

資料 4 - 5

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）
ビンクリスチン硫酸塩
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：ビンクリスチン硫酸塩	
	販売名：オンコビン注射用 1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
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 ² と硫酸ビンクリスチン 1.4mg/m ² を1日目に静脈投与し、ダカルバジン 600mg/m ² 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、1.4mg/m ² 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 ¹⁾	
効能・効果	<p>急性白血病を適応とする。</p> <p>ホジキン病、非ホジキン悪性リンパ腫（リンパ球性、混合細胞型、組織球性、未分化型、結節性、びまん性）、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、およびウィルムス腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における有用性も示されている。</p>
用法・用量	<p>ビンクリスチンは静脈内にもみ投与すること。</p> <p>神経毒性は投与量に関連すると考えられる。過量投与によって極めて重篤又は致命的な転帰に至る可能性があるため、の投与量算出及び投与に際しては十分に注意すること。</p> <p>薬剤調剤に関する特別な情報：規定の容器を用いずに調剤する場合、必ず「注射時までカバーを外さないこと。静脈内注射にのみ使用すること - 他の経路から投与すると致命的転帰に至る」と記載されている添付の外袋の中に容器を入れること。ビンクリスチンが含まれているシリンジには、「静脈内注射にのみ使用すること-他の経路から投与すると致命的転帰に至る」と記載された添付の付属ステッカーを必ず貼付すること。</p> <p>濃度は 1mg/mL である。バイアルから投与量を吸引する前に、バイアル中にさらに溶解液を添加しないこと。乾燥した精密シリンジ内に吸引し、投与量を正確に確認する。バイアルを完全に空にするためバイアル内に液体を添加しないこと。</p> <p>注意：ビンクリスチンの投与前に、静注用注射針又はカテーテルが適切に留置されていることが極めて重要である。静脈内投与中にビンクリスチンが周囲の組織内に漏出すると、重度の刺激が生じることがある。血管外漏出が生じた場合、直ちに投与を中止し、未投与の残量を別の血管内に投与すること。ヒアルロニダーゼの局所注射及び漏出部位の適度な加温は薬液の分散に有効であり、不快感及び蜂巣炎に至る</p>

	<p>危険性を軽減すると考えられている。</p> <p>ビンクリスチンは未使用の自然落下式静注用注射針又はカテーテルを用いて投与する。投与中に漏出又は腫脹が生じないように注意すること。</p> <p>ビンクリスチンは血管内、又は静脈内点滴ルートのチューブ内のいずれかに直接注入できる。ビンクリスチンの注入は1分以内に終了させること。</p> <p>ビンクリスチンは週1回静脈内投与する。</p> <p>ビンクリスチンは、通常、小児には1.5～2mg/m²を投与する。体重10kg以下の小児には、開始用量を0.05mg/kgとし、週1回投与する。成人には、通常、1.4mg/m²を投与する。血清直接ビリルビン値が3mg/100mLを超える患者には、投与量の50%の減量が推奨される。</p> <p>ビンクリスチンは、肝臓を含む照射野への放射線治療を受けている患者には投与しないこと。ビンクリスチンをL-アスパラギナーゼと併用投与する際には、毒性を最小限に抑えるため、L-アスパラギナーゼ投与の12～24時間前にビンクリスチンを投与すること。ビンクリスチンの投与前にL-アスパラギナーゼを投与すると、ビンクリスチンの肝クリアランスが低下することがある。</p> <p>薬物相互作用：pHを3.5～5.5の範囲外に上下させる溶液で希釈を行わないこと。通常の生理食塩水又はグルコース溶液以外と混合しないこと。</p> <p>非経口製剤は、目視検査の可能な溶液及び容器であれば、投与前に粒子及び変色の有無を調べること。</p> <p>取扱い及び廃棄：適切な取扱い及び廃棄の手順を考慮すべきである。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（または米国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・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5月7日現在）。
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>以下の疾患の治療において、単剤投与又はその他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する。</p> <p>1.白血病（急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄</p>

