

# 資料 4 - 6

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）  
ダカルバジン  
褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ダカルバジン	
	販売名：ダカルバジン注用 100	
	会社名：協和発酵キリン株式会社	
要望者名	褐色細胞腫を考える会、一般社団法人日本内分泌学会、個人	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）
	用法・用量	CVD治療（シクロホスファミド 750mg/m <sup>2</sup> と硫酸ビンクリスチン 1.4mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に静脈投与し、ダカルバジン 600mg/m <sup>2</sup> を 1 日目と 2 日目に静脈投与する。21 日間の休薬を含めて 1クールとする。）として、600mg/m <sup>2</sup> 体表面積静脈投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考	本要望内容は、褐色細胞腫及び傍神経節腫に対するシクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの併用投与（以下、「CVD レジメン」）であることから、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、要望番号Ⅱ-98、Ⅱ-116 及びⅡ-186 について併せて検討を行った。	

## 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

検討会議は、「褐色細胞腫及び傍神経節腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」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

欧米等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、並びに海外臨床研究成績等から、欧米等において治療選択肢の一つとして用いられていると考えられるが、対象がん腫に対して承認を有する薬剤が国内にない。したがって、検討会議は、「ア 既存の療法が国内にない」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 <sup>1)</sup>	
効能・効果	転移性の悪性黒色腫の治療に適用される。また、他の有効な薬剤と併用において、ホジキン病の二次治療としても適用される。
用法・用量	<p>悪性黒色腫</p> <p>推奨用量は1日2~4.5mg/kgの10日間投与である。投与は4週間隔で繰り返してもよい。他の推奨用量は1日250mg/m<sup>2</sup>の5日間静脈内投与である。投与は3週間毎に繰り返してもよい。</p> <p>ホジキン病</p> <p>ホジキン病の治療における推奨用量は、他の有効な薬剤との併用で1日150mg/m<sup>2</sup>の5日間投与である。治療は4週間毎に繰り返してもよい。その他の推奨用量は、他の有効な薬剤との併用で375mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与し、15日毎に繰り返す。</p> <p>ダカルバジン 200mg/バイアルは19.7mLの注射用水に溶解し、ダカルバジン 500mg/バイアルは49.25mLの注射用水に溶解する。溶解液は10mg/mLのダカルバジンを含有し、pH3.0~4.0である。計算により求めた投与量をシリンジにとり、投与する（静脈内投与のみ可能である）。溶解液は5%デキストロース注射液又は塩化ナトリウム注射液でさらに希釈して静脈内投与することも可能である。</p> <p>溶解後及び使用前のバイアル中の溶解液は、4℃で72時間まで、又は通常の室内環境（温度及び光）で8時間まで保管可能である。溶解液を5%デキストロース注射液又は塩化ナトリウム注射液でさらに希釈した場合には、溶解液は4℃で24時間まで、又は通常の室内環境で8時間まで保管可能である。</p> <p>抗悪性腫瘍剤の適切な取扱い及び廃棄の手順について考慮すべきである。抗悪性腫瘍剤の適切な取扱い及び廃棄の手順に関するガイドラインは複数公表されている。なお、それらのガイドラインにおいて推奨されている手順の全てが必要又は適切であるという一般的な合意は得られていない。</p>
承認年月（また	褐色細胞腫及び傍神経節腫の効能・効果については、承認されていない

<p>は米国における 開発の有無)</p>	<p>い〔開発を行っていない〕(2012年7月4日現在)。</p>
<p>備考</p>	
<p>2) 英国<sup>2)</sup></p>	
<p>効能・効果</p>	<p>転移性の悪性黒色腫患者の治療に適用される。 併用化学療法の一部としての適応は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 進行期のホジキン病</li> <li>• 進行期の成人軟部肉腫（中皮腫、カポジ肉腫を除く）</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p>ダカルバジンはそれぞれ、悪性腫瘍又は血液疾患に経験を有する医師のみが使用すること。</p> <p>ダカルバジンは露光によって反応する。耐光性のある注射用セットを用いる等、投与中も含め、溶解後の溶液は全て適切に遮光すること。局所疼痛及び組織損傷を引き起こす可能性があることから、投与時には組織への漏出を避けるように注意すること。漏出が起きた場合には、直ちに投与を中断し、残りは別の静脈から投与すること。投与レジメンは以下のとおり。詳細は最新の文献を参照のこと。</p> <p>悪性黒色腫</p> <p>1日 200~250mg/m<sup>2</sup>を5日間、3週間毎に単独で静脈内投与する。ポーラス投与の代わりに短時間点滴投与(15~30分以上)を行ってもよい。850mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与し、3週間毎に1回投与してもよい。</p> <p>ホジキン病</p> <p>1日 375mg/m<sup>2</sup>を15日毎にドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチンとの併用で静脈内投与する(ABVDレジメン)。</p> <p>成人軟部肉腫</p> <p>成人軟部肉腫に対しては1日 250mg/m<sup>2</sup>(1~5日目)を3週間毎にドキソルビシンとの併用で静脈内投与する(ADICレジメン)。</p> <p>ダカルバジン投与中は頻回に血球数検査、肝機能及び腎機能検査を行うこと。重篤な胃腸障害が高頻度にあらわれるので、制吐剤投与や対症療法を行うことが望ましい。</p> <p>重篤な胃腸障害、血液障害があらわれることがあるので、各サイクルの開始時にリスク・ベネフィットを極めて慎重に判断すること。</p> <p>投与期間</p> <p>投与期間は原疾患の種類及び病期、併用薬、ダカルバジンへの反応性及び副作用を考慮して個別に決定すること。進行期のホジキン病では通常 ABVD レジメンを6サイクル実施することが推奨される。転移性の悪性黒色腫、進行期の肉腫では効果及び忍容性に依りて個別に決定</p>

