

資料 5-3

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（案）

テモゾロミド

悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）

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、テモダール点滴静注用 100 mg	
	会社名：大原薬品工業株式会社	
要望者名	日本間脳下垂体腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫*） *：標準治療（外科手術、薬物治療、放射線治療）に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫
	用法・用量	1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして 1 回 75 mg/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 150 mg/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 200 mg/m ² に増量することができる。 2. 放射線治療を併用しない場合 通常、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/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 200 mg/m ² に増量することができる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について、下記のとおり説明している。

- 有効性について、国内外の複数の後方視的研究（別紙の企業見解 p6～7、p12～13）、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、国内外の複数の後方視的研究（別紙の企業見解 p6～7、p12～13）及び公表文献において、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上より、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の有用性は医学薬学上公知である。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

4. 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、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

○下垂体癌

○難治性下垂体腺腫

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 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。ただし、難治性下垂体腺腫については現時点で明確な定義がないため、本剤の使用にあたり関連文献（本報告書、国内外のガイドライン等の最新の情報）を熟読することが特に重要であり、その旨を添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する必要があると考える。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

《カプセル剤》

1. 放射線治療を併用する場合

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75 mg/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。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回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。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m²に増量することができる。

2. 放射線治療を併用しない場合

通常、成人ではテモゾロミドとして1回150 mg/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200 mg/m²に増量することができる。

《注射剤》

1. 放射線治療を併用する場合

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75 mg/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150 mg/m²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200 mg/m²に増量することができる。

2. 放射線治療を併用しない場合

通常、成人ではテモゾロミドとして150 mg/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200 mg/m²に増量することができる。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に対して追加する部分のみ抜粋）

《カプセル剤》

〈悪性神経膠腫、下垂体癌、難治性下垂体腺腫〉

7.2 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用する場合

（略）

7.3 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用しない場合

（略）

（既承認の内容に下線部追加）

《注射剤》

《悪性神経膠腫、下垂体癌、難治性下垂体腺腫》

7.1 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し投与開始時に放射線治療を併用する場合

(略)

7.2 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌もしくは難治性下垂体腺腫に対し投与開始時に放射線治療を併用しない場合

(略)

(既承認の内容に下線部追加)

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 本報告書に記載した情報に基づき、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- 要望用法・用量は本薬の既承認の効能・効果である悪性神経膠腫に対して有効性及び安全性が示されている用法・用量と同一であり、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する新たな安全性上の懸念に係る報告はないこと
- 海外診療ガイドラインにおいて、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対する用法・用量は、悪性神経膠腫に対して承認されている内容と同様である旨が記載されていること

5. 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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(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

6. 備考

なし

7. 参考文献一覧

なし

(添付資料)

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（抄）

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企業見解
 テモゾロミド
 悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）

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、テモダールカプセル 100 mg、テモダール点滴静注用 100 mg	
	会社名：大原薬品工業株式会社	
要望者名	日本間脳下垂体腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫*） *標準治療（外科手術、薬物治療、放射線治療）に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫
	用法・用量	1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして1回 75 mg/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 150 mg/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 200 mg/m ² に増量することができる。 2. 放射線治療を併用しない場合 通常、テモゾロミドとして1回 150 mg/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 200 mg/m ² に増量することができる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>悪性下垂体腺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。</p>
<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドラインにおいて、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対し、テモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用投与が推奨されている。また、本邦においては、悪性下垂体腺腫に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、既存の療法が国内にないと考えられる。したがって、「ア」に該当すると判断した。</p>

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	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025 年 10 月 31 日現在）

4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025年10月31日現在）
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025年10月31日現在）
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	悪性下垂体腺腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2025年10月31日現在）

(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	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	
2) 英国	
ガイドライン名	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the

	management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	悪性・難治性下垂体腺腫
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	急速な腫瘍の増大が認められる場合には、放射線治療との併用にてテモゾロミドを Stupp protocol (放射線増感剤として放射線治療との併用にて、通常、テモゾロミドとして 75 mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回 6 週間投与し、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 150 mg/m ² (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 クールとして、次クールでは 1 回 200 mg/m ² に増量することができる) に準じて併用投与する。
ガイドラインの根拠論文	Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018, 178, G1-G24.
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.
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	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.
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	
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

<p><文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等> 学会要望書(未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2)))に記載されている論文6報の他に該当論文がないか下記 PubMed 検索式で検索した結果(検索時期:2024年11月</p>

