

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-98.2 (社団法人 日本内分泌学会)
	成分名 (一般名)	シクロホスファミド水和物
	販売名	注射用エンドキサン 100 mg 注射用エンドキサン 500 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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、750mg/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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) ただし、公知申請による開発のみ。	
「医療上	1. 適応疾病の重篤性	

の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

褐色細胞腫は、平成 21 年度 厚生労働省科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業の調査研究に取り上げられており、平成 23 年度「がん対策に向けた提案書 ～みんなで作るがん政策～」では、希少がんとして褐色細胞腫が紹介されている。その 90%が良性で、腫瘍を外科的に摘除することで治癒可能であるが、10%は悪性であり、治療法が確立されておらず 1 年未満から数年の経過で増悪し死に至る疾患である。本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査した結果、本疾患が再発・転移を繰り返すことにより、手術不適用となった場合、腫瘍産生カテコールアミンによる循環器系障害を呈すること、骨転移が進行すると運動障害が発生することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」と位置づけた。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

1) 日本人における褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）の病型、患者数（国内外の異同）について

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による全国疫学調査では、全国 23,761 診療科に 2008 年 4 月から 2009 年 3 月までに受診した患者数をアンケート調査した結果、良性褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）の推計患者数が 2920 人、そのうち悪性が 320 人（11%）と報告された。発病頻度と悪性割合は、外国人（欧米）における集計と同様である。原発臓器を副腎髄質とする褐色細胞腫と原発臓器を傍神経節とする傍神経節細

	<p>胞腫は、カテコールアミン産生腫瘍として同じ病型を示す。</p> <p>2) 国内で現在承認されている褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）治療薬について 当該疾患の医薬品としては、フェオ MIBG (I-131MIBG)、ミオ MIBG (I-123MIBG)、レギチーン注射液、カルデナリンの 4 種類が承認されている。前者 2 種類は画像診断薬で、後者 2 種類は診断または術前・術中の高血圧治療に承認されている。これらは、何れも腫瘍を治療するものではない。</p> <p>3) 現在国内で承認されている褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）治療薬の問題点 当該疾患の検査薬としてフェオ MIBG (I-131MIBG)、ミオ MIBG (I-123MIBG)、またカテコールアミン作用阻害薬としてレギチーン注射薬、カルデナリンがあるが、何れも腫瘍縮小効果やカテコールアミン産生抑制効果はない。</p> <p>4) 要望医薬品シクロホスファミドについて 要望医薬品シクロホスファミドは、アルキル化剤である。肝臓で代謝されて活性化されるナイトロジェンマスタード誘導体のプロドラッグであり、DNA の合成を阻害する。シクロホスファミドは、欧米において標準的治療に位置付けられているものと考えられ、褐色細胞腫を対象として海外でも CVD 治療として用いられている。要望医薬品シクロホスファミドは、外国人において薬剤の効果が示されており、副作用があるものの、重大な副作用のリスクが少ないことが特徴であると考えられている。褐色細胞腫で手術不適応な症例には、シクロホスファミドを含む CVD 治療が有用である可能性があり、国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品シクロホスファミドは、医療上の有用性の判断基準「ア 既存の療法が国内にない」及び「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	要望内容に関する承認はなし。
		効能・効果	-
		用法・用量	-
		備考	Cyclophosphamide for Injection, USP ¹⁾ (Baxter 社)
	英国	販売名 (企業名)	Cyclophosphamide Injection 500 mg ²⁾ /Cyclophosphamide Injection 1 g ³⁾ (Baxter 社)
		効能・効果	<u>シクロホスファミドは、成人及び小児の悪性疾患治療用の細胞毒性を持つ薬剤である。単剤では、広汎な悪性疾患の客観的な寛解が得られる。また、他の細胞毒性を持つ薬剤との併用や放射線療法や手術との併用でも頻繁に使用される。</u>
		用法・用量	<u>投与量、投与経路及び投与間隔は、適応症、併用化学療法のスケジュール、患者の健康状態や臓器の状態、臨床検査の結果 (特に血球数) により決定する。多くの適応症で用いられる用法・用量は以下のとおり。治療は明確な回復や改善が認められるまで継続する。なお、白血球減少症の程度が認容できない場合は中断する。</u> 通常用量：80～300 mg/m ² を毎日単回静脈内投与、又は分割して経口投与する。 あるいは 300～600 mg/m ² を週 1 回静脈内投与する。 高用量：600～1500 mg/m ² を単回静脈内投与又は短時間の点滴で 10～20 日間隔で投与する。
備考		褐色細胞腫に対する適応は記載されていないが、広汎な悪性疾患に対する治療が適応とされている。	
独国	販売名 (企業名)	要望内容に関する承認はなし。	

		効能・効果	-
		用法・用量	-
		備考	Endoxan® 100 mg/200 mg/500 mg/1 g ⁴⁾ (Baxter社)
仏国		販売名（企業名）	ENDXAN 500 mg ⁵⁾ /1000 mg ⁶⁾ (Baxter社)
		効能・効果	<u>本剤は細胞毒性剤であり、特定の細胞の増殖に対する治療を適応症としている。また、免疫システムの逸脱に起因する一部の疾患に使用される。</u>
		用法・用量	<u>用量は、臨床的状态と全血球算定を考慮し、患者個々に応じて厳密に決める。</u>
		備考	褐色細胞腫に対する適応は記載されていないが、特定の細胞の増殖に対する治療が適応とされている。
加国		販売名（企業名）	PROCYTOX (200 mg/500 mg/1000 mg/2000 mg Powder for Injection) ⁷⁾ (Baxter社)
		効能・効果	<p>A. 頻繁に反応する脊髄増殖性及びリンパ増殖性疾患</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性リンパ腫 <ol style="list-style-type: none"> a) ホジキン病 [Cotswold stages II & III (重度の縦隔疾患) and IIIA1,2 - IV E] または非ホジキンリンパ腫 (Working Formulation. Low Grade A,B,C; Intermediate Grade D,E,F,G; High Grade H,I,J) b) 濾胞性リンパ腫 (B, C, D) c) リンパ球性リンパ腫 (A,B,E; mixed histiocytic, C,F) d) びまん性組織球性リンパ腫 (G, H) e) リンパ芽球性リンパ腫 (I) f) バーキットリンパ腫 (J) 2. 多発性骨髄腫 (Myeloma stages II, IIIA, IIIB) 3. 白血病 <ol style="list-style-type: none"> a) 慢性リンパ球性白血病 (Rai Stages II, III, IV) (Binet Stages B, C) b) 慢性骨髄性白血病 (急性転化には無効 Ineffective in acute blastic crises) c) 急性骨髄性白血病 (M0-M7、別名：急性