	<p>する。</p> <p>投与速度</p> <p>200mg/m<sup>2</sup>までは緩徐に静脈内投与してよい。これ以上（200～850mg/m<sup>2</sup>）の場合は15～30分以上で点滴静注すること。</p> <p>投与に先立ち、塩化ナトリウム注射液又は5%グルコース溶液5～10mLを用いて、静脈の開存性を検査することが推奨される。投与後にチューブ内に残存する薬剤を洗い流す場合は同一の溶液を用いること。</p> <p>注射用水で溶解後、塩化ナトリウム注射液又は5%グルコース溶液で希釈しない場合、ダカルバジン100mg及び200mg製剤は低浸透圧性となるので（約100mOsmol/kg）、数秒間のボラス投与ではなく緩徐に（例えば1分以上かけて）静脈内投与すること。</p> <p>注意を要する患者</p> <p>腎又は肝機能障害のある患者：</p> <p>軽度～中等度の腎又は肝機能障害のみを有する場合、通常ダカルバジンを減量する必要はない。腎障害と肝障害を併せて有する場合、ダカルバジンの排泄が遅延する。しかしながら、現時点で、減量に関する有効な提言はなされていない。</p> <p>高齢者：</p> <p>高齢者での使用経験は少なく、特別な指示は出されていない。</p> <p>小児</p> <p>小児での使用に関しては、十分なデータが集まっておらず、特別な提言はなされていない。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節腫の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月4日現在）。
備考	
3) 独国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	<p>転移性の悪性黒色腫の治療に適用される。</p> <p>併用化学療法の一部としての適応は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 進行性のホジキン病</li> <li>• 成人の進行性軟部肉腫（中皮腫及びカポジ肉腫を除く）</li> </ul>
用法・用量	<p>ダカルバジンは悪性腫瘍治療又は血液疾患治療に経験のある医師のみ使用することができる。</p> <p>ダカルバジンは露光によって反応する。耐光性のある注射用セットを用いる等、投与中も含め、溶解後の溶液は全て適切に遮光すること。</p>

	<p>局所疼痛、組織損傷の原因となるため、投与の際は血管周囲組織へ輸液が漏出しないように注意すること。</p> <p>血管外漏出が認められた場合は直ちに投与を中断し、注射液が残っていれば別の血管から投与すること。</p> <p>重度の悪心・嘔吐を避けるため、ダカルバジンの投与前は飲食をしてはならない。排泄物・吐瀉物の処理には細心の注意を払うこと。</p> <p>以下のような治療が可能である。詳細は最新の文献を参照すること。</p> <p><b>悪性黒色腫</b></p> <p>単剤療法の場合、ダカルバジンとして1日 200~250mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を3週間毎に5日間、静脈内投与する。急速静注の代替方法として、ダカルバジンを短時間投与 (15~30分以上) することも可能である。治療1日目、以後3週間毎に 850mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与することも可能である。</p> <p><b>ホジキン病</b></p> <p>ドキソルビシン、ブレオマイシン及びビンブラスチンとの併用化学療法において、ダカルバジンとして1日 375mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を15日毎に静脈投与する (ABVDレジメン)。</p> <p><b>軟部肉腫</b></p> <p>成人の軟部肉腫の場合、ドキソルビシンとの併用化学療法において、ダカルバジンとして1日 250mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を3週間毎に5日間、静脈内投与する (ADICレジメン)。</p> <p>ダカルバジン治療中は、血液像を頻回に検査し、肝機能及び腎機能のモニタリングを行うこと。重度の胃腸障害が高頻度に起こるので、制吐療法及び支持療法を考慮することが望ましい。</p> <p>重度の胃腸障害及び血液障害の恐れがあるため、ダカルバジンを投与する際は毎回治療上の有益性と危険性を特に慎重に評価すること。</p> <p><b>治療期間</b></p> <p>治療期間の判断は、原疾患の種類及び病期、投与した併用療法、ダカルバジンの有効性及び有害作用を医師が患者毎に考慮した上で判断する。</p> <p>進行性ホジキン病の場合、通常は ABVD レジメンを6サイクル実施することが推奨される。</p> <p>転移性悪性黒色腫及び進行性軟部肉腫の場合、治療期間は各患者における有効性及び忍容性に依存する。</p> <p><b>注射・注入速度</b></p> <p>200mg/m<sup>2</sup>までの場合、約1分間の低速静脈内注射として投与してよい。</p>
--	--

	<p>高用量の場合 (200~850mg/m<sup>2</sup>)、15~30 分以上かけて静脈内注射する。5~10mL 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射溶液を用いて、はじめに静脈の開存性を確認することが望ましい。投与後はこの溶液を注射チューブに通し、管内に残存する薬剤を洗い流すこと。</p> <p>注射用水で調製後、生理食塩液や 5%ブドウ糖注射溶液で希釈しない場合、低浸透圧性である (約 100mOsmol/kg)。そのため数秒での急速静注ではなく、例えば 1 分以上かけるなどして、静脈内注射すること。</p> <p>特殊患者</p> <p>肝機能又は腎機能不全を有する患者</p> <p>軽度から中等度の肝機能又は腎機能不全のみを有する場合、原則としてダカルバジンの減量は必要ない。肝機能不全及び腎機能不全の両方を有する場合、ダカルバジンの排泄が制限される。しかしながら、これらの患者に対する、用量の減量に関する検証された推奨事項は現在のところ存在しない。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者におけるダカルバジンの使用経験が少なく、本項における注意事項として記載すべきものはない。</p> <p>小児</p> <p>小児におけるダカルバジンの使用に関する推奨事項は、今後データが入手されるまで特になし。</p>
承認年月 (または独国における開発の有無)	褐色細胞腫及び傍神経節腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2012 年 7 月 4 日現在)。
備考	
4) 仏国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 悪性黒色腫</li> <li>• ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、成人軟部肉腫の併用化学療法</li> </ul>
用法・用量	<p>ダカルバジンは静脈内に投与すること、腫瘍の部位によっては動脈内に投与する。用量は単剤療法か併用療法かによって異なる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 単剤療法 : 1 日量 2.4~4.5mg/kg を 4~5 日間投与する (注意 : これ以上の用量についても試験が行われている)。</li> <li>• 多剤併用化学療法 : 標準治療の場合、通常 1 日量 250mg/m<sup>2</sup>を 5 日間静脈内に注入し、3~4 週間毎に繰り返す。</li> </ul> <p>用法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血管外漏出の場合は直ちに投与を中止する。</li> </ul>