	<p>性白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)</p> <p>2.悪性リンパ腫 (ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫を含む)</p> <p>3.多発性骨髄腫</p> <p>4.固形腫瘍 (乳癌、気管支原性小細胞肺癌、頭頸部癌及び軟部肉腫)</p> <p>5.小児固形腫瘍 (ユーイング肉腫、胎児性横紋筋肉腫、神経芽細胞種、ウィルムス腫瘍、網膜芽腫及び髄芽腫)</p> <p>6.特発性血小板減少性紫斑病(ITP)。脾摘出術および副腎皮質ステロイドによる短期治療に抵抗性を示す真性の ITP 患者ではビンクリスチンが奏効する可能性があるが、ビンクリスチンはこの疾患の一次治療としては推奨されない。一部の患者では、ビンクリスチンを推奨用量で週 1 回 3~4 週間投与することにより永続的寛解が得られた。3~6 回投与後に無効の場合は、さらに投与を継続しても有用性が認められる可能性は低い。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>ビンクリスチンは静脈内注射にのみ使用すること。ビンクリスチンの使用経験を十分に有する者のみが実施すること。</p> <p>他の経路から投与すると致命的転帰に至る。</p> <p>週 1 回静脈内注射により投与する。正確な投与量は体重に基づき決定する。</p> <p>過量投与によって極めて重篤又は致命的な転帰に至る可能性があるため、投与量算出および投与に際しては、十分に注意すること。治療的ベネフィットの得られる投与量よりも高用量を投与しないこと。一般に、各回の投与量は 2mg を超えないこと。各回の投与前および投与後に白血球数を計測すること。</p> <p>自然落下式静脈内輸液ルートのチューブ又は側管に注入するか、直接静脈内に 1 分間かけて注入する。安全性上の理由から、流速の速い輸液ルートの側管内に注入する場合は、輸液側からの逆方向の圧力によってプランジャーがシリンジ本体から押し出されるのを避けるため、投与中は確実にプランジャーを加圧し続けること。血管外漏出から局所潰瘍が生じることがあるため、これを避けるよう注意すること。</p> <p>次の投与レジメンが用いられている：</p> <p>成人：通常、週 1 回静脈内投与する。推奨用量は 1.4~1.5mg/m²であり、1 週あたりの最大投与量は 2mg である。</p> <p>小児：推奨用量は 1.4~2mg/m²の週 1 回投与であり、1 週あたりの最大投与量は 2mg である。体重 10kg以下の小児では、0.05mg/kgを開始用</p>

	<p>量とし、これを週 1 回投与する。</p> <p>高齢者：成人における通常用量が適切である。</p> <p>肝機能障害：ビンクリスチンは肝臓で代謝され、胆汁中に排泄されるため、閉塞性黄疸又はその他の肝機能障害を有する患者には、投与量の減量が推奨される。胆汁排泄を低下させる肝疾患を有する患者では、副作用が重症化することがある。血清直接ビリルビン値が 3mg/100mL (51µmol/L)を超える患者には、投与量の 50%の減量が推奨される。</p> <p>注意：静脈内投与中にビンクリスチンが周囲の組織中に漏出すると、重度の刺激が生じることがある。注射を直ちに中止し、未投与の残量を別の血管内に投与すること。ヒアルロニダーゼの局所注射及び漏出部位の適度な加温により薬液の分散が促進され、不快感及び蜂巣炎に至る危険性が軽減すると考えられている。</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細胞腫の効能・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5月7日現在）。
備考	
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	<p>急性リンパ性白血病、ホジキンリンパ種や非ホジキンリンパ腫を含む悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、(転移性)乳癌や小細胞肺癌、ユーイング肉腫、胎児型横紋筋肉腫、原始神経外胚葉性腫瘍(結合織形成髓芽腫や神経芽腫)、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫等を含む固形癌、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 等の際の単剤療法又は多剤併用療法。</p> <p>脾摘出術や短期副腎皮質ホルモン療法が無効な ITP 患者は、場合によってはビンクリスチンに反応することがある (一次治療としては勧められない)。1 週間あたりの推奨量を 3~4 週間にわたり投与を続けることにより、持続寛解が認められる患者もまれに存在する。3~6 週間投与を続けても反応が認められない場合は、これ以上投与を続けても有益になるとは考えられない。</p>
用法・用量	<p>成人：1.4mg/m² (最高 2mg) を 1 週間に 1 回。</p> <p>小児：1.5~2mg/m²を 1 週間に 1 回。体重 10kg以下の小児：0.05mg/kg を 1 週間に 1 回。</p> <p>肝機能低下患者又は直接ビリルビンが 3mg/100mL を上回る患者では、</p>