			<p>非リンパ性白血病とも呼ばれる)、急性骨髄単球性白血病</p> <p>d) 小児の急性リンパ芽球性 (幹細胞) 白血病 (寛解中のシクロホスファミド投与は、寛解継続期間を延長させる効果あり)</p> <p>4. 菌状息肉腫 (進行性)(Stages III, IVA, IVB)</p> <p><u>B. 頻繁に反応する固形悪性腫瘍</u></p> <p><u>1. 神経芽細胞腫 (播腫性, Stage IV)</u></p> <p><u>2. 乳癌 (Stage II-IV)</u></p> <p><u>3. 網膜芽細胞腫 (St.Jude Stages II-IV)</u></p> <p><u>C. 肺の悪性新生物</u></p>
	用法・用量		<p>(当該疾病に対する用法・用量の抜粋)</p> <p>頻繁に反応する固形悪性腫瘍</p> <p>神経芽細胞腫 (播腫性, Stages III, IV & IV.S)</p> <p>手術や放射線療法の有無に関らず、小児の播種性神経芽細胞腫に対する併用化学療法 (骨髄破壊的療法を含む) としてビンクリスチン、ドキソルビシン、シスプラチン、メルファラン、ビンデシン、エトポシド、テニポシドや同種又は自家骨髄救助と共に使用、又は骨髄移植の調整目的としても用いられる。</p> <p><u>CVD 療法 (シクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン) は、転移性疾患を伴う小児患者の 80% で反応性を示したとして、進行性神経芽細胞腫に効果があることが認められた。さらに CVD 療法は、褐色細胞腫が神経芽細胞腫と臨床的・生物学的特徴が似ているという観点から、神経芽細胞腫の結果に基づき、降圧治療後の進行性の悪性褐色細胞腫の治療でも成功的に使われている。</u></p> <p>髄腔内の拡張を伴う神経芽細胞腫治療： A 及び B いずれかを術前に 4 コース (dumbbell 型神経芽細胞腫の摘出) 及び術後に 2 コースを実施。いずれも 1 コース 21 日間。</p>

			<p>コース A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • カルボプラチン 200 mg/m² /日を静注で3日間投与 • エトポシド (VP-16) 150 mg/m² /日を静注で3日間投与 <p>コース B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • シクロホスファミド 300 mg/m² /日を経口又は静注で5日間投与 • ビンクリスチン 1.5 (最大 2.0 mg) mg/m² /日を静注で1~5日目に投与 • ドキソルビシン 60 mg/m²を静注で5日目に投与 <p>神経芽細胞腫の CVD 及び CVDD 療法:</p> <ul style="list-style-type: none"> • シクロホスファミド 750 mg/m²を静注で1日目に投与 • ビンクリスチン 1.5 mg/m²を静注で5日目に投与 (最大 2.0 mg) • ダカルバジン (DTIC) 250 mg/m²/日を静注で1~5日目に投与 <p>NOTE: この療法は、可能な限り 22 日間ごとに繰り返し行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> • シクロホスファミド 750 mg/m²を静注で1日目に投与 • ビンクリスチン 1.5 mg/m²を静注で5日目に投与 (最大 2.0 mg) • ダカルバジン (DTIC) 200 mg/m²/dayを静注で1~5日目に投与 • ドキソルビシン (アドリアマイシン) 40 mg/m²を静注で3日目に投与 <p>NOTE: この療法は、可能な限り 29 日間ごとに繰り返し行うこと。シクロホスファミドとダカルバジンは、増量することも可能である。</p> <p>OPEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • ビンクリスチン 1.5 mg/m²を0日目に急速静注 • シクロホスファミド 600 mg/m²を0日
--	--	--	--

			<p>目に急速静注</p> <ul style="list-style-type: none"> シスプラチン（連続投与）1日目に24時間点滴輸液後に100 mg/m²を急速静注し、続いて10%マンニトール利尿を投与。 テニポシド（連続投与）150 mg/m² <p>褐色細胞腫のCVD療法:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>シクロホスファミド 750 mg/m²を静注で1日目に投与</u> <u>ビンクリスチン1.4 mg/m²を静注で1日目に投与</u> <u>ダカルバジン1.4 mg/m²を静注で1及び2日目に投与</u> <p><u>NOTE: 1コースあたり21日サイクルとするが、血液学的又は免疫学的な毒性があれば治療の1週間延期や適切な用量変更を実施する。重大な血液学的な毒性がなければ、シクロホスファミドとダカルバジンの用量は骨髄抑制がみられるまでコースごとに10%増量する。最初の投与は入院中に行うこと。</u></p>
		備考	本剤は加国で褐色細胞腫に対する適応は承認されていない。しかし、褐色細胞腫のCVD療法について添付文書内で例示されている。
	豪国	販売名（企業名）	要望内容に関する承認はなし。
		効能・効果	-
		用法・用量	-
	備考	ENDOXAN (Cyclophosphamide Powder for Injection 500 mg/1.0 g/2.0 g) ⁸⁾ (Baxter 社)	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	① NCCN Clinical Practice Guidelines ⁹⁾ ② National Cancer Institute - Physician Data Query (PDQ®) - Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment ¹⁰⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のあ	<u>① Pheochromocytoma, distant metastases</u> <u>② Metastatic Pheochromocytoma</u>

