ⁹ /L
血小板数	≥ 10 × 10 ⁹ /L < 100 × 10 ⁹ /L	< 10 × 10 ⁹ /L
CTC 非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）	CTC Grade 2	CTC Grade 3 又は 4

a：併用療法は、次の条件をすべて満たす場合は継続できる：ANC ≥ 1.5 × 10⁹ /L、血小板数 ≥ 100 × 10⁹ /L、CTC 非血液学的毒性 ≤ Grade 1（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）

単独療法期

テモゾロミド+RT 併用療法期の終了 4 週間後から、テモゾロミドの単独療法を最大 6 クール投与する。第 1 クール（単独療法）では、1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間投与し、その後 23 日間休薬する。第 1 クールの CTC 非血液学的毒性が Grade 2 以下（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）、ANC が 1.5 × 10⁹ /L 以上、及び血小板数が 100 × 10⁹ /L 以上の場合、第 2 クール開始時の用量を 200 mg/m² に増量する。第 2 クールで増量しなかった場合、それ以降のクールでは増量しないこと。一度増量した場合、毒性が発現した場合を除き、それ以降のクールの最初の 5 日間の

用量は 200 mg/m²/day に維持すること。単独療法期の減量及び投与中止は、表 2 及び 3 に基づき行うこと。

治療中は、全血算を 22 日目（初回投与から 21 日後）に測定すること。減量又は投与中止は、表 3 に基づき行うこと。

表 2 : 単独療法期におけるテモゾロミドの用量レベル

用量レベル	用量 (mg/m ² /day)	備考
-1	100	前クール毒性による減量
0	150	第 1 クールの用量
1	200	毒性がない場合の第 2-6 クールの用量

表 3 : 単独療法期におけるテモゾロミドの減量又は投与中止

毒性	1 用量レベルの テモゾロミド減量 ^a	テモゾロミド投与中止
ANC	<1.0×10 ⁹ /L	脚注 b 参照
血小板数	<50×10 ⁹ /L	脚注 b 参照
CTC 非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）	CTC Grade 3	CTC Grade 4 ^b

a : テモゾロミドの用量レベルは表 2 を参照する。

b : テモゾロミドは以下の場合中止する :

- 用量レベル-1 (100 mg/m²) で許容できない毒性が発現する場合。
- 減量後に同じ Grade 3 の非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）が再び発現する場合。

再発又は進行の悪性神経膠腫を有する 3 歳以上の小児及び成人患者

1 クールは 28 日間である。化学療法歴のない患者には、1 日 1 回 200 mg/m² を最初の 5 日間経口投与し、その後 23 日間休薬する（計 28 日間）。化学療法歴のある患者には、初回用量は 1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間投与とし、血液学的毒性が認められなかった場合、第 2 クールで 1 日 1 回 200 mg/m² に増量する。

特定の背景を有する患者

小児患者

3 歳以上の小児患者には、テモゾロミドは再発又は進行の悪性神経膠腫に対してのみ使用する。これらの小児患者に対する使用経験は極めて限定的である。3 歳未満の小児患者におけるテモゾロミドの安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

肝機能障害又は腎機能障害患者

テモゾロミドの薬物動態は、正常な肝機能の患者と軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者で同等であった。重度の肝機能障害（Child's Class C）又は腎機能障害を有する患者におけるテモゾロミドの投与に

	<p>関するデータはない。テモゾロミドの薬物動態学的特性に基づき、重度の肝機能障害又はすべての重症度の腎機能障害を有する患者において、減量が必要とされる可能性は低い。しかしながら、これらの患者にテモゾロミドを投与する際には注意を払うこと。</p> <p>高齢者</p> <p>19-78 歳の患者における母集団薬物動態解析に基づき、テモゾロミドのクリアランスは年齢に影響されない。しかしながら、高齢者 (>70 歳) では好中球減少症及び血小板減少症の発現リスクの増加が見られる。</p> <p>投与方法</p> <p>テモダールカプセルは空腹時に投与すること。</p> <p>カプセルはグラス 1 杯の水で飲み込み、開封又は咀嚼してはならない。</p> <p>投与後に嘔吐した場合は、同日に 2 回目の投与はしないこと。</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	ユーイング肉腫については承認なし [開発を行っていない] (2018 年 4 月 27 日現在)
備考	
3) 独国 ²⁾	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	英国と同様
承認年月 (または独国における開発の有無)	ユーイング肉腫については承認なし [開発を行っていない] (2018 年 4 月 27 日現在)
備考	
4) 仏国 ²⁾	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	英国と同様
承認年月 (または仏国における開発の有無)	ユーイング肉腫については承認なし [開発を行っていない] (2018 年 4 月 27 日現在)
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	<p>テモダールは、以下を適応とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 成人の初発の多形性膠芽腫に対する放射線照射との併用療法及び