	<p>用量を半減させる。</p> <p>閉塞性黄疸や他の肝機能障害の場合には、用量を減量する。</p> <p>その他の注意の詳細については、医療関係者向け情報や一般用添付文書を参照すること。</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	<p>褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・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5月7日現在）。</p>
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	<p>単剤化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性リンパ芽球性白血病（コルチコステロイドと併用） ・一般的治療法が無効な特発性血小板減少性紫斑病 <p>ビンクリスチンは第一選択薬として使用してはならず、3～6週間後に効果が得られなければ、その後の投与継続は無用である。</p> <p>多剤化学療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性リンパ芽球性白血病 ・ホジキン病 ・非ホジキンリンパ腫 ・肺癌 ・乳癌 ・子宮頸癌 ・骨髄腫 ・横紋筋肉腫 ・神経芽腫 ・腎芽細胞腫 ・小児の胎児性腫瘍 ・ユーイング肉腫 ・骨肉腫
用法・用量	<p>用量：</p> <p>注射量の計算及び投与は極めて慎重に行うことが望ましい。単剤療法では投与は週1回行う。他の抗腫瘍剤との併用療法の場合、注射頻度はプロトコールに応じるが、主に月1回である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児：通常量は1～2mg/m²体表面積である。 <p>体重10kg以下の場合、初期量は0.05mg/kgの週1回投与である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人：通常量は1.4mg/m²体表面積である。 <p>肝細胞不全又は抱合型ビリルビンが基準値の10倍以上の高値である</p>

	<p>場合、ビンクリスチンの用量は 50%に減量する。</p> <p>用法：</p> <p>ビンクリスチンは静脈内経路のみで使用する。</p> <p>ビンクリスチンは 50～100mL 袋内で希釈し、急速静脈内注入により 5～10 分で投与し、血管外漏出が起こっていないことを確認する。（この再調製は投与経路の間違いを避けることを目的としている）。</p> <p>ビンクリスチンの投与は、経験を有する者が行わなければならない。</p> <p>注意：注射開始前に針を正しく静脈に挿入することが極めて重要である。血管外漏出の場合、蜂巣炎が発現することがあり、壊死に至ることもある。血管外漏出が起これば直ちに注射を中止し、血管外に溢出した注射液をできる限り吸引し、残りは他の静脈から注射する。</p> <p>ヒアルロニダーゼ 250IU/mL の局所注射（病変周辺皮下に 1mL）及び穏やかな加温により、注射液の拡散が促進され、蜂巣炎のリスクが軽減される。</p> <p>取扱方法：</p> <p>細胞毒性の注射液調製は、環境保護及び取り扱い者の安全が保証される条件で使用医薬品の知識を有する熟練した専門家が実施しなければならない。この注射液調製には専用調製室が必要である。この調製室では喫煙及び飲食は禁止である。取り扱い者は、取り扱いに適した全機材、特に長手袋付き作業着、防護マスク、キャップ、防護眼鏡、無菌使い捨て手袋、作業場保護区域、廃棄物用容器及び袋を準備しなければならない。排泄物及び吐瀉物は注意深く取り扱わなければならない。妊婦には細胞毒性について警告し、取り扱わせてはならない。破損容器は同じ取り扱い方法で処理し、汚染廃棄物とみなさなければならない。</p> <p>汚染廃棄物の廃棄は、専用容器に入れて焼却によって行う。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・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5月7日現在）。
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>ビンクリスチン（LCR、leurocristine、VCR）は以下を適応とする。</p> <p>急性リンパ球性白血病、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、ユーイング肉腫、ホジキン病、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、</p>