承認年月（または仏国における開発の有無）	褐色細胞種の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月4日現在）
備考	
5) 加国 <sup>5)</sup>	
効能・効果	転移性の悪性黒色腫の緩和治療
用法・用量	<p>推奨用法・用量は、1日2～4.5mg/kgを10日間投与し、3週間毎に繰り返す。その他の推奨用量は1日200～250mg/m<sup>2</sup>の5日間静脈内投与である。ダカルバジンは低用量でも高用量の場合と同様の効果が得られる可能性が報告されている。</p> <p>注射用200mg及び600mgバイアルにそれぞれ注射用水19.7mL及び59.1mLを加えて溶解させる。10mg/mLダカルバジン溶液のpHは3.0～4.0である。溶液調整後、算出した用量をシリンジに採取し、静脈内にのみ投与する。注射用ダカルバジンは約1分で投与する。バイアルは使い切る。残りは廃棄すること。溶液は、室温では8時間まで安定である。</p> <p>必要に応じて、5%ブドウ糖注射液150～250mL又は0.9%塩化ナトリウム注射液を用いて希釈し、15～30分かけて静脈内に投与する。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節腫の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月4日現在）。
備考	
6) 豪州 <sup>6)</sup>	
効能・効果	<p>転移性の悪性黒色腫及び各種肉腫の化学療法。その他の癌に対しては無効又は確立された他の治療方法よりも効果が劣るとの報告がある。</p> <p>注意：ダカルバジンの使用は腫瘍科のある施設に限られる。</p>
用法・用量	<p>用量</p> <p>成人</p> <p>一般に使用されるレジメンは以下の2レジメンである。</p> <p>1. 1日4.5mg/kgの10日間投与。10日間投与を1サイクルとし、4週間毎に繰り返してもよい。</p> <p>注意：1日2mg/kgの10日間投与は4.5mg/kg投与時と同様の効果が得られたとの報告がある。</p> <p>2. 1日250mg/m<sup>2</sup>の5日間投与。5日間投与を1サイクルとし、3週間毎に繰り返してもよい。</p> <p>一般に効果は第2サイクル以降に認められるようである。ダカルバジ</p>

	<p>ンを投与した転移性の悪性黒色腫患者 1,427 例のうち、81 例 (5.7%) が完全寛解、208 例 (14.6%) が部分寛解に達し、奏効率は 20.3%であった。寛解持続期間 (完全寛解及び部分寛解の併合) は 5~100 週間であった。治験責任医師 3 人から得られた寛解持続期間の中央値は約 6 ヶ月であった。再発患者に対して、ダカルバジンの追加投与を行っても、効果はないと思われる。</p> <p>併用療法 化学療法薬を併用すると単剤投与時よりも効果が増強することが報告されている。これは、極めて高用量で毒性量の併用療法を用いた少数の症例を除き、転移性悪性黒色腫には該当しない。しかしながら、各種の軟部肉腫ではドキソルビシン又はビンクリスチンとの併用で奏効率が増加した。ダカルバジンを使用する医師は化学療法に関する最新の文献に精通すること。</p> <p>用法 投与経路は静脈内投与のみである。 200mg バイアルに注射用水 19.7mL を加えて溶解する。 この溶液は低張で、ダカルバジン 10mg/mL を含有し、pH3~4 である。静脈内投与は約 1 分以上かけて行う。投与中に薬剤が周辺組織に漏れると、組織損傷や激しい痛みを引き起こすことがある。</p> <p>小児 小児に対して、異なる用量の必要性、代謝及び反応性の異同に関する情報は提出されていない。</p> <p>高齢者 小児と同じ。 肝機能障害のある患者 ダカルバジンは一部肝臓で代謝されるので、肝機能障害のある患者では用量の変更が必要な場合がある。 腎機能障害のある患者 ダカルバジンは尿細管分泌により 50%が未変化体として尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者では用量の変更が必要な場合がある。</p>
承認年月 (または豪州における開発の有無)	褐色細胞腫及び傍神経節腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2012 年 7 月 4 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	<p>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012<sup>7)</sup></p> <p>② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment<sup>8)</sup></p> <p>③ The North American Neuroendocrine Tumor Society : Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors : Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer Pancreas 2010: 39; 775-83.<sup>9)</sup></p>
<p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>① 遠隔転移を伴う褐色細胞腫</p> <p>② 転移性の褐色細胞腫</p> <p>③ 進行性の褐色細胞腫及び傍神経節腫</p>
<p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>①及び③シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>とビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>を1日目に静脈内投与し、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>を1日目と2日目に静脈内投与。これらを21日ごと to 実施する。<sup>10)</sup></p> <p>②シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>とビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>を1日目に静脈内投与し、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>を1日目と2日目に静脈内投与。これらを21~28日ごと to 実施する。<sup>10), 11)</sup></p>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. <i>Ann Intern Med.</i> 1988 Aug 15; 109: 267-73.<sup>10)</sup></li> <li>• Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, Pacak K, Fojo T. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. <i>Cancer.</i> 2008 Oct 15; 113: 2020-8.<sup>11)</sup></li> </ul>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	該当なし
<p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
3) 独国	
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	
4) 仏国	
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	
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