		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)	<p>① <u>Systemic chemotherapy (eg, dacarbazine, cyclophosphamide, vincristine)</u></p> <p>② <u>The best-established chemotherapy regimen is a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine.</u></p> <p>(①及び②のいずれも、用法・用量はガイドライン内には記載なし。根拠文献から読み取れる用法・用量を備考欄に記載。)</p>
		ガイドライン の根拠論文	<p>①及び② Averbuch SD, Steakley LS, Young RC et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Internal Med 1988; 109: 267-273¹¹⁾</p> <p>② 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(8):2020-8.¹²⁾</p>
		備考	<p>根拠文献から読み取れる用法・用量：</p> <p>①シクロホスファミド 750 mg/m²とビンクリスチン 1.4 mg/m²を1日目に静脈投与し、ダカルバジン 600 mg/m²を1日目と2日目に静脈投与。これらを21日毎に実施する。</p> <p>②シクロホスファミド 750 mg/m²とビンクリスチン 1.4 mg/m²を1日目に静脈投与し、ダカルバジン 600 mg/m²を1日目と2日目に静脈投与。これらを21～28日毎に実施する。</p>
	英国	ガイドライ ン名	Paediatric Endocrine Tumores ¹³⁾
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	<p>CHAPTER 4 <u>Phaeochromocytoma</u></p> <p>4.10 <u>Malignant Phaeochromocytoma</u></p> <p>Longterm survival has been reported but life expectancy is usually less than 5 years.</p> <p>The treatment of choice is surgery for both the primary disease and any metastases. Unresectable tumours can be managed symptomatically with</p>

		either phenoxybenzamine, doxazosin or α -methyltyrosine. MIBG therapy can be effective therapy either alone or in association with chemotherapy. <u>The effectiveness of chemotherapy alone has also been reported.</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Averbach SD, Steakley LS, Young RC et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dicarbazine. Internal Med 1988; 109: 267-273 11)
	備考	効果の認められている化学療法として、CVD 治療が文献引用により紹介されている。引用されている用法・用量は NCCN Clinical Practice Guidelines と同じ。
独国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	-
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	-
	ガイドラインの根拠論文	-
	備考	-
仏国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	-
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	-
	ガイドラインの根拠論文	-

		備考	
	加国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	-
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	-
		ガイドライ ンの根拠論 文	-
		備考	-
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		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	-

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 海外文献

用いたデータベースは以下の4つである。

- Medline (R) 1950-2011/Nov 17 (c) format only 2011 Dialog
- Biosis Previews(R) 1926-2011/Nov W3 (c) 2011 The Thomson Corporation
- Derwent Drug File 1983-2011/Nov W4 (c) 2011 Thomson Reuters
- EMBASE 1974-2011?Nov 24 (c) 2011 Elsevier

(A) 臨床試験

「Cyclophosphamide 又は Endoxan」と「phaeochromocytoma 又は pheochromocytoma」を掛け合わせて検索したところ、149件が抽出された (S3)。さらに「randomized controlled trial」を掛け合わせたところ、1件が抽出された (S5)。

Set	Items	Description
S1	40762	(PHAECHROMOCYTOMA? ? + PHEOCHROMOCYTOMA? ?)/TI,AB
S2	139492	CYCLOPHOSPHAMIDE? ?+ENDOXAN? ?)/TI,AB
S3	149	S1 * S2
S4	752976	RANDOMIZED(1W)CONTROLL?(1W)TRIAL? + DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?
S5	1	S3 * S4

しかし抽出された文献は、「Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma」というタイトルの総説であり、臨床試験に関する文献ではなかった。

(B) 臨床試験以外の使用実態

「Cyclophosphamide 又は Endoxan」と「pheochromocytoma」を掛け合わせた検索結果 (S3) に、「Case Report」を掛け合わせたところ、34件が抽出された (S14)。

Set	Items	Description
S12	3432986	DT=CASE REPORT? + CASE()REPORT?
S13	52	S3 * S12 NOT (S5 + S9)
S14	34	RD S13 (unique items)

(S13では、無作為化比較臨床試験、総説又はメタアナリシスで検索された文献を除いた)

このうち、CVD療法に関する内容で且つ海外での使用例に関する文献9件に関する内容を別添の「海外における臨床試験等」の「2) 臨床試験以外の使用実態」の項で述べる。

2) 国内文献

用いたデータベースは以下のとおりである。

- 【医中誌 Web】 <1983-2011>

(A) 臨床試験

「シクロホスファミド又はエンドキサン」と「褐色細胞腫」を掛け合わせて検索したところ、86件が抽出された (#3)。更に「ランダム化比較試験」を掛け合わせたところ、抽出された文献はなかった (#5)。

Set	Items	Description
#1	7,094	(褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL) or (褐色細胞腫/TH or クロム親和細胞腫/AL) or (褐色細胞腫/TH or PHEOCHROMOCYTOMA/AL)
#2	14,784	エンドキサン/AL or シクロホスファミド/AL or シクロホスファミド/AL or サイクロホスファミド/AL or サイクロホスファミド/AL or シクロホスファミド/AL or シクロホスファミド/AL or サイクロホスファミド/AL or サイクロホスファミド/AL or @Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL
#3	86	#1 and #2
#4	33,548	(ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ランダム化/AL) or 無作為

		/AL or RANDOM/AL
#5	0	#3 and #4

(B) 臨床試験以外の使用実態

「シクロホスファミド又はエンドキサン」と「褐色細胞腫」を掛け合わせた検索結果 (#3) に、「症例報告」を掛け合わせたところ、53 件が抽出された (#10)。

Set	Items	Description
#9	63	#3 not (#6 or #8)
#10	53	(#9) and (PT=症例報告)

(#9 では、無作為化比較臨床試験、総説又はメタアナリシスで検索された文献を除いた)

このうち、CVD 療法に関する内容で且つ国内での使用例に関する文献 20 件の内容について「日本における臨床試験等」の「2) 臨床試験以外の使用実態」の項で述べる (学会報告の抄録レベルのものは除いた)。また、海外データベースの検索で日本での使用例が 5 件抽出されたが、そのうち 1 件は日本のデータベースで抽出されなかったため、それも含めた計 21 件について別添で述べる。