20 日)、7 報が検索された。7 報のうち 1 報は学会要望書に記載されている論文 (Raverot, 2010) であり、6 報は要望内容に係る無作為化比較試験、薬物動態試験等に該当しない論文であった。

PubMed 検索式 :

[((pituitary carcinomas) OR (pituitary aggressive adenoma) OR (aggressive pituitary tumors)) AND (temozolomide)]

及び

Article type filters [(Clinical Study) (Clinical Trial) (Clinical Trial, Phase I) (Clinical Trial, Phase II) (Clinical Trial, Phase III) (Clinical Trial, Phase IV) (Clinical Trial Protocol) (Multicenter Study) (Randomized Controlled Trial)]

学会要望書に記載されている論文 6 報を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Raverot G, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010, 95(10), 4592-4599.

- ・試験の概要：下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性（及び MGMT プロモーターのメチル化と予後との関係）を評価するケースシリーズ研究
- ・使用剤形・投与経路：剤形記載なし、経口投与
- ・用法・用量：テモゾロミド 150~200 mg/m² の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、3~24 クール施行した。
- ・例数：8 例（下垂体癌 5 例、難治性下垂体腺腫 3 例）
- ・有効性評価：3 例で有効（腫瘍の縮小、転移巣の消失、内分泌寛解）、5 例で無効であった。
- ・安全性評価：1 例で 3 クール後に無顆粒球症の発現のためテモゾロミドを中止し、2 例で血小板減少症の発現のため投与量の減量又は投与間隔の延長を要した。
- ・総合評価：テモゾロミドは、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫の一部の症例に有効であった。各症例の有効性評価は 3 クール終了時点で判断が可能であった。

2) Bengtsson D, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015, 100(4), 1689-1698.

- ・試験の概要：下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性を評価するケースシリーズ研究
- ・使用剤形・投与経路：記載なし

- 用法・用量：テモゾロミド 150～200 mg/m²の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、1～23 ヲ月（中央値 6 ヲ月）施行した。観察期間は 4～91 ヲ月（中央値 32.5 ヲ月）であった。
- 例数：24 例（下垂体癌 8 例、難治性下垂体腺腫 16 例）
- 有効性評価：評価可能な 21 例において、下垂体癌 2 例が完全寛解、下垂体癌 2 例及び難治性下垂体腺腫 5 例が部分寛解であった。完全寛解の 2 例は 48 ヲ月後、91 ヲ月後も効果が持続した。
- 安全性評価：13 例（54%）に有害事象を認めたが、ほとんどが軽度であった（血液学的所見 4 例、疲労 8 例、その他）。薬剤中止（3 例）の理由は、聴力低下（1 クール後）、尿路感染及び疲労（1 クール後）、肝酵素上昇（4 クール後）であった。血小板減少症は 4 例に認められ、2 例で投与量を減量した。
- 総合評価：テモゾロミドは、コントロール困難な下垂体腫瘍に対して有用であった。

3) Losa M, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *Journal of Neurooncology*. 2016, 126, 519-525.

- 試験の概要：下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対するテモゾロミド治療の有効性、安全性を評価するケースシリーズ研究
- 使用剤形・投与経路：剤形記載なし、経口投与
- 用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m²の連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、次クールからは毒性が認められない限りテモゾロミドを 200 mg/m²に増量し、最長 12 クールとした。
- 例数：31 例（下垂体癌 6 例、難治性下垂体腺腫 25 例）
- 有効性評価：テモゾロミド治療中の腫瘍縮小、不変、増大は、それぞれ 11 例、14 例、6 例であり、腫瘍制御率は 80.6%であった。13 例はテモゾロミド中止後に腫瘍が増大した。観察期間は 24～72 ヲ月（中央値 43 ヲ月）であった。
- 安全性評価：大部分の有害事象は軽度であり、投与量の減量又は投与間隔の 1 週間延長で対処可能であった。重篤な有害事象は 3 例報告され、脳血管障害 1 例及び血小板減少症 2 例であった。
- 総合評価：テモゾロミドは、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対して有効であり、副作用は少ない。ただし、初期反応を認めた場合でも再発する可能性がある。

4) Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg*. 2014, 24(6), 963-966.