	<p>骨肉腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、軟部肉腫、ウィルムス腫瘍及び治療抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病の治療。</p> <p>カナダ保健省 (Health Canada) の承認を受けていないその他の適応は、急性骨髄性白血病、自己免疫性溶血性貧血、脳腫瘍、肝芽腫、絨毛癌、慢性白血病、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、褐色細胞腫、網膜芽腫、妊娠性絨毛性腫瘍、精巣癌、血栓性血小板減少性紫斑病及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症の治療である。</p> <p>ビンクリスチンは単剤で有効性を示すが、通常は、治療対象がんの種類に応じて、他の抗悪性腫瘍剤と併用する。</p> <p>小児患者：ビンクリスチンは白血病、多発性骨髄腫、急性リンパ球性白血病、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫及び横紋筋肉腫などの多様ながんに対する化学療法レジメンの一部として使用される。</p>				
<p>用法・用量</p>	<p>ビンクリスチン及びその他の化学療法剤の用法・用量、投与方法、投与順序に関しては、個別のプロトコルを参照のこと。疾患、反応性及び併用療法に応じて、多数の投与スケジュールが存在する。治療指数は低く、各患者の反応性は異なる。投与方法は患者の必要性に応じて慎重に調節すること。</p> <p>推奨用量および用量調節：</p> <p>成人患者における用量：通常、成人には、$1.4\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）を週1回投与する。一部のレジメンでは、神経毒性を抑制するために、単回投与の総投与量を2mgまでに制限している。しかし、現行の治療プロトコルでは、本剤の投与量に上限を設けていないことが多い。3mgを超える単回投与量又は週1回以上の頻度での投与は疑問視される。</p> <p>小児患者に対する用量：体重10kgを超える小児では、通常、$1\sim 2\text{mg}/\text{m}^2$を週1回投与する。乳児では、体重に基づき投与量を算出する。体重10kg未満の小児では、通常、$0.03\sim 0.05\text{mg}/\text{kg}$を週1回投与する。</p> <p>腎機能障害：腎機能障害患者に対する投与量の調節は必要ない。</p> <p>透析中の用量：ビンクリスチンは血液透析によって顕著に除去されない。透析液中には少量しか移行しない。</p> <p>肝機能障害：表2を参照すること。肝機能障害が認められる場合、投与量を次の通りに調節する。</p> <p>表2：ビンクリスチン 肝不全患者に対する投与量の調節</p> <table border="1" data-bbox="432 1899 1347 2000"> <thead> <tr> <th>ビリルビン値 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)</th> <th>通常用量に対する%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25～50</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>	ビリルビン値 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	通常用量に対する%	25～50	50%
ビリルビン値 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	通常用量に対する%				
25～50	50%				

	>50	25%										
<p>神経毒性：表 3 を参照すること。</p> <p>表 3：ビンクリスチン 神経毒性が生じた場合の投与量の調節</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症状</th> <th>通常用量に対する%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>反射消失のみ</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>ボタンをかける、字を書くなどの動作に異常がみられる</td> <td>67%</td> </tr> <tr> <td>中等度の運動神経障害</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>重度の運動神経障害</td> <td>投与しないこと</td> </tr> </tbody> </table> <p>用法：ビンクリスチンの投与経験を十分に有する者によって、静脈内にのみ投与すること。自然落下式輸液(5%ブドウ糖液又は生理食塩水)ラインの側管内に注入し、1分以上かけて注射する。静脈内に直接注射する場合は、投与後に生理食塩水によるフラッシュを行う。あるいは、50mL ミニバッグ(5%ブドウ糖溶液又は生理食塩水)に混注する場合は、15分以上かけて投与すること。</p> <p>ビンクリスチンは発疱剤であるため、皮下又は筋肉内には注射しないこと。髄腔内投与は絶対禁忌である。ビンクリスチンを充填したシリンジには、「警告：静脈内投与にのみ使用すること。注射時までこのカバーを外さないこと。髄腔内投与すると致命的転帰に至る」と記載されたラベルを貼付すること。誤って髄腔内投与した患者の処置には救急治療を要する。有効な解毒薬は報告されていない。</p>			症状	通常用量に対する%	反射消失のみ	100%	ボタンをかける、字を書くなどの動作に異常がみられる	67%	中等度の運動神経障害	50%	重度の運動神経障害	投与しないこと
症状	通常用量に対する%											
反射消失のみ	100%											
ボタンをかける、字を書くなどの動作に異常がみられる	67%											
中等度の運動神経障害	50%											
重度の運動神経障害	投与しないこと											
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細胞腫の効能・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5月7日現在）。											
備考												
6) 豪州 ⁶⁾												
効能・効果	<p>急性白血病の治療薬として、通常は多剤併用化学療法の一部として用いる。また、ホジキン病、非ホジキン悪性リンパ腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨原性肉腫、菌状息肉腫、ユーイング肉腫、子宮頸癌、乳癌、悪性黒色腫、肺燕麦細胞癌及び小児婦人科腫瘍に対する併用療法の一部として用いられている。</p> <p>ビンクリスチンは、標準治療に抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病にも有効な可能性があるが、この疾患の一次治療としては推奨されない。</p>											