	<p>その後の維持療法。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 成人の標準治療後に再発又は疾患進行が確認された多形性膠芽腫又は退形成性星細胞腫の治療。 												
<p>用法・用量</p>	<p>推奨用量及び用量調整</p> <p>成人の初発の多形性膠芽腫：</p> <p><u>併用療法期</u></p> <p>テモダールは、RT（60Gyを30回に分割して照射）との併用において、1日75mg/m²を42日間投与し、その後維持療法を6クール行う。減量は推奨されないが、患者の忍容性に基づき投与中断してもよい。テモダールの投与は、次の条件をすべて満たす場合は、42日間の併用療法期を通して最長49日まで継続することができる：ANCが1.5×10⁹/L以上、血小板数が100×10⁹/L以上、CTC非血液学的毒性がGrade1以下（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）。治療中は、週1回全血算を測定すること。併用療法期のテモダールの投与は、表7に示す血液学的毒性及び非血液学的毒性の基準に基づき投与中断又は中止すること。</p> <p style="text-align: center;">表7：RTとテモダール併用時のテモダール投与中断又は中止</p> <table border="1" data-bbox="486 981 1366 1245"> <thead> <tr> <th>毒性</th> <th>テモダール投与中断^a</th> <th>テモダール投与中止</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANC</td> <td>≥0.5×10⁹/L <1.5×10⁹/L</td> <td><0.5×10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>≥10×10⁹/L <100×10⁹/L</td> <td><10×10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>CTC非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）</td> <td>CTC Grade 2</td> <td>CTC Grade 3又は4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：併用療法は、次の条件をすべて満たす場合は継続できる：ANC≥1.5×10⁹/L、血小板数≥100×10⁹/L、CTC非血液学的毒性Grade≤1（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）</p> <p><u>維持療法期</u></p> <p>テモダール+RTの併用療法期の終了4週間後から、維持療法としてさらに6クール投与する。第1クール（維持療法期）では、1日1回150mg/m²を5日間投与し、その後23日間休薬する。第1クールのCTC非血液学的毒性がGrade2以下（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）、ANCが1.5×10⁹/L以上、及び血小板数が100×10⁹/L以上の場合、第2クール開始時に用量を200mg/m²に増量する。第2クールで増量しなかった場合、それ以降のクールにおいて増量しないこと。毒性が発現した場合を除き、それ以降のクールの最初の5日間の用量は200mg/m²/dayに維持すること。維持療法期の減量は、表8及び9に基づき行うこと。</p> <p>治療中は、全血算を22日目（初回投与から21日後）に測定すること。減量又は投与中止は、表9に基づき行うこと。</p>	毒性	テモダール投与中断 ^a	テモダール投与中止	ANC	≥0.5×10 ⁹ /L <1.5×10 ⁹ /L	<0.5×10 ⁹ /L	血小板数	≥10×10 ⁹ /L <100×10 ⁹ /L	<10×10 ⁹ /L	CTC非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）	CTC Grade 2	CTC Grade 3又は4
毒性	テモダール投与中断 ^a	テモダール投与中止											
ANC	≥0.5×10 ⁹ /L <1.5×10 ⁹ /L	<0.5×10 ⁹ /L											
血小板数	≥10×10 ⁹ /L <100×10 ⁹ /L	<10×10 ⁹ /L											
CTC非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）	CTC Grade 2	CTC Grade 3又は4											

表 8 : 維持療法期におけるテモダールの用量レベル

用量レベル	用量 (mg/m ² /day)	備考
-1	100	前クールの毒性による減量
0	150	第 1 クールの用量
1	200	毒性がない場合の第 2-6 クールの用量

表 9 : 維持療法期におけるテモダールの減量又は投与中止

毒性	1 用量レベルの テモダール減量 ^a	テモダール投与中止
ANC	<1.0×10 ⁹ /L	脚注 b 参照
血小板数	<50×10 ⁹ /L	脚注 b 参照
CTC 非血液学的毒性 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)	CTC Grade 3	CTC Grade 4 ^b

a : テモダールの用量レベルは表 8 を参照する。

b : 100 mg/m² 未満の減量が必要とされる場合、又は減量後に同じ Grade 3 の非血液学的毒性 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く) が再び発現する場合、テモダールを中止する。

標準治療後に再発又は進行が確認された悪性神経膠腫 :

成人患者 : 化学療法歴のない患者には、28 日間を 1 クールとして、1 日 1 回 200 mg/m² を 5 日間投与する。化学療法歴のある患者には、初回用量は 1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間投与とし、血液学的毒性が認められない場合は、第 2 クールで 1 日 1 回 200 mg/m² を 5 日間投与に増量する (警告及び使用上の注意を参照)。

多形性膠芽腫を対象とした比較試験において、テモダール投与患者の多く (90%) は 2 クール以上の投与を受け、22%の患者は 6 クール以上の投与を受けた。これらの患者は合計で 484 クールの投与を受け、60%のクールは 200 mg/m²/day、36%のクールは 150 mg/m²/day で投与された。退形成性星細胞腫を対象とした単群試験において、93%の患者が 2 クール以上の投与を受け、25%の患者が試験を 12 カ月以上継続した。88%の患者は、最終クールにおいて、初回用量又はそれより高い用量の投与を受けた。しかしながら、この患者集団における長期使用の経験は限られている。