- 試験の概要：難治性下垂体腺腫にテモゾロミドと放射線治療の併用療法を施行した症例報告
- 使用剤形・投与経路：記載なし

- 用法・用量：7週間の放射線治療中、テモゾロミド 200 mg/m²の連日 5日間投与、2日間休薬を 2ヵ月継続した。その後、テモゾロミドのみによる治療を 3クール行い、2ヵ月継続した。
- 例数：1例
- 有効性評価：テモゾロミドと放射線治療の併用療法後、腫瘍の縮小が確認され、テモゾロミドのみによる治療後、完全寛解となった。1年後も再発は認められなかった。
- 安全性評価：患者は軽度の頭痛を訴えた。
- 総合評価：テモゾロミドは、下垂体腫瘍の疑いが強い患者に対する治療選択肢になり得る。

5) Krpan AM, et al. A rapid biochemical and radiological response to the concomitant therapy with temozolomide and radiotherapy in an aggressive ACTH pituitary adenoma. Case Reports Endocrinology. 2017.

- 試験の概要：難治性下垂体腺腫（ACTH 産生性下垂体腺腫）にテモゾロミドと放射線治療の併用療法を施行した症例報告
- 使用剤形・投与経路：記載なし
- 用法・用量：放射線治療 2 Gy/日（計 54 Gy）の期間中、テモゾロミド 75 mg/m²を連日投与した。その後、テモゾロミド 150 mg/m²の連日 5日間投与、23日間休薬を 1クールとし、次クールからはテモゾロミドを 200 mg/m²に増量し、6クール施行した。
- 例数：1例
- 有効性評価：テモゾロミドと放射線治療の併用療法後、腫瘍の 70%縮小が確認され、神経症状が改善した。その後、腫瘍のさらなる縮小が確認され、テモゾロミドによる治療中止から 22ヵ月後も腫瘍残存量は一定であった。
- 安全性評価：患者は脱力感、めまい、疲労感を訴えたが、その後、重大な有害事象は報告されなかった。
- 総合評価：テモゾロミドと放射線治療の併用療法は、難治性の ACTH 産生性下垂体腺腫に対する治療として有用であると考えられる。

6) Matsuoka CK, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. Pituitary. 2016, 19(4), 415-421.

- 試験の概要：下垂体癌に対するテモゾロミドと放射線治療の併用療法の安全性に関する症例報告
- 使用剤形・投与経路：記載なし
- 用法・用量：放射線治療（計 54 Gy 及び 70 Gy）の期間中、テモゾロミド 75 mg/m²を連日投与した。その後、1例にはテモゾロミド 200 mg/m²の連日 5日間投与、23日間休薬を 1クールとし、6クール施行した。1例には 12クルールのテモゾロミドとカペシタビンの併用療法を施行した。

- ・ 例数 : 2 例 (いずれも下垂体腺腫の既往あり)
- ・ 有効性評価 : 1 例は完全寛解となった。
- ・ 安全性評価 : 重篤な血液毒性はなかった。1 例に軽度の疲労が発現した。
- ・ 総合評価 : テモゾロミドと放射線治療の併用療法は、神経管外転移を伴う下垂体癌に対し、安全かつ有効である可能性がある。

<日本における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験、薬物動態試験の報告はない。

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

- 1) Raverot G, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clinical Endocrinology*. 2012, 76, 769-775.

44 例 (下垂体癌 19 例、難治性下垂体腺腫 25 例) のメタ解析を実施した。テモゾロミドとして 1 回 200 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 クールとし、反復投与された。腫瘍及びホルモンコントロールは機能性の下垂体癌患者 16 例中 11 例 (69%)、機能性の難治性下垂体腺腫患者 20 例中 14 例 (70%) で得られた。長期観察 13 例中 7 例はコントロールできていたが 6 例は再発した。

- 2) McCormack A, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 2018, 178(3), 265-276.

166 例 (下垂体癌 40 例、難治性下垂体腺腫 125 例、記載なし 1 例) のメタ解析を実施した。テモゾロミドの用法・用量の多くは 1 回 150~200 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間投与、23 日間休薬を 1 サイクルとし、反復投与された (中央値 9 サイクル)。14 例で放射線治療、6 例で他の抗癌剤が併用された (capecitabine 3 例、bevacizumab 1 例、thalidomide と BCNU 各 1 例)。CR は 6%、PR は 31%、SD は 33%、PD は 30%であった。ただし CR、PR、SD の各 25%、40%、48%が中央値 1 年の追跡で再び進行した。下垂体癌及び難治性下垂体腺腫の第一選択薬はテモゾロミドであるが、長期予後改善のためには新たな追加治療が必要と考えられた。

- 3) Sansur CA, et al. Pituitary carcinoma. *Semin Oncol*. 2010, 37, 591-593.