<p>用法・用量</p>	<p>ビンクリスチンは静脈内注射にのみ使用し、通常は週1回投与する。筋肉内、皮下又は髄腔内に投与しないこと。ビンクリスチンを髄腔内に投与すると、通常は致命的転帰に至る。調剤時には、ビンクリスチンを充填したシリンジ及びバイアルに「静脈内注射にのみ使用すること、他の経路で投与すると致命的転帰に至る」と記載されたラベルを貼付すること。</p> <p>0.9%塩化ナトリウム溶液又は5%ブドウ糖溶液の自然落下式静脈内輸液ルートチューブ又は側管内に注入するか、直接静脈内に約1分以上かけて注入する。血管外漏出を起こさないよう注意すること。ビンクリスチンは、pHを3.5～5.5の範囲外に上下させる溶液で希釈しないこと。ビンクリスチンは0.9%塩化ナトリウム溶液又は5%ブドウ糖溶液以外の溶液に混和しないこと。</p> <p>ビンクリスチンの注射前には、必ず注射針の位置を確認すること。腫脹又はその他の注射部位漏出の形跡が認められた場合には、注射/注入を中止し、残量を別の部位に投与すること。直ちに局所療法（ヒアルロニダーゼ、局所加温）を行い、不快感および蜂巣炎に至るリスクの軽減に努めること。</p> <p>ビンクリスチンは多様な投与スケジュールで投与され、また多くの薬剤と併用される。治療用量と毒性用量間の幅が狭いこと及び反応性に差があることから、投与量は常に各患者にあわせて慎重に調節すること。</p> <p>小児：通常、$1.5\sim 2.0\text{mg/m}^2$（体表面積）を投与すること。体重10kg未満又は体表面積が1m^2未満の小児には、0.05mg/kgを週1回投与する。</p> <p>成人：通常、$0.4\sim 1.4\text{mg/m}^2$（体表面積）を投与する。</p> <p>投与量の調節を要する状態：胆管閉塞、既存の神経障害、肝機能障害又は黄疸、高齢者。</p> <p>血清直接ビリルビン値が$3\text{mg}/100\text{mL}$を超えた場合には、投与量を50%に減量すること。</p> <p>L-アスパラギナーゼと併用する際には、毒性を最小限に抑えるため、L-アスパラギナーゼ投与の12～24時間前に投与すること。ビンクリスチン投与前にL-アスパラギナーゼを投与すると、ビンクリスチン硫酸塩の肝クリアランスが低下することがある。</p>
--------------	---