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Averbuch SD *et al.* Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988 ; 109: 267-73.<sup>10)</sup>

1983年8月から1985年12月までに1施設にて登録された転移を有する悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者計14例を対象として、CVDレジメンの有効性及び安全性が非対照試験にて検討された。

CVDレジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1, 2) を21日毎に投与することとされた。なお、血液毒性が認められた場合は、次サイクルの投与の延期(1週間)又は減量が行われ、著しい血液毒性又は神経毒性が認められない場合は、血液毒性所見が認められるまで、シクロホスファミド及びダカルバジンを1サイクル毎に10%ずつ増量する方針とした。また、CVDレジメン施行前に、フェノキシベンザミンを投与し、さらに多くの場合はβ受容体遮断薬であるプロプラノロール又はアテノロールも併用し、血圧を正常範囲内に維持した。

観察期間の中央値は 28 カ月（範囲：6～40 カ月）であり、有効性について、完全奏効（以下、「CR」）は 2 例、部分奏効（以下、「PR」）は 6 例に認められ、奏効（CR+PR）率は 57%（8/14 例）であり、奏効期間の中央値は 21 カ月（範囲：7～34 カ月）であった。また、24 時間尿中カテコラミン、メタネフリン、バニルマンデル酸値に基づく評価（以下、「生化学的評価」）において、生化学的 CR（当該検査値が正常範囲内となった場合と定義）は 3 例、生化学的 PR（当該検査値が 50%以上減少した場合と定義）は 8 例に認められ、生化学的有効（CR+PR）率は 79%（11/14 例）であった。

安全性について、血液学的毒性については、白血球数 1,000/ $\mu$ L 未満は 3 例、血小板数 50,000/ $\mu$ L 未満は 4 例に認められ、そのうち 1 例は血小板減少による軽度の出血が認められた。神経毒性及び消化管毒性については、3 例では用量制限毒性となったものの、他の 11 例ではいずれも軽度であった。また、好中球減少を伴わない発熱及び肺浸潤が 1 例、腫瘍崩壊症候群が 1 例で認められた。

CVD レジメンに関連した一時的な低血圧が 1 サイクルの 3～5 日目に 4 例認められたが、補液の増量や降圧薬の減量により正常化した。また、一時的な高血圧が 1 例に認められたが、高血圧クライゼには至らなかった。

2) Huang H *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008 ; 113: 2020-8.<sup>11)</sup>

1983 年 8 月から 1995 年 12 月までに 1 施設にて登録された転移を有する悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者計 18 例を対象として、CVD レジメンの有効性及び安全性が検討された。なお、当該公表文献において、Averbuch SD *et al.*により報告された 14 例の治療成績に、追加登録された 4 例を含めた併合結果が報告された。

CVDレジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1、2）を 21～28 日毎に投与することとされた。

有効性について、CRは 2/18 例（11%）、PRは 8/18 例（44%）に認められ、奏効（CR+PR）期間の中央値は 20 カ月であった。観察期間（中央値：22 年）において、死亡 16 例、生存 1 例、調査不能例 1 例であり、治療開始からの生存期間の中央値は 3.3 年であった。また、治療開始 3 カ月後からの生存期間の中央値は奏効（CR+PR）例では 3.8 年、非奏効例では 1.8 年であった。なお、生化学的評価における有効率（CR+PR）は 72%（13/18 例、内訳：CR 3 例、PR 10 例）であった<sup>注)</sup>。

安全性について、主な毒性は、骨髄抑制、末梢神経障害及び消化管毒性であった。最初の 3 サイクルでそれぞれ投与開始 3～5 日目に低血圧が 4 例認められ、このうち、心臓ショック時に低血圧が認められた症例が 1 例あった。

注) 生化学的評価における CR 及び PR の定義は Averbuch SD *et al.*の報告と同じ。

<国内における臨床試験等>

国内では、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対してCVDレジメンが用いられた症例報告等が複数確認された。このうち、CVDレジメンの用法・用量の詳細が確認できた報告は21報であった<sup>12)-32)</sup>。これらの報告において、CVDレジメンは概ねシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1、2) を21~28日毎であった。これらの報告において、腫瘍縮小、カテコラミン等の低下や症状の改善が認められたこと、主な有害事象として消化管障害、神経障害、骨髄抑制が発現したことが記載されている。

上記の報告のうち、レトロスペクティブな症例検討の概略について、以下に示す。

1) Nomura K *et al.* Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2850-6.<sup>29)</sup>

1985年から2006年の間に単一施設で悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫と診断された計32例を対象として、生存期間に関する検討が行われた。

CVDレジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1、2) を21~28日毎に投与であった。

観察期間は0.5~39.7年であり、32例における転移診断時からの75%及び50%生存期間 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は、それぞれ3.5年 [95%CI : 1.4年, 5.8年] 及び7.6年 [95%CI : 4.3年, 15.3年] であった。原発巣非切除例 (6例) 及び原発巣切除後に腸管出血により死亡した患者 (1例) を除いた25例のうち、CVDレジメン施行例16例と非施行例9例について、転移診断時からの生存期間を検討したところ、CVDレジメン施行例に比べて非施行例において生存率が高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。なお、CVDレジメンが施行された19例においてCRは認められなかったが、尿中メタネフリンの低下等が認められた。