テモダールによる治療は、疾患が進行するまで継続することができる。

投与

投与前及び治療期間中、次の臨床検査パラメーターが満たされることを確認するために、適切な血液学的モニタリングを行わなければならない (警告及び使用上の注意を参照) : ANC ≥1.5×10⁹/L 及び血小板数 ≥100×10⁹/L。いずれかのクール中に ANC <1.0×10⁹/L 又は血小板数

	<p><50×10⁹/L になった場合は、次クールは 1 用量レベル減量すること。用量レベルは、100 mg/m²、150 mg/m² 及び 200 mg/m² である。最低推奨用量は 100 mg/m² である。テモダールの用量調整は、ANC 又は血小板数の最低値の毒性に基づき行う。</p> <p>テモダールを投与した女性は、初回クールにおいて、Grade 4 の好中球減少および血小板減少の発現が男性より高かったことが報告されているため、女性に対しては好中球数及び血小板数の異常を十分にモニタリングすること。</p> <p>テモダールカプセル</p> <p>テモダールは、空腹時、食事の少なくとも 1 時間前に投与すること。制吐療法は、テモダールの投与前又は投与後に行ってもよい。投与後に嘔吐した場合は、同日に 2 回目の投与はしないこと。</p> <p>テモダールカプセルは 15～30℃で保管すること。湿度から保護すること。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	ユーイング肉腫については承認なし〔開発を行っていない〕（2018 年 4 月 27 日現在）
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p>テモダールは以下の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 初発の多形性膠芽腫に対する放射線照射との併用療法及びその後のアジュバント療法。 ● 標準治療後の再発の退形成性星細胞腫及び多形性膠芽腫。 <p>テモダールは、進行転移性の悪性黒色腫患者への一次治療としても適応される。</p>
用法・用量	<p>制吐療法は、テモダールの投与前又は投与後に実施してもよい。</p> <p>テモダールカプセルは、空腹時、食事の少なくとも 1 時間前に投与すること。投与後に嘔吐した場合は、同日に 2 回目の投与はしないこと。テモダールカプセルは開封又は咀嚼してはならず、グラス 1 杯の水で飲み込むこと。カプセルが破損している場合は、中身の粉末の皮膚又は粘膜への付着を避けること。</p>

成人：初発の多形性膠芽腫

併用療法期

局所 RT (60 Gy を 30 回に分割して照射) との併用において、1 日 75 mg/m² を 42 日間経口投与し、その後アジュバント療法を 6 クール行う。減量は推奨されないが、患者の忍容性にに基づき投与中断してもよい。テモダールの投与は、次の条件をすべて満たす場合は、42 日間の併用療法期を通して最長 49 日まで (放射線照射の中断が必要になった場合) 継続することができる : ANC が 1.5×10⁹/L 以上、血小板数が 100×10⁹/L 以上、CTC 非血液学的毒性が Grade 1 以下 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)。治療中は、週 1 回全血算を測定すること。併用療法期では、表 3 に示す血液学的毒性及び非血液学的毒性の基準に基づきテモダールの投与を投与中断又は中止すること。

表 3 : 局所 RT とテモダール併用時のテモダール投与中断又は中止

毒性	テモダール 投与中断 ^a	テモダール 投与中止
ANC	≥0.5×10 ⁹ /L <1.5×10 ⁹ /L	<0.5×10 ⁹ /L
血小板数	≥10×10 ⁹ /L <100×10 ⁹ /L	<10×10 ⁹ /L
CTC 非血液学的毒性 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)	CTC Grade 2	CTC Grade 3 又は 4

a : 併用療法は、次の条件をすべて満たす場合は継続できる : ANC ≥1.5×10⁹/L、血小板数≥100×10⁹/L、CTC 非血液学的毒性≤Grade 1 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)

アジュバント療法

テモダール+RT 期の終了 4 週間後から、アジュバント療法としてさらに 6 クール投与する。第 1 クール (アジュバント療法期) では、1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間投与し、その後 23 日間休薬する。第 1 クールの CTC 非血液学的毒性が Grade 2 以下 (脱毛症、悪心及び嘔吐を除く)、ANC が 1.5×10⁹/L 以上、及び血小板数が 100×10⁹/L 以上の場合、第 2 クール開始時に用量を 200 mg/m² に増量する。第 2 クールで増量しなかった場合、それ以降のクールにおいて増量しないこと。毒性が発現した場合を除き、それ以降のクールの最初の 5 日間の用量は 200 mg/m² に維持すること。アジュバント療法期の減量は、表 4 及び 5 に基づき行うこと。