	<p>取扱い上の注意：ビンクリスチンの調製は、他の抗悪性腫瘍剤と同様、研修を受けた者が実施すること。調製は指定された場所で行うこと（細胞毒性物質取扱い用のラミナーフローキャビネットが望ましい）。ビンクリスチンの取扱い時には、保護衣、マスク、グローブ及び適切な保護眼鏡を着用すること。ビンクリスチンが皮膚又は粘膜に誤って接触した場合には、接触部位を石鹼及び水で直ちに十分に洗浄すること。妊娠中は、ビンクリスチンを含む細胞毒性薬剤を取り扱わないことが推奨される。ルアーロックフィッティングシリンジの使用が推奨される。圧力を下げて、薬液がエアロゾルとして飛散する可能性を最小限にするため、径の太い針の使用が推奨される。エアロゾルの発生は、調製時に通気針を使用することでも抑制できる可能性がある。</p> <p>ビンクリスチンの調製に用いた器具又は体内排泄物が付着する物質は、ポリエチレン製の袋に入れて二重に密封し、1,100℃で焼却処分する。ビンクリスチンを投与した患者の尿および糞便を扱う際には、投与後それぞれ4～7日間は保護衣を着用すること。</p> <p>こぼれた薬液の処分：薬液がこぼれた場合は汚染領域への接触を制限する。グローブ（ラテックスゴム製）を2重に装着し、レスピレーターマスク、保護衣及び安全メガネを装着する。吸収タオル又は顆粒状吸着剤などの適切な材料で覆って、こぼれた薬液の拡散を防ぐ。こぼれた薬液を5%水酸化ナトリウム溶液で処理しても良い。吸収／吸着させた材料及び薬液が付着したその他の残屑を回収し、水漏れ防止構造のプラスチック製容器内に入れて、適切にラベル表示すること。細胞毒性廃棄物は危険物質又は毒性物質とみなし、「細胞毒性廃棄物、1,100℃で焼却すること」と明確に表示すること。廃棄物は1,100℃で1秒間以上焼却する。汚染領域は大量の水で清掃する。</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細胞腫の効能・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5月7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 Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012 ⁷⁾

	<p>② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment⁸⁾</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; 775-83.⁹⁾</p>
<p>効能・効果 (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 (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/m²とビンクリスチン 1.4mg/m²を1日目に静脈内投与し、ダカルバジン 600mg/m²を1日目と2日目に静脈内投与。これらを21日ごとに実施する。¹⁰⁾</p> <p>②シクロホスファミド 750mg/m²とビンクリスチン 1.4mg/m²を1日目に静脈内投与し、ダカルバジン 600mg/m²を1日目と2日目に静脈内投与。これらを21~28日ごとに実施する。^{10)、11)}</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. Ann Intern Med. 1988 Aug 15; 109: 267-73.¹⁰⁾ • 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. Cancer. 2008 Oct 15; 113: 2020-8.¹¹⁾
<p>備考</p>	
<p>2) 英国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>該当なし</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
<p>備考</p>	

3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
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・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
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・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
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・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
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: 267-73.¹⁰⁾

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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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/ μ L 未満は 3 例、血小板数 50,000/ μ 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: 2020-8.¹¹⁾

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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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^{注)}。

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^{12)~32)}。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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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: 2850-6.²⁹⁾

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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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: 687-96.³³⁾

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 α -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: 569-585.³⁴⁾

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) 成瀬光栄 他 褐色細胞腫の薬物治療 最新医学 2010; 65: 1936-41.³⁵⁾

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 α 、 β 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 & Wilkins³⁶⁾

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³⁷⁾

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¹³¹I-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、 α 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. 2012⁷⁾

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 Treatment⁸⁾

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; 775-83.⁹⁾

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¹²³I-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 2012³⁸⁾

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/m²) と、ビンクリスチン (1.4mg/m²) を 1 日目に、ダカルバジン (600mg/m²) 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/m²静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m²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¹⁰⁾では、シクロホスファミド750mg/m²静注投与（day1）、ビンクリスチン1.4mg/m²静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m²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¹¹⁾では、Averbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾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/m²静注投与（day1）、ビンクリスチン1.4mg/m²静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m²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³⁹⁾、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¹⁰⁾では、シクロホスファミド 750mg/m²静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与（day1）、ダカルバジン 600mg/m²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¹¹⁾では、Averbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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¹¹⁾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²⁰⁾。

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 α 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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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 α 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と考えことから、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】（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、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回1.4mg/m²（体表面積）を静脈内投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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 α 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/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²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 α 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。

ビンクリスチンについては、副作用を避けるために 1 回量 2mg を超えないことが既承認の用法・用量に設定されており、CVD レジメンを施行した症例においても 1 回量 2mg を超えてビンクリスチンを投与された症例の情報は限られることから、当該内容を用法・用量に設定する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 α -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}I -metaiodobenzyl guanidine and a combined chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Endocr J* 1994 ;41: 155-60.
 - 15) 浮村理 他 ^{131}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 α 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) 成瀬光栄 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) 成瀬光栄 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