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

海外及び日本国内での、メタ・アナリシスの報告文献は無かった。

総説については、以下に述べる。

公表文献	日本臨床. 2011 ; 69(増刊 2) : 536-9 ¹⁴⁾
表題名	副腎腫瘍 副腎腫瘍の治療 褐色細胞腫の治療戦略 概論
著者名	成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、田上哲也、田辺晶代
記載箇所	6. 悪性褐色細胞腫の化学療法 a CVD 療法
内容	<p>Averbuch らが報告した cyclophosphamide、vincristine、dacarbazine 併用による化学療法 (CVD 療法) が一般的である。外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫のうち、全身状態が良好な例が適応となる。重篤な骨髄抑制、腎機能障害、肝機能障害の合併例は適応とならない。腫瘍縮小・消失、カテコールアミン値低下、高血圧改善などの治療効果が報告されているが有効率は高くない。その後、種々の抗がん剤や MIBG 治療との併用効果が報告されたが、少数例で効果は明らかではない。</p> <p>田辺らは 15 例の悪性褐色細胞腫に CVD 療法を施行、長期経過を観察しえた 9 例の効果を検討した。腫瘍に対する反応性は、全身骨、肺などに微小な転移巣が散在する症例が多く、Averbuch らの「明らかになっている全腫瘍の評価」は困難であったが、最大腫瘍が 50%以上の縮小を示した症例を 33%に認めた。生化学的反応性は尿中ノルアドレナリンの変化 (カテコールアミン非分泌性腫瘍はクロモグラニン A 値) で評価した。治療前値の 50%以上の減少を有効と判定すると、平均観察期間 54 ヶ月で、44%の症例で尿中ノルアドレナリン値 50%以上の減少が最長 36 ヶ月持続し「有効」、33%の症例で尿中ノルアドレナリン値不変の状態が最長 24 ヶ月持続し「不変」、22%の症例で尿中ノルアドレナリン値が増加し「進行」と判定された。CVD 療法が腫瘍の縮小と血中ノルアドレナリン減少に著効を示したパラガングリオーマの 1 例を図 3 に示した。</p> <p>多くの症例報告における効果の持続は 1~2 年で、長期的効果は不明である。また、CVD 療法の有効性の客観的評価は困難なことも少なくないことから、患者への時間的・経済的負担、抗腫瘍薬の蓄積による副作用などを考慮し、個々の症例で投与間隔、投与期間を判断する必要がある。</p>

公表文献	日本臨床. 2011 ; 69(増刊 2) : 555-8 ¹⁵⁾
表題名	副腎腫瘍 副腎腫瘍の治療 薬物治療 褐色細胞腫
著者名	立木美香、田辺晶代、成瀬光栄、木村瞳、津曲綾、肥塚直美
記載箇所	2. 悪性褐色細胞腫に対する化学療法 a CVD 治療
内容	<p>CVD 治療とはシクロホスファミド (cyclophosphamide)、ビンクリスチン (vincristine)、ダカルバジン (dacarbazine) 併用による化学療法である。外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫のうち、全身状態が良好な症例で適応となる。重篤な骨髄抑制、腎機能障害、肝機能障害の合併例では通常対象外となる。シクロホスファミド 750 mg/m²BSA とビンクリスチン 1.4 mg/m²BSA を 1 日目に、ダカルバジン 600 mg/m²BSA を 1 日目と 2 日目に投与し、3 週間間隔で反復する。</p> <p>治療効果として腫瘍縮小・消失、カテコールアミン値低下、高血圧改善などが報告されているが、症例数が限られており成績は様々である。Averbuch らの報告では 14 例に対する 6~40 ヶ月の観察期間で、腫瘍サイズへの効果は完全奏効 2 例、部分奏効 6 例、ホルモンレベルの効果は完全奏効 3 例、部分奏効 8 例であった。</p> <p>副作用としては嘔気・嘔吐、血管痛、骨髄抑制、肝機能障害、末梢神経障害などがあるが、いずれも軽度から中等度である。血管痛はダカルバジンの溶解・希釈・加温及び紫外線照射により生じる 5-diazoimidazole-4-carboxamide の刺激で起こり、経時的に増強する。予防としてはダカルバジンの調製後、遮光して速やかに投与することである。骨髄抑制はシクロホスファミドとダカルバジンによるものが報告され、白血球は投与から数日で低下し 1 週間程度で回復する。まれなものとして褐色細胞腫クリーゼの報告があり、予防として CVD 施行前に十分量の α 遮断薬を投与する。</p>
公表文献	内科. 2010 ; 105(3) : 437-441 ¹⁶⁾
表題名	【高血圧診療の最前線 最新の戦略と今後の動向】 二次性高血圧の診断の決め手 褐色細胞腫
著者名	吉本貴宣、平田結喜緒
記載箇所	褐色細胞腫の治療 2. 悪性褐色細胞腫の治療
内容	<p>薬物療法、腫瘍縮小手術、¹³¹I-MIBG 内照射、化学療法を組み合わせた集学的治療が必要となる。悪性褐色細胞腫では、遠隔転移が発見されてから死亡までの経過が長く、死因の多くはカテコラミン過剰による不整脈や心不全であり、血中カテコラミンのコントロールが予後を左右する。薬物療法では、カテコラミン合成阻害薬である α メチルパラチロシン (Demsar 本邦未承認) の併用が QOL や生命予後の改善効果があり、α 遮断薬と併用される。MIBG シンチグラフィで腫瘍への集積が高い場合は、¹³¹I-MIBG 内照射療法を考慮し、ガイドライン案に基づき、適応を慎重に検討する (本邦未承認)。手術療法による腫瘍容積の縮小も有効である。上記の治療で十分な効果が得られない場合、化学療法を考慮する。CVD 療法 (cyclophosphamide + vincristine + dacarbazine) には腫瘍縮小効果が報告されているが、その効果は短期的 (1~2 年) であるとされる。副作用として低~中等度の骨髄抑制、嘔気、血管痛がある。</p>
公表文献	最新医学. 2010 ; 65(9) : 1936-41 ¹⁷⁾
表題名	褐色細胞腫の薬物治療
著者名	成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、玉那覇民子、田辺晶代
記載箇所	化学療法
内容	<p>1988 年 Averbuch らは、悪性褐色細胞腫が神経芽細胞腫と同じ神経原性腫瘍であることから両者は同様の臨床的・生物学的特徴を有すると考え、神経芽細胞腫に対して有効性の高いシクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン併用による化学療法 (CVD 療法) を 14 例の悪性褐色細胞腫に施行し結果を発表した。その後、シスプラチンと 5-フルオロウラシルの併用、ペペシド、カルボプラチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、アドリアマイシンの併用、CVD 治療とアントラサイクリンの併用、テモゾロミドとサ</p>

リドマイドの併用、 ^{131}I -MIBG 治療と CVD 治療の併用など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。シスプラチン、ドキシソルビシンが ^{131}I -MIBG の取り込みを増強させることから、 ^{131}I -MIBG 治療とシスプラチン、ドキシソルビシン治療の併用も報告されたが、少数例で効果は明らかではない。CVD 治療の実施法は下記の通りである。