治療中は、全血算を 22 日目 (初回投与から 21 日後) に測定すること。減量又は投与中止は、表 5 に基づき行うこと。

表 4 : アジュバント療法期におけるテモダールの用量レベル

用量レベル	用量 (mg/m ² /day)	備考
-1	100	前クールの毒性による減量
0	150	第 1 クールの用量
1	200	毒性がない場合の第 2-6 クールの用量

表 5 : アジュバント療法期におけるテモダールの減量又は投与中止

毒性	1 用量レベルの テモダール減量 ^a	テモダール投与中止
ANC	<1.0×10 ⁹ /L	脚注 b 参照
血小板数	<50×10 ⁹ /L	脚注 b 参照
CTC 非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）	CTC Grade 3	CTC Grade 4 ^b

a : テモダールの用量レベルは表 4 を参照する。

b : 100 mg/m² 未満の減量が必要とされる場合、又は減量後に同じ Grade 3 の非血液学的毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐を除く）が再び発現する場合、テモダールを中止する。

成人：再発の多形性膠芽腫又は退形成性星細胞腫

化学療法歴のない再発の成人患者には、28 日間を 1 クールとして、1 日 1 回 200 mg/m² を 5 日間経口投与する。化学療法歴のある患者には、初回用量は 1 日 1 回 150mg/m² を 5 日間投与とし、次クールの 1 日目に ANC が 1.5×10⁹/L 以上、血小板数が 100×10⁹/L 以上の場合は、第 2 クールで 1 日 200 mg/m² に増量する。

テモダールの用量調整は、ANC 又は血小板数の最低値の毒性に基づき行う。

成人：転移性の悪性黒色腫

転移性の悪性黒色腫患者における推奨用量は、28 日間を 1 クールとして、1 日 1 回 200 mg/m² を 5 日間投与する。

小児患者：再発の多形性膠芽腫又は退形成性星細胞腫

3 歳以上の患者には、28 日間を 1 クールとして、1 日 1 回 200 mg/m² を 5 日間経口投与する。化学療法又は頭蓋脊髄照射歴のある小児患者には、初回用量は 1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間投与とし、毒性が認められない場合は、次クールで 1 日 1 回 200 mg/m² をに増量する。

併用療法/アジュバント療法を行った患者における再発の多形性膠芽腫に対するテモゾロミドの有効性は確立されていない。

再発の多形性膠芽腫、退形成性星細胞腫又は転移性黒色腫患者には、疾患進行又は最長 2 年間までテモダールを継続することができる。

承認年月（または豪州における開発の有無）	ユーイング肉腫については承認なし〔開発を行っていない〕（2018年4月27日現在）
備考	

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer. Version 2. 2018. ⁵⁾ ② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 4 Apr 2018. ⁶⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① 再発又は難治性のユーイング肉腫 ② 再発のユーイング肉腫
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	テモゾロミドの用法・用量について、両ガイドラインに記載はないものの、公表論文 ^{7)~11)} が引用されている。
ガイドラインの根拠論文	ガイドライン① Wagner LM, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004; 10: 840-8. ⁷⁾ ガイドライン①及び② Wagner LM, et al. Temozolamide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 132-9. ⁸⁾ Casey DA, et al. Irinotecan and temozolamide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53: 1029-34. ⁹⁾ Raciborska A, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 1621-5. ¹⁰⁾ ガイドライン② Kurucu N, et al. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single center experience and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol. 2015; 32: 50-9. ¹¹⁾
備考	

2) 英国	
ガイドライン名	Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ¹²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発のユーイング肉腫
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	テモゾロミドの用法・用量について、ガイドラインに記載はないものの、公表論文 ⁸⁾ が引用されている。
ガイドラインの根拠論文	Wagner LM, et al. Temozolamide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2007; 48: 132-9. ⁸⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同様
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同様
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)	英国と同様

箇所)	
ガイドラインの根拠論文	英国と同様
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<海外における臨床試験等>

1) Brada M, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer*. 1999; 81: 1022-30.¹³⁾

再発の成人固形腫瘍患者 30 例（神経膠腫 10 例、肉腫 7 例、中皮腫、卵巣癌及び肺癌各 3 例、悪性黒色腫 2 例、腺癌及び膀胱癌各 1 例）を対象に、テモゾロミド（以下、「本薬」）単独投与の忍容性等を検討する非盲検非対照第 I 相試験が実施された。

年齢中央値（範囲）は 50 歳（25-71 歳）であった。①用量漸増パート及び②食事の影響を評価するパートから構成され、用法・用量は、①28 日間を 1 サイクルとして、本薬 100、150、200 又は 250 mg/m²/day（各 3、3、6 及び 3 例）を第 1～5 日目に 1 日 1 回空腹時経口投与、及び②28 日間を 1 サイクルとして、本薬 200 mg/m²/day（15 例）を第 1～5 日目に 1 日 1 回空腹時又は食後に経口投与することとされた。