Hagen らは 3 例 (下垂体癌 1 例、難治性下垂体腺腫 2 例) に対してテモゾロミド 150~200 mg/m² (体表面積) を各 28 日サイクルで 5 日間投与した結果、3 例すべてに腫瘍縮小、ホルモン値の低下及び症状改善がみられ、治療終了 3 年後も腫瘍は制御されていることを報告した。Fadul らは下垂体癌 2 例に対して同様に治療し、少なくとも治療終了 1 年後も腫瘍が制御されていることを報告した。これらの症例報告はテモゾロミドが有望な薬物療法であることを示している。

- 4) Gueorguiev M, et al. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011, 7, 71-73.

テモゾロミドは忍容性があり難治性下垂体腺腫に対して効果的である。

- 5) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018, 178, G1-G24.

2006年に難治性下垂体腺腫4例に対するテモゾロミドの治療成績が初めて報告された。2010～2016年には、少なくとも3例以上のデータを含む11の臨床研究が相次いで報告されている。これらの報告を合わせると全部で106例の患者（うち下垂体癌34例）であり、腫瘍の縮小は47%で見られた。また、The European Society of Endocrinology (ESE)の公表されていない調査では156例の患者のうち、腫瘍の縮小は37%で認められている。前述の106例とESEの156例を合わせた262例中、CRは全体の5%である13例（下垂体癌5例、難治性下垂体腺腫8例）で認められた。比較試験で有効性が調べられたわけではないものの、自然退縮が認められることがないことを考慮し、ガイドラインではテモゾロミドの治療を推奨するに至った。

- 6) Farrell CJ, et al. Management of nonfunctioning recurrent pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019, 30, 473-482.

難治性下垂体腺腫に対して、現在、最も日常的に使用されており効果のある薬物療法はテモゾロミドである。

- 7) Raverot G, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021, 17(11), 671-684.

The European Society of Endocrinology ガイドラインではテモゾロミド単独投与又は腫瘍が急速に増大している場合には Stupp protocol に準じて放射線療法の同時併用を推奨している。

- 8) Luo M, et al. Clinical efficacy of temozolomide and its predictors in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2021, 12.

2020年12月までの文献検索で得られた全429例の患者を含む21の試験のメタ・アナリシスによると、テモゾロミドによる治療は奏効率41%であった。2年生存率は79%、4年生存率は61%であった。無増悪生存期間（PFS）中央値は20.18ヵ月、全生存期間（OS）中央値は40.24ヵ月であった。治療関連有害事象は19%の患者で認められた。

（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) The Pituitary (fourth edition). Atypical Pituitary Adenoma. Academic Press. 2017.

根拠論文 : Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. Turk Neurosurg. 2014, 24(6), 963-966.

2) WHO classification of Tumors of Endocrine Organs (fourth edition). Pituitary Carcinoma. World Health Organization. 2017.

根拠論文 : Lim S, et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. Lancet Oncol. 2006, 7, 518-520.

<日本における教科書等>

1) 西岡宏, 他. 間脳・下垂体腫瘍の治療 薬物治療 下垂体癌. 日本臨牀. 2011, 69(増刊号 2), 212-216.

- 最近は下垂体癌だけでなく、従来の治療に抵抗性の腫瘍に対しても、テモゾロミド治療が欧米では推奨されるようになってきている。残念ながら我が国では下垂体癌に対する保険適用は得られていない。
- テモゾロミド治療により壊死、出血、線維化、神経系への分化 (neuronal transformation) および核分裂像や MIB-1 増殖能の低下などの組織学的変化をきたす。
- テモゾロミドは副作用が比較的少なく、骨髄抑制、悪心嘔吐、便秘、倦怠感、脱毛などが一般的であるが、骨髄抑制は時に重篤 (grade 3/4) となる。リンパ球減少、血小板減少、好中球減少が多く、骨髄抑制が強い場合は間質性肺炎やニューモシスティス肺炎の合併に留意する必要がある。予防的抗菌剤 (バクタ、ST 合剤) が有効である。

2) 日本内分泌学会. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 診断と治療社. 2018.

- 下垂体癌の治療 : 近年、膠芽腫に対する第一選択薬であるテモゾロミド (アルキル化剤) の有効例が報告されている。一方で無効例も存在し、またテモゾロミドは下垂体癌に対する使用は保険適用外であるという問題もある。

3) 平田結喜緒, 他. 下垂体疾患診療マニュアル (改訂第 3 版) . 診断と治療社. 2021.