安全性について、CVDレジメンを施行した2例において、悪心、嘔吐及び全身倦怠感を含む重篤な副作用により投与が中止された。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Adjallé R *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 687-96.<sup>33)</sup>

全身性の抗悪性腫瘍剤による治療は転移を有する褐色細胞腫に対して重要な役割を担う。単独又は併用投与が複数実施され、治療成功例も報告されてきた。転移を有する褐色細胞腫に対する最適な全身治療は大規模の無作為化試験による評価がなされていない

ため、十分には確立されていない。最も有効な化学療法レジメンは、Keiser *et al.*が 1985 年に報告した CVD レジメンである。

手術と同様に CVD レジメンは高血圧クリーゼを引き起こす可能性があるため、化学療法開始前から、カテコラミン合成阻害薬である  $\alpha$ -methyl-*p*-tyrosine の併用が推奨される。

公表文献の情報より、転移を有する褐色細胞腫に対して有意に全生存期間を延長させるようなエビデンスは認められなかったが、CVD レジメンは症状の改善や部分奏効（症例報告では完全奏効）を示していること、稀ではあるが切除可能となるような腫瘍縮小が得られた報告もあったことから、化学療法は症状緩和や腫瘍進行を改善させる可能性が示唆されている。

2) Chrisoulidou A *et al.* The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-related cancer* 2007; 14: 569-585.<sup>34)</sup>

化学療法は、手術不能又は広範な残存疾患が存在する場合に考慮してもよい。短期間ではあるものの、50%以上の症例で部分寛解及び一時的な症状改善が得られたレジメンとして、1988 年に公表された CVD レジメンの治療成績が紹介されている。

3) 成瀬光荣 他 褐色細胞腫の薬物治療 最新医学 2010; 65: 1936-41.<sup>35)</sup>

悪性褐色細胞腫に対する化学療法として、Averbuch *et al.*の報告を引用した上で CVD レジメンの詳細については、以下の内容が記載されている。なお、Averbuch *et al.*の報告以降に、シスプラチンとフルオロウラシルの併用等の複数の化学療法レジメンが少数例で報告されているが確実な有効性は示されていない旨の記載もある。

適応と前処置：副作用を考慮し、全身状態が良好で、白血球減少、血小板減少、腎機能障害、肝機能障害の合併がない症例を対象とする。CVD レジメンの効果で腫瘍が崩壊し、カテコラミンクリーゼを併発する症例はまれであるが、数例の報告があるため、事前に十分な  $\alpha$ 、 $\beta$  受容体遮断薬を投与する。

投与方法：シクロホスファミド ( $750\text{mg}/\text{m}^2$ ) を 1 日目、ビンクリスチン ( $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ ) を 1 日目、ダカルバジン ( $600\text{mg}/\text{m}^2$ ) を 1 日目と 2 日目に投与、21 日間隔で反復する。シクロホスファミドとダカルバジンの投与量は骨髄抑制が生じるまで毎回 10%ずつ増量し、血液所見や神経学的副作用が出現した場合は施行間隔を 1 週間ずつ延長するか投与量を減量する。

副作用：一過性の骨髄抑制、肝機能障害、高熱、血管痛、嘔気、嘔吐、脱毛等を認めるが、通常、重篤な副作用の発現は稀である。

効果：筆者らが CVD レジメンを施行した悪性褐色細胞腫患者 15 例のうち、長期経過を観察し得た 9 例について検討した結果、最大腫瘍が 50%以上の縮小を示した症例は 33%に認められた。多くの症例報告における効果の持続は 1~2 年間であったが、長期的効果

は不明である。

### (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>

De Vita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer Principles & Practice of Oncology 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins<sup>36)</sup>

褐色細胞腫に対する唯一の根治治療は手術であるとした上で、化学療法については、以下の内容が記載されている。

悪性褐色細胞腫の治療として、複数の化学療法レジメンが研究されてきたが、小規模な臨床研究であり、標準的な細胞毒性のレジメンの確立は困難であった。シクロホスファミド等のアルキル化剤は多くの施設で使用されてきており、1985年に Keiser *et al.*により報告された、CVD レジメンは最も有効であるとされている。最近の研究では、完全奏効率は0~33%で、部分奏効率は0~57%と報告されている。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編<sup>37)</sup>

褐色細胞腫に対する治療の第一選択は手術療法による。遠隔転移に対して薬物療法や<sup>131</sup>I-MIBGの大量投与が試みられているが、後者は保険適応外である。薬物療法としてはCVDレジメンが試みられ、一定の効果が示されているが完全寛解には至らず、有効な5年生存率は得られていない。治療中の組織壊死により血中へ大量のカテコラミンが放出される結果として、著明な高血圧を呈することがあり、 $\alpha$ 受容体遮断薬を用いた適切な血圧コントロールが必要である。

### (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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology for Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012<sup>7)</sup>

遠隔転移を有する褐色細胞腫又は傍神経節腫の治療選択肢の1つとして、全身化学療法(例:ダカルバジン、シクロホスファミド及びビンクリスチン)が記載されている(Category2A)。

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment<sup>8)</sup>

転移を有する褐色細胞腫に対する標準的な治療選択肢として、手術、及び緩和的治療が挙げられている。緩和的治療と位置付けられた化学療法として、CVD レジメンに関して、以下の内容が記載された上で、治療成績が紹介されている。過剰なカテコラミン分

泌に伴う症状がよく認められるが、フェノキシベンザミンが有効で、必要に応じて、metyrosine を併用してもよい旨、記載されている。

転移を有する褐色細胞腫患者において、延命効果を示した化学療法はないものの、化学療法は、症状緩和を目的として実施してもよい。最も確立されている化学療法レジメンは、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの併用投与である。