有効性について、WHO 基準に基づく奏効率は 3.3%（1/30 例）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、①用量漸増パートの 200 mg/m²/day 群で貧血 1 例、250 mg/m²/day 群で好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、貧血 1 例であり、②食事の影響を評価するパートで血小板数減少 3 例及び好中球数減少 2 例であった。また、5 例（①250 mg/m²/day 群 3 例及び②2 例）が血液毒性のため本薬の減量に至った。

2) Nicholson HS, et al. Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3037-43.¹⁴⁾

進行・再発の小児・思春期悪性固形腫瘍患者（脳腫瘍を含む）53 例（星細胞腫/神経膠腫 10 例、上衣腫 10 例、脳幹部腫瘍 8 例、脳の神経外胚葉性腫瘍（PNET）/髄芽腫 12 例、その他の脳腫瘍 2 例（松果体腫瘍及び髄膜腫）、骨肉腫 3 例、横紋筋肉腫 2 例、その他の腫瘍 6 例（神経線維腫、神経芽腫、網膜芽腫、腎明細胞癌、肝細胞癌及び卵巣胎児性癌）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第 I 相試験が実施された。

年齢中央値（範囲）は 12 歳（3-21 歳）であった。用法・用量は、21 又は 28 日間を 1 サイクル*として、本薬 100、150、180、215、245 又は 260 mg/m²/day を第 1～5 日目に 1 日 1 回空腹時に経口投与することとされた。投与サイクル数の最大値は 26 サイクルであった。

有効性について、治験責任医師による RECIST ver1.1 に基づく奏効率は 5.7%（3/53 例）であった（100 mg/m² 投与で 1 例、180 mg/m² 投与で 2 例）。

安全性について、2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、嘔気 5 例、嘔吐及び好中球数減少各 4 例であった。

*: 100 及び 150 mg/m² が投与されたすべての患者並びに 180 mg/m² が投与された脳脊髄照射歴のない患者は 1 サイクル 21 日間、それ以外は 1 サイクル 28 日間とされた。

3) Wagner LM, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004; 10: 840-8.⁷⁾

再発の小児悪性固形腫瘍患者 12 例（ユーイング肉腫 7 例、神経芽腫 2 例、ウイルス腫瘍 1 例、上衣腫 1 例、低悪性度神経膠腫 1 例）を対象に、本薬とイリノテカンの併用投与の忍容性等を検討する非盲検非対照第 I 相試験が実施された。

年齢中央値（範囲）は 12.5 歳（1-23 歳）であった。用法・用量は 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 100 mg/m²/day を第 1～5 日目に 1 日 1 回空腹時に経口投与し、イリノテカン 10 又は 15 mg/m²/day を第 1～5 日目及び第 8～12 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、治験責任医師による RECIST ver1.1 に基づく奏効率は 25.0%（3/12 例）であり、奏効例 3 例のうち 2 例（66.7%）が ES 患者であった。

安全性について、2 件以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 4 件、下痢 3 件、血小板数減少及び嘔吐各 2 件であった。

4) Wagner LM, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 132-9.⁸⁾

再発のユーイング肉腫患者 16 例を対象に、本薬とイリノテカンの併用投与の有効性及び安全性を後方視的に検討した。

年齢中央値（範囲）は 18 歳（7-33 歳）であった。用法・用量は、28 日間又は 21 日間を 1 サイクルとして、本薬 100 mg/m²/day を第 1～5 日目に 1 日 1 回空腹時に経口投与し、イリノテカン 10～20 mg/m²/day を第 1～5 日目及び第 8～12 日目に静脈内投与することとされた。投与サイクル数の最大値は 17 サイクルであった。

有効性について、測定可能病変を持つ 14 例で評価され、治験責任医師による RECIST ver1.1 に基づく奏効率は 28.6%（4/14 例）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、下痢（28 日間隔投与群：14.3%、21 日間隔投与群：9.0%、以下、同順、投与コース数に基づく発現率、以下、同様）、嘔吐（10.7%、7.5%）、血小板減少（7.1%、1.7%）及び好中球減少（3.6%、1.7%）であった。

5) Casey DA, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53: 1029-34.⁹⁾

進行・再発のユーイング肉腫患者 20 例を対象に、本薬とイリノテカンの併用投与の有効性及び安全性を後方視的に検討した。

年齢中央値（範囲）は 19.5 歳（2-40 歳）であった。用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 100 mg/m²/day を第 1～5 日目まで 1 日 1 回空腹時に経口投与し、イリノテカン 20 mg/m²/day を第 1～5 日目及び第 8～12 日目に静脈内投与することとされた。

有効性について、評価不能の 1 例を除いた 19 例における WHO 基準を用いた奏効率は 63.2%（12/19 例）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 12.3%（投与コース数に基づく

発現率、以下、同様)、血小板数減少 10.4%、下痢 4.5%、大腸炎及び放射線性肺炎各 0.6% であった。また、4 例に血球減少が認められ、イリノテカン又は本薬の減量*に至った。