- APA (aggressive pituitary adenoma)、下垂体癌で有効性が示されている化学療法はテモゾロミド (TMZ) のみであるが、TMZ は悪性神経膠腫などに適応となっているアルキル化剤であり、下垂体腫瘍に対しては保険適用外である。
- TMZ は APA、下垂体癌に対して使用される場合も神経膠腫の標準プロトコル (stupp レジメン) で使用される事が多い。単剤として投与される場合、体表面積あたり 150~200 mg/m²/日を、28 日ごとに 5 日間連続投与する。カペシタビンとの併用療法 (CAPTEM) が下垂体腫瘍以外の神経内分泌腫瘍で報告され、下垂体腫瘍においても少数例での有効性が報告されている。

- 下垂体腫瘍のなかには、複数の手術、放射線治療、内科的治療を含む従来の治療に抵抗性を示し、治療に難渋する下垂体腺腫・癌がある。これらの難治性下垂体腫瘍の内科的治療としては、DNA アルキル化剤であるテモゾロミドの有効性が報告されている。テモゾロミドは、DNA 障害を介して、腫瘍細胞にアポトーシスを引き起こす。下垂体腫瘍においては、約 70%の症例において治療効果が認められるが、1年以上の無増悪生存率は約 50%である。

(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) European society of Endocrinology Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.

- 難治性下垂体腫瘍及び下垂体癌の第一選択化学療法としてテモゾロミド単剤療法の使用を推奨する。
- 3クール後の治療反応の初回評価を推奨する。放射線学的に進行が示された場合、テモゾロミド治療を中止する。
- 標準的な投与計画（28日ごとに5日間連続して150～200 mg/m²）の使用を推奨する。
- 腫瘍の増殖が急速で放射線療法が最大線量に達していない患者では、テモゾロミドと放射線療法（Stupp protocol）を組み合わせることを推奨する。
- 一次治療のテモゾロミドに反応した患者では、少なくとも6ヵ月以上の治療継続を推奨する。
- テモゾロミド治療で腫瘍が急速に進行した患者では、他の全身化学療法の使用による試験を提案する。
- テモゾロミド治療への反応後に再発した場合、テモゾロミドの2回目の投与を提案する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本内分泌学会. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）. 2018.

- 下垂体腫瘍の増殖性が強い一部にテモゾロミドが有効な例を認めるが、保険適用ではない。

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

本邦では悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対する開発は行われていない。

(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

- ##### 1) Hirohata T, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The National Cooperative study

by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary tumors. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism. 2013, 98, 1130-1136.

- ・ 試験の概要：テモゾロミド単剤又はテモゾロミドと放射線の併用療法（Stupp protocol）で治療された下垂体癌症例及び異型性下垂体腺腫症例に関する後方視的調査
- ・ 使用剤形・投与経路：記載なし
- ・ 例数：下垂体癌 10 例、異型性下垂体腺腫 3 例
- ・ 用法・用量：下垂体癌 9 例及び異型性下垂体腺腫 2 例に対しては、テモゾロミド単剤 150～200 mg/m²（体表面積）で 28 日間 1 クールとして 5 日間連日治療された。残りの下垂体癌 1 例に対しては、初発悪性神経膠腫に対する標準療法である Stupp protocol に準じて設定された用法・用量であるテモゾロミド 75mg/m²（体表面積）及び放射線との併用療法で 6 週間治療された。異型性下垂体腺腫 1 例に対しては、Stupp protocol に準じて設定された用法・用量でのテモゾロミド及び放射線との併用療法で治療したのちにテモゾロミド単剤で 20 ヶ月治療された。
- ・ 有効性評価：CR は 3 例、PR は 6 例、SD は 2 例、PD は 2 例であった。
- ・ 安全性評価：発現頻度の高い有害事象は、悪心、嘔吐及び便秘であった。血液毒性の発現頻度は 10%未満であった。下垂体癌の 1 例でテモゾロミド 2 クール投与後に汎血球減少症が発現したため投与量を 100 mg/m²に減量した。有害事象が原因で治療を中止した症例はいなかった。なお、死亡に至った有害事象、及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象に関する記載はなかった。

2) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. Neurosurgery. 2011, 68(6), E1761-E1767.