なお、他の化学療法レジメンが少数例で用いられたが、全般的に良好な結果は示されなかった。

3) The North American Neuroendocrine Tumor Society :Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors : Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer Pancreas. 2010: 39; 775-83.<sup>9)</sup>

進行性の褐色細胞腫及び傍神経節腫の管理として、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの併用投与による化学療法により、50%以上の患者で腫瘍縮小や症状軽減が得られる。化学療法は<sup>123</sup>I-MIBGによる検査陰性例や進展が早い腫瘍に対して、推奨される。

<日本におけるガイドライン等>

褐色細胞腫診療指針 2012<sup>38)</sup>

化学療法の適応については、外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫（転移性、再発性）のうち、全身状態が良好な症例であること、重篤な白血球減少、血小板減少、腎機能障害、肝機能障害の合併例は通常対象外とすることが記載されている。

化学療法の種類については、CVD レジメン以外の化学療法は極めて報告が少なく有効性、安全性は未確立であると記載した上で、CVD レジメンについて、以下の内容が記載されている。

- シクロホスファミド (750mg/m<sup>2</sup>) と、ビンクリスチン (1.4mg/m<sup>2</sup>) を 1 日目に、ダカルバジン (600mg/m<sup>2</sup>) を 1 日目と 2 日目に投与する。これを 3~4 週間間隔で反復投与する。シクロホスファミドとダカルバジンの投与量は骨髄抑制が生じるまで毎回 10% ずつ増量し、血液所見や神経学的副作用が出現した場合は施行間隔を 1 週ずつ延長するか投与量を減量する。
- 副作用の対策として、CVD レジメンによる腫瘍崩壊でクリーゼを併発する症例の報告があるため、事前に十分な量の α、β 受容体遮断薬を投与する。
- 腫瘍縮小、カテコラミン産生減少が認められるが、効果持続は 1~2 年間であり悪性褐色細胞腫の根治的治療ではないこと、長期予後、生存率への影響は未確立であることが記載されている。

## 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

国内開発なし

(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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、症例報告等において、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対して、概ねシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1、2）を 21～28 日毎で用いられている臨床使用実態が報告されている。

また、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの製造販売業者の見解によると、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対して、CVD レジメン施行時の国内自発報告は 3 例 6 件収集されており、報告された副作用としては、間質性肺疾患、知覚過敏、白血球減少症、血小板減少症、血管炎及び皮膚潰瘍各 1 件であった。

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

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、CVDレジメンの有効性を検討した海外臨床研究成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) Averbuch SD *et al.*の報告<sup>10</sup>)では、シクロホスファミド750mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ビンクリスチン1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1、2）を 21日毎の投与によりCR 2例、PR 6例が認められ、奏効率（CR+PR）は57%（8/14例）であった。
- 2) Huang H *et al.*の報告<sup>11</sup>)では、Averbuch SD *et al.*の報告<sup>10</sup>)と同一のCVDレジメンによりCR 2例、PR 8例が認められた（注：18例中14例はAverbuch SD *et al.*の報告と同一症例）。また、観察期間（中央値：22年間）において、死亡16例、生存1例、調査不能例1例であり、治療開始からの生存期間の中央値は3.3年間であった。

以上より、海外においてはCVDレジメンの有効性として、腫瘍縮小及び症状改善が示唆されていると考える。

また、当該研究成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫に対する緩和的治療の選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦においても、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対して、CVDレジメンとして、概ねシクロホスファミド750mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ビンクリスチン1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1、2）を21～28日毎を用いた症例報告等の治療成績において、CVDレジメンによる腫瘍縮小及び症状改善が報告されている。

検討会議は、以下のとおり考える。

本邦において平成20年度の1年間に医療機関を受診した悪性褐色細胞腫患者数は、アンケート調査の結果、320例との報告がなされており<sup>39)</sup>、国内外の教科書等でCVDレジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫は極めて希少な疾患であること、並びに本邦においては悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の適応を有する薬剤がないことも考慮すると、以上の海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態及び国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対して、CVDレジメン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

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、CVDレジメンの安全性を検討した海外臨床研究成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) Averbuch SD *et al.*の報告<sup>10)</sup>では、シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1）、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与（day1、2）を 21 日毎の投与により、血液学的毒性として、白血球数 1,000/μL未満は 3 例、血小板数 50,000/μL未満は 4 例に認められ、そのうち 1 例は血小板減少による軽度の出血が認められた。神経毒性及び消化管毒性については、3 例では用量制限毒性となったものの、他の 11 例ではいずれも軽度であった。また、好中球減少を伴わない発熱及び肺浸潤、腫瘍崩壊症候群が各 1 例で認められた。CVDレジメンに関連した一時的な低血圧が 1 サイクルの 3～5 日目に 4 例認められたが、補液の増量や降圧薬の減量により正常化した。また、一時的な高血圧が 1 例に認められたが、高血圧クリーゼには至らなかった。
- 2) Huang H *et al.*の報告<sup>11)</sup>では、Averbuch SD *et al.*の報告<sup>10)</sup>と同一のCVDレジメンにより一般的に認められた毒性は、骨髄抑制、末梢神経障害及び消化管毒性であった。最初の3サイクルでそれぞれ投与開始3～5日目に低血圧が4例認められ、このうち、心臓ショック時に低血圧が認められた症例が1例あった。

以上より、海外においては、悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対する CVD レジメン施行により発現した有害事象については、血圧変動を除いて、CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

血圧変動については、褐色細胞腫及び傍神経節腫自体により発現が認められる症状であるが、CVD レジメン施行後にも血圧変動が認められており、注意を要する事象と考える。