*: ①イリノテカンを第 1~5 日目及び第 8~12 日目に 10 mg/m²/day で静脈内投与、②イリノテカンを第 1~5 日目に 25 mg/m²/day で静脈内投与、③本薬を 50 mg/m²/day 投与のいずれか。

6) Raciborska A, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 1621-5.¹⁰⁾

再発又は難治性のユーイング肉腫患者 22 例を対象に、本薬、イリノテカン及びビンクリスチンの併用投与の有効性及び安全性を後方視的に検討した。

年齢中央値は 14.3 歳であった。用法・用量は 21 日間を 1 サイクルとして、本薬 125 mg/m²/day を第 1~5 日目まで 1 日 1 回空腹時に経口投与し、イリノテカン 50 mg/m²/day を第 1~5 日目に静脈内投与し、ビンクリスチン 1.5 mg/m²/day を第 1 日目に静脈内投与することとされた。投与サイクル数の最大値は 17 サイクルであった。

有効性について、WHO 基準を用いた奏効率は 54.5% (12/22 例) であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、下痢 3 例、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例であった。

<国内における臨床試験等>

再発の小児・若年成人悪性固形腫瘍患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した報告¹⁵⁾が確認されたほか、要望者により使用実態調査が実施された(「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について」の項参照)。

(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. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67: 1599-605.¹⁶⁾

再発のユーイング肉腫の新規化学療法レジメンとして本薬とイリノテカンの併用投与が紹介されている。

(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) *Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition*¹⁷⁾

再発又は難治性のユーイング肉腫の治療として、本薬とイリノテカンの併用投与について、文献 7~10 の結果が紹介されている。

2) *Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th edition*¹⁸⁾

文献 8 及び 9 を引用し、再発のユーイング肉腫に対する新規治療として、本薬とイリノテカンの併用投与は、再発のユーイング肉腫に使用される他のレジメン(高用量イホスファミド療法、トポテカンとシクロホスファミドの併用投与等)と同程度の奏効を示すことが記載されている。

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer Version 2. 2018.⁵⁾

本薬とイリノテカンの併用投与は、再発・難治性又は転移性のユーイング肉腫の治療選択肢の一つとして記載されている。

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 4 Apr 2018.⁶⁾

再発又は難治性のユーイング肉腫に対する標準的な治療はないと記載されている。①シクロホスファミドとトポテカン、②本薬とイリノテカン、又は③本薬、イリノテカン及びビンクリスチンの併用投与が治療選択肢として記載されている。

3) Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.¹²⁾

再発のユーイング肉腫に対する標準的な治療はなく、①アルキル化剤（シクロホスファミド及び高用量イホスファミド）とトポイソメラーゼ阻害剤（エトポシド及びトポテカン）の併用、②イリノテカンと本薬の併用、又は③ゲムシタビンとドセタキセルの併用投与がよく用いられていることが記載されている。

<本邦におけるガイドライン等>

1) 小児がん診療ガイドライン 2016¹⁹⁾

文献 9 を引用し、再発のユーイング肉腫に対する有効性が期待できる可能性がある薬剤として本薬とイリノテカンの併用投与が記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

(2) 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について

使用実態調査

日本小児血液・がん学会により実施された再発・難治性のユーイング肉腫に対する国内使用実態調査（以下、「本調査」）の結果は以下のとおりであった。²⁰⁾

患者背景

対象 ; 62 例（男性 33 例、女性 29 例）

年齢 ; 5 カ月～42 歳 (中央値 5 歳)

診断 ;

骨原発 ES 37 例
 骨外性 ES 21 例
 未分化外胚葉性腫瘍 3 例
 アスキ腫瘍 1 例

病期 ;

再発期 48 例
 初発治療不応期 13 例
 その他 (二次がん) 1 例

用量

最も多く用いられた用法・用量 (以下、「コアレジメン」) は、以下に示す本薬とイリノテカンとの併用投与であった (40/80 レジメン)。

本薬 : 100 mg/m² を 1 日 1 回、day 1～5 に投与
 イリノテカン : 20 mg/m² を day 1～5 及び 8～12 に投与

コアレジメンにおける治療内容は以下のとおりであった。

治療開始年齢 ; 3～42 歳 (11 歳以下 8 例、12～18 歳 19 例、19 歳以上 11 例、中央値 15 歳)

投与間隔 ;

21 日 34 レジメン
 22～28 日 4 レジメン
 不明 2 レジメン

本薬の剤形 ;