1. 適応と前処置

後述の副作用を考慮し、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 治療の効果で腫瘍が崩壊し、カテコールア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 遮断薬を投与する。

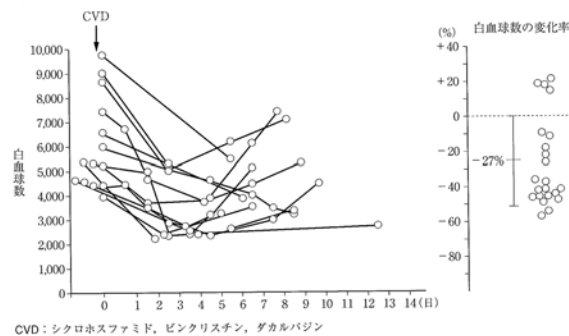
2. 投与方法

Averbuch らは、シクロホスファミド ($750 \text{ mg/m}^2\text{BSA}$) を 1 日目、ビンクリスチン ($1.4 \text{ mg/m}^2\text{BSA}$) を 1 日目、ダカルバジン ($600 \text{ mg/m}^2\text{BSA}$) 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 週ずつ延長するか投与量を減量する。

3. 副作用

急性副作用として一過性の骨髄抑制 (主に白血球減少、そのほかに貧血、血小板減少など)、肝機能障害、高熱、血管痛、嘔気、嘔吐、脱毛などを認めるが、通常は重篤な副作用はまれである。白血球は投与数日後から減少し、約 1 週間で回復する例が多い (図 1)。投与直後の高熱は一過性である。局所の血管痛は投与終了後に速やかに軽快するが、ときに激痛がある。血管痛は治療に対する恐怖心に繋がるため、適宜消炎鎮痛薬、抗不安薬の事前投与を行う。嘔気・嘔吐は多くの例で投与終了後に速やかに軽快する。メトクロプラミドは褐色細胞腫に禁忌のため、塩酸グラニセトロンを併用する。まれではあるが、投与後のカテコールアミンクリーゼが報告されている。反復して施行の場合、急性副作用の種類や程度が毎回異なる例があるため慎重に経過観察する。長期間反復して投与した際の慢性副作用は不明であるが、二次性悪性腫瘍の発生も考えられるので注意を要する。

図 1 CVD 治療後の白血球数の経時的変化と減少率 (東京女子医大第二内科での治療例より)



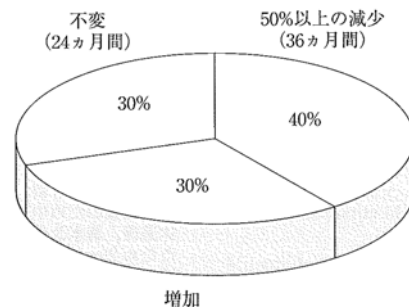
4. 効果

Averbuch らは、治療効果を①腫瘍に対する反応性と②生化学的反応性の 2 つのカテゴリーに分けて判定している。前者の判定は固形がんの判定に則って、「完全奏効」はすべての画像検査所見が正常化、「部分奏効」は明らかになっている全腫瘍を評価し少なくとも 50% 以下に縮小、「ミニマルレスポンス」は 25~50% の縮小、「不変」は変化なし、「進行」は新たな腫瘍の出現か 25% 以上の増大とした。後者の判定は、24 時間蓄尿の遊離カテコールアミン、メタネフリン、バニルルマンデル酸 (VMA) のすべてを指標とし、「完全奏効」は正常化、「部分奏効」は少なくとも 50% 以上の減少、「不変」は変化なし、「進行」は 25% 以上の増加とした。その結果、平均 21 ヶ月の観察期間で、腫瘍反応性は 2 例で完全奏効、6 例で部分奏効、生化学的反応性は 3 例で完全奏効、8 例で部分奏効であった。1 例は CVD 治療中も腫瘍増大、ホルモン増加を認めたため、4 回で中止した。腫瘍の完全あるいは部分奏効は 57%、ホルモンの完全あるいは部分奏効は 79% に認められた。

筆者らは 15 例の悪性褐色細胞腫に CVD 治療を施行し、長期経過を観察し得た 9 例の効果を検討した。腫瘍に対する反応性は、全身骨、肺などに微小な転移巣が散在する症例が多く、Averbuch らの「明らかになっている全腫瘍の評価」は困難であったが、最大腫瘍が 50%以上の縮小を示した症例を 33%に認めた。生化学的反応性は尿中ノルアドレナリンの変化(カテコールアミン非分泌性腫瘍はクロモグラニン A 値)で評価した。治療前値の 50%以上の減少を有効と判定すると、平均観察期間 54 ヶ月で、44%の症例で尿中ノルアドレナリン値 50%以上の減少が最長 36 ヶ月持続し「有効」、33%の症例で尿中ノルアドレナリン値不変の状態が最長 24 ヶ月持続し「不変」、22%の症例で尿中ノルアドレナリン値が増加し「進行」と判定された(図 2)。CVD 治療が腫瘍の縮小と血中ノルアドレナリン減少に著効を示したパラガングリオーマの 1 例を図に示した。

多くの症例報告における効果の持続は 1~2 年で、長期的効果は不明である。悪性褐色細胞腫の治療効果判定で注意すべき点は、他の悪性腫瘍に比べて全身転移を有した状態でも経過が長いことである。自験 20 例の検討では悪性の診断後死亡までは 1~8 年、平均 5.2 ± 2.7 年、生存例で経過観察中の症例は悪性診断後 1~15 年、平均 7.4 ± 5.0 年の経過を示した。無治療でも腫瘍、ホルモン値が不変の症例もあるため、CVD 治療後の不変例が治療効果か自然経過かの判断は困難である。このため、不変例では CVD 治療による患者への時間的・経済的負担、抗腫瘍薬の蓄積による副作用を考慮し、個々の症例で投与間隔、投与期間を判断する必要がある。CVD 治療と他の抗腫瘍薬や ^{131}I -MIBG 治療の併用効果や副作用は少数例の報告のみで、詳細は不明である。今後多施設間での情報交換や症例の解析が必要である。

図 2 悪性褐色細胞腫における CVD 治療の内分泌学的効果—血中あるいは尿中ノルアドレナリン値の変化で評価—
(東京女子医大第二内科での治療例より)