本邦におけるCVDレジメンの臨床使用実態では、概ねシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1, 2) を 21~28 日毎で用いられ、公表文献においては主な有害事象として消化管障害、神経障害、骨髄抑制の発現が報告されており、製造販売後の自発報告においては、間質性肺疾患、知覚過敏、白血球減少症、血小板減少症、血管炎及び皮膚潰瘍の発現が確認されているが、いずれの事象もCVDレジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書にて既に注意喚起されている事象であった。

なお、海外臨床研究では、シクロホスファミド及びダカルバジンの増量が規定されていたが、Huang H *et al.*の報告<sup>11)</sup>によると、実際に用いられた各薬剤の用量は、計画時の用量に比べて約 75~94%であったことが記載されているのみであり、増量例の有無やその詳細は不明であった。また、本邦においては、1 サイクル 10%ずつ、130%まで増量した症例が 1 例でのみ確認されたが、当該症例において有害事象はなかった<sup>20)</sup>。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンを用いた海外臨床研究成績や国内の臨床使用実態において発現した有害事象は、血圧変動を除いて、いずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、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いと考える。

血圧変動については、褐色細胞腫及び傍神経節腫自体により発現が認められる症状であるが、CVD レジメン施行後に、一過性の血圧変動や腫瘍縮小に伴う高血圧クリーゼが発現したとの報告もあり、国内の教科書及び診療ガイドラインでは CVD レジメン施行前に  $\alpha$  受容体遮断薬等の投与が推奨されていることから、当該内容については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う必要があると考える。

以上の内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師が連携し、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンとして、シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1, 2) を 21~28 日毎の用法・用量

は管理可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書等で CVD レジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫は極めて希少な疾患であること、並びに本邦においては悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の適応を有する薬剤がないことも考慮すると、海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態及び国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対して、CVD レジメンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「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）。

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンを用いた海外臨床研究成績や国内の臨床使用実態において発現した有害事象は、血圧変動を除いて、いずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、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いと考える。ただし、CVD レジメン施行後に、一過性の血圧変動や腫瘍縮小に伴う高血圧クリーゼの発現も報告されており、国内の教科書及び診療ガイドラインでは CVD レジメン施行前の  $\alpha$  受容体遮断薬等の投与が推奨されていることから、当該内容については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

以上の内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師が連携し、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンとして、シクロホスファミド  $750\text{mg}/\text{m}^2$  静注投与 (day1)、ビンクリスチン  $1.4\text{mg}/\text{m}^2$  静注投与 (day1)、ダカルバジン  $600\text{mg}/\text{m}^2$  静注投与 (day1, 2) を 21～28 日毎の用法・用量は管理可能と考える（「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）。

以上より、検討会議は、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する緩和的治療の選択肢の一つとして、シクロホスファミド  $750\text{mg}/\text{m}^2$  静注投与 (day1)、ビンクリスチン  $1.4\text{mg}/\text{m}^2$  静注投与 (day1)、ダカルバジン  $600\text{mg}/\text{m}^2$  静注投与 (day1, 2) を 21～28 日毎に投与する用法・用量の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## 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当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】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

褐色細胞腫

【設定の妥当性について】

海外臨床研究成績、国内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等の記載内容を踏まえ、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する本薬を含むCVD レジメンの有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (3) 用法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、当該疾患患者を投与対象として設定することが妥当と考える。

効能・効果の表記については、以下のとおりと考える。

2004年に発行されたWHOの内分泌腫瘍の疾患分類では、副腎に発生した腫瘍を褐色細胞腫、副腎外のクロマフィン組織に発生した腫瘍を傍神経節腫と定義している。しかしながら、従前は発現部位に関わらず、クロマフィン組織に発生した腫瘍も褐色細胞腫と表記しており、現時点においても国内外の臨床実態においては、カテコラミンを過剰産生する病態や治療が同様であるため、厳密に二つの疾患名が使い分けられていないと考えられること、並びにα受容体遮断薬等の現行の効能・効果が「褐色細胞腫による高血圧症」等と表記されていることを踏まえ、検討会議は、現時点においては、効能・効果を「褐色細胞腫」と表記することが妥当と判断した。

なお、CVD レジメンの推奨対象は手術不能な転移例ではあるものの、転移を有さない場合は、良性腫瘍であり、α受容体遮断薬等による対症療法や手術を実施することが国内外の教科書等の記載内容より一般的であることから、当該内容を効能・効果として表記しないことで差し支えないと判断した。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが妥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】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、通常、成人にはダカルバジンとして1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法実施後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法実施前にα遮断薬等を投与するこ

と。

【設定の妥当性について】

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫を対象とした海外臨床研究成績において、CVDレジメンとして、シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1、2) を 21～28 日毎に投与され、有用性が示唆されている。また、当該成績に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の緩和的治療の選択肢の一つとされている。

国内の臨床使用実態においては、海外臨床研究と同様の用法・用量で用いられ、腫瘍縮小や症状緩和等の有効性が報告されている。また、発現した有害事象はいずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、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、管理可能であったと考える。

CVDレジメン施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、CVDレジメン施行前の $\alpha$ 受容体遮断薬等の投与等の十分な対応が必要と考えるものの、当該内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、CVDレジメンとして、シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m<sup>2</sup>静注投与 (day1、2) を 21～28 日毎の用法・用量は管理可能であり、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、当該用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると判断可能と考える(「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)。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項にCVDレジメン施行前の $\alpha$ 受容体遮断薬等の投与に関する注意喚起を行うとともに、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、海外臨床研究では、シクロホスファミド及びダカルバジンの増量が規定されていたものの、実際に用いられた各薬剤の用量は、計画時の用量に比べて約 75～94%であったことが記載されているのみであり、増量例の有無やその詳細は不明であった。また、本邦の臨床使用実態において、増量が確認された症例は 1 例のみであったことも踏まえると、増量に関する詳細な情報は極めて限られていることから、現時点において、用法・用量には、増量は設定しないことが妥当と判断した。