20 mg カプセル 26 レジメン
 100 mg カプセル 30 レジメン
 注射剤 9 レジメン

コアレジメンにおける有効性

評価結果	例数 (例)
完全奏効 (CR)	3
部分完全奏効 (PR)	13
安定 (SD)	5
CR、PR 又は SD が得られなかった。	13
評価不能	4

コアレジメンにおける安全性			
事象名	発現率 (%)		
	本調査		単独投与試験*2
	イリノテカン 20 mg	イリノテカン 10-15 mg*1	
白血球減少	63	16.7	0
好中球数減少	63	0	3
貧血	40	33.3	0
血小板数減少	30	16.7	6
AST 増加	8	0	0
ALT 増加	18	0	0
クレアチニン増加	0	0	0
血中ビリルビン増	3	0	0
発熱	0	0	0
発熱性好中球減少	20	0	0
便秘	0	0	3
イレウス	5	0	0
下痢	20	0	0
口腔粘膜炎	0	0	0
嘔吐	3	0	0
悪心	3	0	0
頭痛	0	0	0
疼痛	0	0	0
腹腔内出血	0	0	0
吃逆	3	0	0

*1 : 10 mg 5 例、15 mg 1 例
 *2 : テモゾロミドの単独投与の審査時に提出された、国内第Ⅱ相試験（症例数：32 例）

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

再発又は難治性のユーイング肉腫に対して、国内外の臨床試験における本薬の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

再発のユーイング肉腫患者等を対象として、本薬とイリノテカンを併用投与した臨床試験が報告されており、当該試験における用法・用量について、イリノテカンとの併用において、本薬 100 mg/m²を連日 5 日間投与（1 サイクル 21 日以上）することとされた。有効性について、奏効率は 25.0～63.2%であり、詳細は下表のとおりであった。

著者	併用薬	1 回あたりのイリノテカンの用量	1 サイクルの日数(日)	有効性判定基準	奏効率
Wagner LM, et al.	イリノテカン	10 又は 15 mg/m ²	28	RECIST ver1.1	25.0% (3/12 例)
Wagner LM, et al.	イリノテカン	10～20 mg/m ²	28 又は 21	RECIST ver1.1	28.6% (4/14 例)
Casey DA, et al.	イリノテカン	20 mg/m ² （血球減少が認められた場合は減量）	21	WHO 基準	63.2% (12/19 例)
Raciborska A, et al.	イリノテカン ビンクリスチン	50 mg/m ²	21	WHO 基準	54.5% (12/22 例)

当該海外臨床試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、本薬とイリノテカンの併用投与が再発・難治性のユーイング肉腫に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

本邦では、本薬とイリノテカンの併用投与に関する臨床研究は報告されていないものの、臨床使用実態において本薬とイリノテカンの併用投与例が確認された。これらの患者ではイリノテカンとの併用において、本薬 100 mg/m² を連日 5 日間投与 (1 サイクル 21 日以上) する臨床使用実態等が報告されており、奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発・難治性のユーイング肉腫に対する本薬とイリノテカンの併用投与の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

再発又は難治性のユーイング肉腫に対して、国内外の臨床試験における本薬の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

本薬単独投与

- 1) Grade 3 以上の有害事象は、①用量漸増パートの 200 mg/m²/day 群で貧血 1 例、250 mg/m²/day 群で好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、貧血 1 例であり、②食事の影響を評価するパートで血小板数減少 3 例及び好中球数減少 2 例であった。また、5 例（① 250 mg/m²/day 群 3 例及び②2 例）が血液毒性のため本薬の減量に至った。
- 2) 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、嘔気 5 例、嘔吐及び好中球数減少各 4 例であった。

イリノテカン等との併用投与

- 3) 2 件以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 4 件、下痢 3 件、血小板数減少及び嘔吐各 2 件であった。
- 4) Grade 3 以上の有害事象は、下痢（28 日間隔投与群：14.3%、21 日間隔投与群：9.0%、以下、同順、投与コース数に基づく発現率、以下同様）、嘔吐（10.7%、7.5%）、血小板減少（7.1%、1.7%）及び好中球減少（3.6%、1.7%）であった。
- 5) Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 12.3%（投与コース数に基づく発現率、以下同様）、血小板数減少 10.4%、下痢 4.5%、大腸炎及び放射線性肺炎各 0.6%であった。また、4 例に血球減少が認められ、イリノテカン又は本薬の減量*に至った。
- 6) Grade 3 以上の有害事象は、下痢 3 例、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例であった。

*：①イリノテカンを第 1～5 日目及び第 8～12 日目に 10 mg/m²/day で静脈内投与、②イリノテカンを第 1～5 日目に 25 mg/m²/day で静脈内投与、③本薬を 50 mg/m²/day 投与のいずれか。

海外の公表論文において、再発又は難治性のユーイング肉腫患者に対して、イリノテカンとの併用において、本薬 100 mg/m²を連日 5 日間投与（1 サイクル 21 日以上）した際に認められた主な Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少、血小板減少、下痢及び嘔吐であり、いずれも本邦における本薬及びイリノテカンの添付文書で既に記載されている事象であった。