CVD: シクロホスファミド, ピンクリスチン, ダカルバジン

5. 予後

予後は症例により多様である。5 年生存率は約 20%とされてきたが、自験例では再手術、化学療法、 α -MPT、骨への外照射を組み合わせる積極的に治療した場合、初回診断後の 5 年生存率は 90%、悪性と診断されてからの 5 年生存率は 65%であり、既報と比較して良好であった。自験 10 例の死因はカテコールアミン過剰による急性心不全が最も多く、ついで肺転移による呼吸不全、出血性ショック、がん性腹膜炎(表 2)であった。一方、肝不全、腎不全による死亡はなく、脳血管障害、虚血性心疾患、病的骨折の発症例も認められなかった。

公表文献	Horm Metab Res. 2009 Sep;41(9):687-96. Epub 2009 Aug 11. ¹⁸⁾
表題名	Treatment of malignant pheochromocytoma.
著者名	Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H.
記載箇所	Chemotherapy
内容	全身性の抗腫瘍治療は、数多くの腫瘍縮小薬により、転移性褐色細胞腫に対して重要な役割を担う。単剤治療や併用治療が何種類か実施され、治療成

功例も報告されてきた。転移を伴う本疾患に対する適切な全身性の治療法は、比較対照のある無作為化試験での多数の患者による評価はされていないため、十分には確立されていなかった。また、放射線療法と併用化学療法の併用による症例報告や少数例での使用実績報告が多く、単一の有効性を確定させるのは困難である。

報告されているレジユメの大多数は、シクロホスファミドのようなアルキル化剤を含んでいるものであり、カテコールアミン分泌の著明な減少を示すことが報告されてきた。放射線療法併用のもとでのシクロホスファミド及びメトトレキサートの併用療法は、眼窩転移した悪性褐色細胞腫の症例では効果が認められなかった。1976年に報告された、若年性転移性褐色細胞腫に対する、放射線療法併用のもとでのビンクリスチン及びシクロホスファミドでの併用療法の症例報告では、24週後の患者状態が低下したため、治療をドキシソルピシンに変更後緑膿菌性肺炎及び敗血症で死亡となった。

初めての腫瘍縮小作用への取り組みとしては、ストレプトゾシンによる単剤治療又は本剤の異なる薬剤との併用治療の使用例が報告されている。5-フルオロウラシル、シクロホスファミド及びストレプトゾシンによる併用化学療法が転移性褐色細胞腫での2例に対して実施された報告では、生化学的反応性が1例で認められた。白金誘導体による単独症例の報告では、各報告で異なった結果であった。

最も効果がある化学療法は、Keiserらが1985年に報告した、CVD療法と呼ばれているシクロホスファミド(750 mg/qm, Day 1)、ビンクリスチン(1.4 mg/qm, Day 1)及びダカルバジン(600 mg/qm, Day 1及び2)による併用療法である。1988年に報告された比較対照なしの研究報告で、CVD療法により悪性褐色細胞腫患者14例のうち50%以上が完全奏効又は部分奏効を示し、その奏効期間は21ヵ月であった。奏効例では、カテコールアミン分泌の低下により、Karnofsky performance statusの改善及び降圧薬の用量の減量が認められた。治療中に腫瘍が進行したのは1例のみで、副作用には血液学的及び神経学的所見及び消化器症状がみられたが、重度の副作用は起こらなかった。CVD療法は、治療成功例が複数報告されている。

手術療法と同様にCVD療法は高血圧クレ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、カテコールアミン合成阻害薬である α -メチル-p-チロシンの治療を併用することが推奨される。 α -メチル-p-チロシンは、カテコールアミン生成の第一段階であるチロシンがジヒドロキシフェニルアラニンに変換される段階で作用する、チロシン脱水素酵素を競合阻害する。アントラサイクリンを加えたCVD療法の使用例も報告されており、治療終了後3年間、完全回復の状態が継続した。

昨年、観察期間22年にわたる褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者18例に対するCVD療法の報告がなされた。肝前奏効は11%、部分奏効は44%であった。奏効例の全生存期間の中央値は3.8年であり、非奏効例では1.8年であった。少数例の研究であるが、奏効例と非奏効例の生存曲線には差が認められなかった($P=0.65$)。副作用はGrade 1又は2であり、忍容性は良好であった。

文献情報を併せると、転移性の本疾患に対して有意に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。しかし、CVD療法は、症状の改善や部分奏効(単独例では完全奏効も)を示していること、稀にはあるが切除術で腫瘍を縮小させることができた事例も証明された。

このように、公表文献から、化学療法は、症状の緩和や腫瘍予後を改善させるかもしれない。ただし、一度化学療法を開始したら、可能な限り画像診断などを永久に継続させるべきである。

テモゾロミド及びサリドマイドの経口併用治療の有効性及び毒性に関する第2相試験が転移性のカルチノイド、褐色細胞腫又は隣神経内分泌腫瘍患者に対して実施され、その結果が2006年に公表された。テモゾロミドは、活性化合物であるモノメチルトリアゼノイミダゾールカルボキシアミド(MTIC)を経由して抗腫瘍活性を発揮するアルキル化剤で、ダカルバジンの誘導体とは対照的に経口投与が可能である。さらに、血液脳関門を通過できるためテモゾロミドは脳内転移の治療にも使われる。血管形成阻害薬であるサリドマイドとの併用使用のため、この治療結果は「Targeted Therapies」の項で述べることにする。

テモゾロミドの単剤治療の効果に関しては、進行性の神経内分泌癌で後ろ向き解析が 2007 年に報告された。既に治療済みの手術不能又は転移性神経内分泌癌患者 36 例 (胃カルチノイド 1 例、胸腺カルチノイド 7 例、気管支カルチノイド 13 例、膵内分泌腫瘍 12 例、パラガングリオーマ 1 例、前腸又は盲腸における神経内分泌性癌各 1 例) で、テモゾロミド (200 mg/m²) を 4 週に 1 回 5 日間投与した。その結果、画像診断での腫瘍の反応率は 14% で、状態が安定したのは 37 例のうち 50% 以上であった。無増悪期間の中央値は 7 ヶ月で、副作用は中等度であり血液学的所見 (Grade 3 又は 4 の血小板数減少) が主なものであった。一時的な緩和治療としては、単剤治療でのテモゾロミドは、進行性の神経内分泌癌患者に対して治療の選択肢の 1 つとなるかもしれない。本試験にはパラガングリオーマの症例は 1 例のみしか含まれていなかったが、悪性褐色細胞腫又はパラガングリオーマ患者に対して期待の持てる結果であったと言える。