また、治療継続期間に関しては、腫瘍縮小及び症状改善等が認められた症例では、投与を繰り返し実施されているが、治療継続期間を明確に規定した臨床研究はなく、本邦における症例報告の治療継続期間は様々であったことから、用法・用量には、投与期間は設定しない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

国内外の教科書等で CVD レジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫は極めて希少な疾患であることを踏まえると、海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する CVD レジメンの有効性が示唆されていると考える。また、安全性について、高血圧クリーゼを含む血圧変動に対しては、十分な対応が必要と考えるものの、その他の海外臨床研究等で認められた有害事象については、既承認の適応と比較して大きな差異はなく、CVD レジメンは管理可能と考える。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
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012
- 8) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment. Date of last modified, 11 May 2012.
- 9) The North American Neuroendocrine Tumor Society : Consensus Guideline for the

- Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors : Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer Pancreas 2010: 39; 775-83.
- 10) Averbuch SD *et al.* Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988;109:267-73.
  - 11) Huang H *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer.* 2008 ;113:2020-8.
  - 12) Noshiro T *et al.* Two cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine in a combined chemotherapy. *Endocr J* 1996 ;43:279-84.
  - 13) 山門実 他 Cyclophosphamide,vincristine,dacarbazine による化学療法と  $\alpha$ -methyltyrosine の併用療法が著効を呈した悪性褐色細胞腫の 1 例. *ホルモンと臨床* 1992; 40: 164-7.
  - 14) Sasaki M *et al.* A case of Sipple's syndrome with malignant pheochromocytoma treated with  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzyl guanidine and a combined chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Endocr J* 1994 ;41: 155-60.
  - 15) 浮村理 他  $^{131}\text{I}$ -MIBG放射線療法とCVD(cyclophosphamide,vincristine,dacarubazine)化学療法を行った悪性褐色細胞腫の 1 例. *日本泌尿器科学会雑誌* 1994; 85: 811-4.
  - 16) 水野治 他 Cyclophosphamide,vincristine,dacarbazine による化学療法を行った悪性褐色細胞腫の一例と本邦報告例の文献的考察. *日本内分泌学会雑誌* 1994; 70: 1039-46.
  - 17) 南貴子 他 全身 metastasis に、CVD 化学療法が、効果を示した悪性褐色細胞腫の 1 例. *日本内科学会雑誌* 1996; 85: 2078-80.
  - 18) Arai A *et al.* Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases. *Intern Med* 1998;37:940-4.
  - 19) Takahashi K *et al.* Malignant pheochromocytoma with multiple hepatic metastases treated by chemotherapy and transcatheter arterial embolization. *Intern Med* 1999; 38(4): 349-54.
  - 20) 鈴木基文 他 CVD 化学療法が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. *癌と化学療法* 2000; 27: 921-4.
  - 21) 前澤卓也 他 低用量CVD 化学療法が tumor dormancy therapy として有効であった副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例. *日本泌尿器科学会雑誌* 2001; 92: 593-6.
  - 22) 波多野孝史 他 初回化学療法として CVD 療法が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. *日本化学療法学会雑誌* 2001; 49: 496-9.
  - 23) 向井雅俊 他 集学的治療が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. *泌尿器科紀要* 2003; 49: 583-5.
  - 24) 直居靖人 他 Cyclophosphamide,Vincristine,Dacarbazine の 3 剤併用療法が有効であった悪性褐色細胞腫の 1 例. *癌と化学療法* 2003; 30: 145-9.

- 25) 梅野淳嗣 他 再発を繰り返す悪性褐色細胞腫に CVD 化学療法を施行した 1 例. 内科 2003; 92: 596-9.
- 26) 田口晴子 他 化学療法が無効で、内照射治療により腫瘍抑制が得られた悪性褐色細胞腫の 1 例. ホルモンと臨床 2004; 52: 123-7.
- 27) 植村元秀 他 肺転移にて発見された副腎外褐色細胞腫の 1 例. 泌尿器科紀要 2004; 50: 29-32.
- 28) 永田仁夫 他 CVD (シクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン) 療法に  $\alpha$  メチルチロシンを併用した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本泌尿器科学会雑誌 2010; 101: 615-8.
- 29) Nomura K *et al.* Survival of Patients with Metastatic malignant Pheochromocytoma and Efficacy of Combined Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine Chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2850-6.
- 30) 竹澤健太郎 他 CVD 療法および放射線治療が奏効した Malignant Paraganglioma の 1 例 泌尿紀要 2009; 55 : 691-694.
- 31) Kimura S *et al.* Combination Chemotherapy for Malignant Paraganglioma. Internal medicine 1997; 36 : 35-39.
- 32) 宮城淳 他 化学療法が著効を示した悪性褐色細胞腫の 1 例 沖縄県医師会報 1993; 288: 19-23.
- 33) Adjallé R *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2009; 41:687-96.
- 34) Chrisoulidou A *et al.* The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocrine-related cancer 2007; 14: 569-585.
- 35) 成瀬光荣 他 褐色細胞腫の薬物治療 最新医学 2010;65:1936-41.
- 36) De Vita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer Principles & Practice of Oncology 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins
- 37) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会編
- 38) 褐色細胞腫診療指針 2012
- 39) 成瀬光荣 他 平成 21 年度 厚生労働科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業 「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」 研究班 総括・分担報告書