難治性下垂体腫腺腫を呈した 60 歳の女性に対してテモゾロミド 200 mg/m²（体表面積）を各 4 週サイクルで 5 日間投与、計 10 サイクルを投与し、ECOG PS の改善と著明な腫瘍の縮小が得られた。また、プロラクチンは 2355 ng/mL から 42.2 ng/mL まで低下した。

3) 本邦での製造販売後における悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの使用症例
 本邦での悪性神経膠腫の承認から 2024 年 10 月 31 日までに、製造販売後の自発報告、文献・学会報告及び使用成績調査において収集した悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミド（カプセル、点滴静注用）の使用症例は 18 例であった。以下に症例の一覧を示す。

表 1：本邦での製造販売後における悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの使用症例

No.	剤形	報告の種類	年齢	性別	原疾患	放射線療法の有無	有害事象名 (MedDRA PT)	重篤性	因果関係	転帰
1	カプセル	文献 (自発報告)	73 歳	女性	下垂体の良性腫瘍	なし (RT 歴あり)	適応外使用	-	-	-

2	カプセル	文献 (自発報告)	73歳	女性	下垂体の良性腫瘍	なし (RT歴あり)	適応外使用	-	-	-
3	カプセル	文献 (自発報告)	49歳	女性	下垂体腫瘍	なし (RT歴あり)	白質脳症	重篤	あり	不明
							適応外使用	-	-	-
4	カプセル	文献 (自発報告)	58歳	男性	下垂体腫瘍	なし (RT歴あり)	適応外使用	-	-	-
5	カプセル	文献 (自発報告)	56歳	女性	下垂体の良性腫瘍	なし	悪心	重篤でない	あり	不明
							適応外使用	-	-	-
6	カプセル	文献 (自発報告)	42歳	男性	下垂体癌	なし (RT歴あり)	適応外使用	-	-	-
7	カプセル	文献 (自発報告)	57歳	女性	プロラクチン産生性下垂体腫瘍	なし (RT歴あり)	適応外使用	-	-	-
8	カプセル	文献 (自発報告)	53歳	男性	プロラクチン産生性下垂体腫瘍	なし	適応外使用	-	-	-
9	カプセル	文献 (自発報告)	66歳	男性	下垂体の悪性腫瘍	なし	適応外使用	-	-	-
10	カプセル	文献 (自発報告)	52歳	女性	下垂体の悪性腫瘍	なし	適応外使用	-	-	-
11	カプセル	文献 (自発報告)	50歳代	男性	PRL・ACTH産生性下垂体癌	なし	悪心	重篤でない	あり	不明
							食欲減退	重篤でない	あり	不明
							適応外使用	-	-	-
12	カプセル	自発報告	58歳	男性	下垂体がん	なし	悪性新生物進行	重篤	なし	不明
							腫瘍出血	重篤	なし	死亡
							腫瘍出血	重篤	なし	未回復
13	カプセル	文献 (自発報告)	58歳	男性	下垂体癌	なし (RT歴あり)	適応外使用	-	-	-
14	カプセル	文献 (自発報告)	58歳	男性	下垂体癌	なし	適応外使用	-	-	-
15	カプセル	文献 (自発報告)	不明	不明	転移性下垂体神経内分泌腫瘍(MPT)	なし	適応外使用	-	-	-
16	カプセル	文献 (自発報告)	58歳	男性	下垂体癌	なし (RT歴あり)	適応外使用	-	-	-
17	カプセル	文献 (自発報告)	58歳	男性	非機能性下垂体癌	あり	骨髄抑制	重篤	あり	不明
							脱毛症	重篤でない	あり	不明
18	カプセル	文献 (自発報告)	60歳	女性	下垂体腫瘍	なし	下垂体の悪性腫瘍	重篤	あり	不明
							薬剤耐性	重篤でない	あり	不明

MedDRA バージョン : 27.0J

有害事象名の「適応外使用」、「薬剤耐性」については、データベースに入力のある通り記載した。

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

外国人における有効性のエビデンスについて悪性下垂体腺腫を対象としたテモゾロミド療法
法の症例報告及びメタ解析が複数行われ、腫瘍の縮小、奏効が報告されている。これらエ

ビデンスを基に欧州でのガイドラインでは、難治性下垂体腫瘍及び下垂体癌の第一選択化学療法としてテモゾロミド療法の使用が推奨されている。

日本人における有効性について極めて症例数が限られているが、悪性下垂体腺腫を対象としたテモゾロミド療法で有効例の報告がある。

以上を総合的に判断すると有効性の観点で、要望内容に係る悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対するテモゾロミド療法は医学薬学上公知と考える。