(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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer¹⁹⁾

<記載箇所>

PART EIGHT: PRACTICE OF ONCOLOGY

Section 1: Cancer of the Endocrine System

110. Adrenal Tumors

Pheochromocytoma

<記載内容 (原文のまま)>

The only curative treatment for pheochromocytoma is surgical resection. Patients with pheochromocytoma need preoperative blockade with selective or nonselective alpha-1 blockers (prazosin, doxazosin, phenoxybenzamine) and beta-1 blockers, with or without calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, or drugs such as metyrosine (Demser) that blocks synthesis of catecholamines. All these preoperative interventions reducing perioperative hemodynamic instability. Laparoscopic adrenalectomy has become the surgical intervention of choice for pheochromocytoma. Some series advocate cortex-sparing adrenalectomy, especially in patients with benign familial pheochromocytoma that require bilateral adrenalectomy. Although one can prevent the need for lifelong steroid replacement therapy with cortex-sparing adrenalectomy, a relatively high risk of local disease recurrence has been reported with this procedure.

In malignant pheochromocytoma and functional paraganglioma, resection of the primary lesion and or debulking of metastatic sites may serve to reduce the morbidity associated with the excess hormonal effect, in particular, adverse effect on the cardiovascular system. Palliative surgery may also be applicable when a tumor is located in critical anatomical location. However, there are no data to show that cytoreductive surgery has an impact on survival or even on objective improvement of symptoms. A transabdominal open surgical approach is the preferred method for malignant pheochromocytoma rather than a laparoscopic approach, which is best for small benign pheochromocytomas. Malignant pheochromocytomas are often larger than their benign counterparts, and an open approach enables the surgeon to access the tumor, resection the locoregional lymph nodes, and locate and resect extraadrenal lesions not detected on preoperative imaging.

After the resection of malignant pheochromocytoma, adjuvant ¹³¹I-MIBG is recommended in patients with metastatic disease. The concept of using ¹³¹I-MIBG is similar to the use of ¹³¹I in well-differentiated thyroid cancer, where selective uptake of the radioactive isotope is intended to ablate mainly the malignant tissue with acceptable systemic toxicity. The use of ¹³¹I-MIBG for malignant pheochromocytoma was first used at the University of Michigan in 1984, and there have been multiple studies using this agent since; however, there has been no standardization of the procedure and the dose of ¹³¹I used. However, complete response rates of up to 25% and partial response rates of up to 35% have been observed using 492 to 1160 mCi of ¹³¹I-MIBG.

Several chemotherapeutic regimens have been studied for treatment of malignant pheochromocytoma; however, the small number of patients has made the establishment of standardized cytotoxic regimen difficult. Alkylating agents such as cyclophosphamide have been used in most centers, and the most effective

regimen that has been described is the combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine (CVD protocol), first introduced in 1985 by Keiser et al. In some of the most recent studies, the complete response rate ranges between 0% to 33% and the partial response rate is between 0% to 57%.

<記載内容 (下線部のみ日本語訳)>

化学療法は、悪性褐色細胞腫の治療に対していくつかのレジメで研究されてきた。しかし、少数例での研究のため、細胞毒性が標準化されたレジメの確立は困難であった。シクロホスファミドなどのアルキル化剤は多くの施設で使用されきており、1985年にKeiserらにより報告されたビンクリスチン及びダカルバジンとの併用化学療法 (CVDプロトコール) は最も効果があるとされている。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>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 南江堂²⁰⁾

<記載箇所>

III章 Practice of Oncology

41 内分泌がん

褐色細胞腫

C 治療

a) 全身治療

<記載内容>

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Cyclophosphamide/vincristine/dacarbazine (CVD療法) 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 遮断薬を用いた血圧コントロールが必要である。

2) 今日の治療指針 2011²¹⁾

<記載箇所>

12 内分泌

褐色細胞腫

治療方針

<記載内容>

腫瘍摘出が第1選択である。一般に腹腔鏡下切除術で実施されるが副腎外や悪性が疑われる場合は開腹下にて行う。本性の計件数が多く、熟練した副腎外科専門医および麻酔医のいる施設に依頼することが重要である。術前から $\alpha 1$ 遮断薬を用いた血圧のコントロールおよび十分な補液を行う。高血圧クリーゼ発症時には $\alpha 1$ 遮断薬の点滴静注を行う。頻脈、不整脈に対しては β 遮断薬を用いるが、単独投与は禁忌で、必ず $\alpha 1$ 遮断薬を併用する。

<中略>

E 悪性褐色細胞腫

腫瘍切除、化学療法 (CVD療法)、¹³¹I-MIBG内照射、骨転移に対する外照射などの集学的治療を行う。

(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) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (米国)²⁾

<記載箇所>

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline)

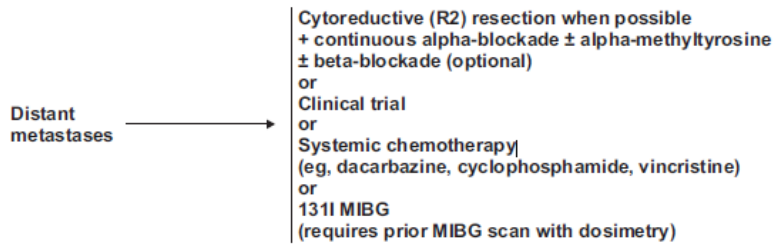
Neuroendocrine Tumors

Version I. 2011

Pheochromocytoma (掲載ページ: PHEO-2、MS-16)

<記載内容 (原文のまま)>

PHEO-2 該当箇所抜粋：



MS-16 該当箇所抜粋：

A laparoscopic approach, when safe and feasible, is the preferred treatment for adrenal medullary tumors, including pheochromocytomas. If possible, cytoreductive resection is also recommended for the treatment of isolated distant metastases. Cytoreductive resection is also recommended for locally unresectable disease, if possible, with or without RT. Symptoms can be controlled using alpha blockade with or without alpha-methyltyrosine, and with or without beta blockade for locally unresectable or distant metastases. In addition, other options for distant metastases include: (1) clinical trial; (2) systemic chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine; or (3) consideration of iodine-131-MIBG therapy after confirming dosimetrically that tumors take up MIBG.