本邦での臨床使用実態として、要望者により実施された本調査において、再発又は難治性のユーイング肉腫患者に対して、イリノテカンとの併用において、本薬 100 mg/m²を連日 5 日間投与（1 サイクル 21 日以上）する投与例が確認され、死亡例は認められなかった。本薬は、本邦において要望内容と異なる用法・用量で承認されており、当該用法・用量の承認審査時に提出された国内第Ⅱ相試験と比較して、本調査では、コアレジメンにおいて Grade 3 以上の白血球減少、好中球数減少、貧血、血小板数減少、発熱性好中球減少及び下痢の発現率が 20%以上高い結果が得られた。一方、本調査においてイリノテカンの投与量が 10 又は 15 mg/m²であった 6 レジメンにおける当該有害事象の発現率はそれぞれ 16.7、0、33.3、16.7、0 及び 0%であり、イリノテカン 20 mg/m²を投与するコアレジメンと比較して低かった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、再発又は難治性のユーイング肉腫患者に対する本薬とイリノテカンの併用投与による Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本薬又はイリノテカンの国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能と考える。また、本邦で既に承認されている用法・用量と比較して、イリノテカンとの併用において、本薬 100 mg/m²を連日 5 日間投与（1 サイクル 21 日以上）する用法・用量では一部の Grade 3 以上の有害事象の発現率が上昇する傾向が認められるものの、下記の点等を考慮すると、本薬及びイリノテカンの国内添付文書で注意喚起されている事項について引き続き注意喚起が行われ、がん化学療法の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者において、再発又は難治性のユーイング肉腫に対する上記の用法・用量は忍容可能と考える。

- いずれも本薬及びイリノテカンの国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、イリノテカンの投与量を調節することにより対応可能と考えられること。
- 日本人患者に対する本薬とイリノテカンの併用投与について臨床使用実態調査の結果が得られており、新たな安全性上の懸念は示されていないこと。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬とイリノテカンの併用投与の一定の有効性は期待できると判断した

（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬の用法・用量について、下記の点等を考慮すると、本薬及びイリノテカンの国内添付文書で注意喚起されている事項について引き続き注意喚起が行われ、がん化学療法の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者において、再発又は難治性のユーイング肉腫に対し、イリノテカンとの併用において本薬 100 mg/m²を連日 5 日間投与（1 サイクル 21 日以上）する用法・用量は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

- 海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本薬及びイリノテカンの国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること。
- 本邦で既に承認されている用法・用量と比較して、イリノテカンとの併用において本薬 100 mg/m²を連日 5 日間投与（1 サイクル 21 日以上）する用法・用量では一部の Grade 3 以上の有害事象の発現率が上昇する傾向が認められるものの、いずれも本薬及びイリノテカンの国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、イリノテカンの投与量を調節することにより対応可能と考えられること。
- 日本人患者に対する本薬とイリノテカンの併用投与について臨床使用実態調査の結果が得られており、新たな安全性上の懸念は示されていないこと。

以上より、検討会議は、再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。また、本薬の注射剤とカプセル剤とで生物学的同等性が示されていること（平成 21 年 10 月 2 日付 テモダール点滴静注用 100 mg 審査報告書）から、両製剤とも公知申請の対象とすることが適切と判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追加）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

再発又は難治性のユーイング肉腫

【設定の妥当性について】

再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬とイリノテカンの併用投与の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】 (下線部追記) (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

○テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：(中略)
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：(中略)
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回 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。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

○テモダール点滴静注用 100 mg

下記のとおり本剤を90分かけて静脈内投与する。

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：(中略)
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：(中略)
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回 100 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クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

再発又は難治性のユーイング肉腫に対し、イリノテカンとの併用において、本薬 100 mg/m²を連日5日間投与(1サイクル21日以上)する用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると考えること(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)から、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、イリノテカンとの併用において本薬の再発又は難治性のユーイング肉腫における一定の有効性が示唆されている。安全性について、再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬とイリノテカンの併用における使用実態が報告されており、日本人において新たな安全性上の懸念は示されていない。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

1 1 . 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪州添付文書
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer. Version 2. 2018.
- 6) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 4 Apr 2018.
- 7) Wagner LM, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004; 10: 840-8.
- 8) Wagner LM, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 132-9.
- 9) Casey DA, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53: 1029-34.
- 10) Raciborska A, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 1621-5.
- 11) Kurucu N, et al. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single center experience and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol. 2015; 32: 50-9.
- 12) ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25 Suppl 3: iii113-23.
- 13) Brada M, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. Br J Cancer. 1999; 81: 1022-30.
- 14) Nicholson HS, et al. Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 1998; 16: 3037-43.
- 15) Ogawa A, 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 Suppl 15: 10055.
- 16) Karosas, A.O. Ewing's sarcoma. Am J Health-Syst Pharm. 2010; 67: 1599-605.
- 17) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th edition (Wolters Kluwer, 2015, Netherlands)
- 18) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th edition (Wolters Kluwer, 2015, Netherlands)
- 19) 小児がん診療ガイドライン 2016 年版 (金原出版株式会社, 2016)
- 20) ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対するテモゾロミドの使用実態調査報告書 (日本小児血液・がん学会, 2018)