（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

外国人における安全性のエビデンスについて、悪性下垂体腺腫を対象としたテモゾロミド療法の症例報告では、発現した有害事象はいずれも軽度と報告されている。

日本人における安全性について、製造販売後の悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの使用症例において発現した重篤な因果関係を否定できない有害事象は、白質脳症、骨髄抑制及び下垂体の悪性腫瘍であった。

テモゾロミドはすでに悪性神経膠腫患者に対して多くの使用経験があり、要望内容に係る悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対するテモゾロミド療法は適切に管理することで忍容可能と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

悪性下垂体腺腫の推定対象患者数は年間 16～20 人程度*と極めて少なく、臨床試験の実施は困難な状況である。

悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミド療法は、国内外で腫瘍の縮小、奏効が得られ、安全性も管理可能と考えられている。また、欧州でのガイドラインでは、悪性下垂体腺腫の一次治療としてテモゾロミド療法が推奨されている。

悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミド療法の用法・用量は、本邦では既承認である悪性神経膠腫の用法・用量と同様である。

以上より、要望内容に係る悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫）に対するテモゾロミド療法の有効性及び安全性は医学薬学上公知と考えられ、また、臨床試験の実施が困難であることから、公知申請が妥当と考える。

*：下垂体腺腫の発生率は人口 10 万人あたり年間 2～3 人、このうち 0.1～0.2%程度が下垂体癌であることから（日本内分泌学会,2019）、下垂体癌は年間 4～5 人と推定した。難治性下垂体腺腫の患者数に関する詳細な統計データはないものの、下垂体癌 40 例に対して難治性下垂体腺腫 125 例が報告されていることから（McCormack,2018）、難治性下垂体腺腫は下垂体癌の約 3 倍程度と推測される。よって、下垂体癌と難治性下垂体腺腫を合わせて年間 16～20 人程度と推定した。

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

<効能又は効果>

- 下垂体癌
- 難治性下垂体腺腫

テモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用投与については、海外及び本邦の診療ガイドラインにおいて下垂体癌及び難治性下垂体腺腫例に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。本邦でもテモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用で下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に使用され有効性と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。

(2) 用法・用量について

<用法及び用量>

1. 放射線治療を併用する場合

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 75 mg/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。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 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。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m² に増量することができる。

2. 放射線治療を併用しない場合

通常、成人ではテモゾロミドとして1回 150 mg/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 200 mg/m² に増量することができる。

上記の用法・用量は、本邦において<悪性神経膠腫>で既承認となっている用法・用量と同様のレジメンとなっている。想定されるテモゾロミドの単独投与あるいはテモゾロミドと放射線療法の併用においても海外での前向き臨床試験及び国内の臨床使用状況で有効性と忍容性は確認されている。放射線治療を併用する場合の用法・用量は、初発の膠芽腫患者の場合に用いるテモゾロミドと放射線照射との併用療法である Stupp protocol に準じた設定となっている。

なお、点滴静注の用法・用量については、カプセル剤と同様になると考える。

<用法及び用量に関連する注意> (該当部分のみ抜粋、下線部追記)

【カプセル剤の場合】

<悪性神経膠腫、下垂体癌、難治性下垂体腺腫>

7.2 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用する場合

7.3 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与

開始時に放射線治療を併用しない場合

【注射剤の場合】

7.1 初発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用する場合

7.2 再発の悪性神経膠腫の場合、又は下垂体癌若しくは難治性下垂体腺腫に対し本剤投与開始時に放射線治療を併用しない場合

追加予定の用法・用量に増量規定があり用量調節基準を示す必要があること、及び欧州ガイドラインにおいて、要望効能・効果に対する用法・用量について膠芽腫患者に対する用法・用量と同様の設定としている旨が記載されていることから、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対しても悪性神経膠腫に対する「用法及び用量に関連する注意」と同様の注意喚起を設定する必要があると考えられるため、「7. 用法及び用量に関連する注意」について上記下線部に示した修正を行う。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

国内においては同一有効成分を有する製剤について、添付文書の比較を行ったが異なる記載はなかった。海外添付文書(米国、英国(欧州)、加国、豪州)の記載内容(注意喚起等)の異同については別表として添付した(添付資料1)。一重下線は、本邦の添付文書には記載がないが、海外添付文書に記載がある箇所を示している。今回の要望である適応症は海外において承認及び開発予定はなく(「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」参照)、各添付文書に当該記載はなかった。このため、本邦の添付文書との異同に基づき適応追加項目に関連して改訂する必要がある項目はないと考える。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

「8. 重要な基本的注意」に下記項目を追加する。

8.8 難治性下垂体腺腫に本剤を使用する際には、関連文献(「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」、国内外のガイドライン等の最新の情報等)を熟読すること。

現在、「難治性下垂体腺腫」に関する明確な定義はないが、複数回の手術、薬物療法及び放射線療法等の下垂体腺腫に対する標準治療に対して抵抗性で再発を繰り返す腫瘍のことを指すと考えられている。したがって、「難治性下垂体腺腫」の定義に関する注意喚起を「8. 重要な基本的注意」の8.8項として追加する。

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

悪性下垂体腺腫に対するテモゾロミドの臨床使用実態を踏まえ、現時点で追加すべき試験又は調査は必要ないと考える。

(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

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書. 2023.
- 2) 欧州添付文書. 2024.
- 3) 加国添付文書. 2022.
- 4) 豪州添付文書. 2024.
- 5) Bengtsson D, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015, 100(4), 1689-1698.
- 6) Farrell CJ, et al. Management of nonfunctioning recurrent pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2019, 30, 473-482.
- 7) Gueorguiev M, et al. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011, 7, 71-73.
- 8) Hirohata T, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The National Cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 2013, 98, 1130-1136.
- 9) Krpan AM, et al. A rapid biochemical and radiological response to the concomitant therapy with

- temozolomide and radiotherapy in an aggressive ACTH pituitary adenoma. *Case Reports Endocrinology*. 2017.
- 1 0) Lim S, et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol*. 2006, 7, 518-520.
 - 1 1) Losa M, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *Journal of Neurooncology*. 2016, 126, 519-525.
 - 1 2) Luo M, et al. Clinical efficacy of temozolomide and its predictors in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021, 12.
 - 1 3) Matsuoka CK, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. *Pituitary*. 2016, 19(4), 415-421.
 - 1 4) McCormack A, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 2018, 178(3), 265-276.
 - 1 5) Murakami M, et al. A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery*. 2011, 68(6), E1761-E1767.
 - 1 6) Raverot G, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010, 95(10), 4592-4599.
 - 1 7) Raverot G, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clinical Endocrinology*. 2012, 76, 769-775.
 - 1 8) Raverot G, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018, 178, G1-G24.
 - 1 9) Raverot G, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2021, 17(11), 671-684.
 - 2 0) Sansur CA, et al. Pituitary carcinoma. *Semin Oncol*. 2010, 37, 591-593.
 - 2 1) Zhong C, et al. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg*. 2014, 24(6), 963-966.
 - 2 2) 西岡宏, 他. 間脳・下垂体腫瘍の治療 薬物治療 下垂体癌. *日本臨牀*. 2011, 69(増刊号 2), 212-216.
 - 2 3) 日本内分泌学会. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 診断と治療社. 2018. (日本内分泌学会, 2018a)
 - 2 4) 日本内分泌学会. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂) . 2018. (日本内分泌学会, 2018b)

2 5) 日本内分泌学会. 下垂体癌. 日本内分泌学会ホームページ. 2019.

2 6) 平田結喜緒, 他. 下垂体疾患診療マニュアル (改訂第 3 版) . 診断と治療社. 2021.

要望番号	IV-158	要望者名	日本間脳下垂体腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	テモゾロミド	
	会社名	MSD 株式会社、日本化薬株式会社	
要望内容	効能・効果	悪性下垂体腺腫（下垂体癌と難治性下垂体腺腫*） *標準治療（外科手術、薬物治療、放射線治療）に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	
	用法・用量	<p>1. 放射線治療を併用する場合 放射線照射との併用にて、通常、テモゾロミドとして 1 回 75 mg/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。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 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。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m² に増量することができる。</p> <p>2. 放射線治療を併用しない場合 通常、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/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 200 mg/m² に増量することができる。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア] [特記事項] 悪性下垂体腺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。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> [ア] [特記事項] 欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドラインにおいて、下垂体癌及び難治性下垂体腺腫に対し、テモゾロミドの単独投与及びテモゾロミドと放射線療法の併用投与が推奨されている。また、本邦においては、悪性下垂体腺腫に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、既存の療法が国内にないと考えられる。したがって、「ア」に該当すると判断した。</p>		
備考			