2) American Society of Clinical Oncology (ASCO)

該当するガイドラインは発行されていなかった。

3) European Society for Medical Oncology (ESMO)

該当するガイドラインは発行されていなかった。

4) National Cancer Institute (米国)¹⁰⁾

<記載箇所>

Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment (PDQ®)
Metastatic Pheochromocytoma

<記載内容 (原文のまま)>

The most common sites of metastasis for pheochromocytoma or extra-adrenal paraganglioma are lymph nodes, bones, lungs, and liver. Patients with known or suspected malignancy should undergo staging with computed tomography or magnetic resonance imaging as well as functional imaging (e.g., with ¹²³I metaiodobenzylguanidine [MIBG]) to determine the extent and location of disease. Patients are often very symptomatic from excess catecholamine secretion. Phenoxybenzamine is effective, and metyrosine, which is a drug that blocks catecholamine synthesis, can be added if needed.

If all identifiable disease is resectable, including a limited number of distant metastases, surgery can provide durable palliation of symptoms and occasional long-term remission. If disease is unresectable, surgical debulking will not improve survival; however, it is occasionally indicated for symptom palliation.

Chemotherapy has not been shown to improve survival in patients with metastatic pheochromocytoma; however, chemotherapy can be attempted for the palliation of symptoms. The best-established chemotherapy regimen is a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine (the Averbuch protocol).[1] Results of this regimen in 18 patients after 22 years of follow-up demonstrated a complete response rate of 11%, a partial response rate of 44%, a biochemical response rate of 72%, and a median survival of 3.3 years.[2] Several other chemotherapy regimens have been used in small numbers of patients, but the overall results were disappointing.[3,4]

Novel targeted therapies are emerging as potential treatment strategies for metastatic pheochromocytoma.

Disappointing initial results were reported with the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor everolimus,[5] but results from a very small number of patients treated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib have been more promising.[6,7]

131I-MIBG radiation therapy has been used for the treatment of MIBG-avid metastases.[8,9] In a phase II study of high-dose 131I-MIBG radiation therapy involving 49 patients, 8% had a complete response, 14% had a partial response, and the estimated 5-year survival was 64%.[10] Approximately 60% of metastatic pheochromocytoma or paraganglioma sites are MIBG-avid;[10] protocolbased treatment with other experimental radiolabeled agents, such as radiolabeled somatostatin, can be considered for metastases that do not take up MIBG.

Other palliative treatment modalities include external-beam radiation therapy (e.g., for palliation of bone metastases) and embolization, radiofrequency ablation, or cryoablation (e.g., for palliation of bulky hepatic metastases or isolated bony metastases).

<記載内容 (下線部のみ日本語訳)>

転移性の褐色細胞腫の患者に対して延命効果を示した化学療法はない。しかし、症状の緩和に対しては試みられている。最も確率されているレジュメは、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療法である。このレジュメで、22年間18名の患者に対して調査された結果では、Complete response 率が11%、Partial response 率が44%、biochemical response rate が72%、生存期間中央値が3.3年であった。他のレジュメによる化学療法では、少数例で実施されてきたが、良い結果が示されたものは無かった。

5) Paediatric Endocrine Tumours (英国)¹³⁾

<記載箇所>

Paediatric Endocrine Tumours

A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best Practice from a Working Group Convened Under the Auspices of the BSPED and UKCCSG (rare tumour working groups)
October 2005

<記載内容 (原文のまま)>

4.10 Malignant Pheochromocytoma

Longterm survival has been reported but life expectancy is usually less than 5 years.

The treatment of choice is surgery for both the primary disease and any metastases. Unresectable tumours can be managed symptomatically with either phenoxybenzamine, doxazosin or α -methyltyrosine.

MIBG therapy can be effective therapy either alone or in association with chemotherapy. The effectiveness of chemotherapy alone has also been reported.

<日本におけるガイドライン等>

1) 褐色細胞腫診療指針 2010²²⁾

ガイドライン名	褐色細胞腫診療指針 2010 (「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	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適応となる。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。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	図：CVD療法の実施プロトコール

	<p style="text-align: center;">図 3-1 CVD 治療の実施プロトコール</p> <p style="text-align: center;">C: シクロホスファミド (750 mg/m² BSA) V: ビンクリスチン (1.4 mg/m² BSA) D: ダカルバジン (600 mg/m² BSA)</p> <p>シクロホスファミド (750mg/m²) と、ビンクリスチン (1.4mg/m²BSA) を 1 日目に、ダカルバジン (600mg/m²BSA) 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、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 週ずつ延ばすか投与量を減量する (図参照) [Hartley A 2001]。ビンクリスチンは本邦での添付文書に「副作用を避けるため 1 回量 2 mg を超えないものとする」と記載されている。</p>
ガイドラインの根拠論文	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(4):267-73. ¹¹⁾

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

褐色細胞腫患者対象での CVD 療法に関する臨床試験は本邦では実施されていない。公表されている使用報告例は、3 (1) 項で述べた検索方法で抽出された 30 件 (海外 9 件、国内 21 件) で紹介されていた 49 例 (海外 25 例、国内 24 例) について 3 (1) 項で述べた。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

欧米等 6 カ国の添付文書 (国によっては製品概要書等) を調査したところ、褐色細胞腫に関する記載があったのは、カナダのみであった。しかし、そのカナダでは、褐色細胞腫が効能・効果として明記されているのではなく、「神経芽細胞腫 (播種性、Stage IV)」に対する用法・用量の欄の中で紹介されているのみであった。その内容は、「褐色細胞腫が神経芽細胞腫と臨床的・生物学的特徴が似ているという観点から、進行性の悪性褐色細胞腫でも CVD 治療が使われている」という内容であった。英国及びフランスでは、がん種を詳細に特定しない効能・効果となっており、実態として使用は可能であると考えられた。

また、欧米等 6 カ国のガイドラインを調査したところ、米国では CVD 治療は NCCN Guideline 及び NCI の PDQ で悪性褐色細胞腫に対する治療法として明記され、いずれも転移性の悪性褐色細胞腫患者での少数例の研究報告を引用していた^{11) 12)}。英国の

Paediatric Endocrine Tumours には、悪性褐色細胞腫に対して唯一効果が見られている化学療法として文献引用がされていた¹¹⁾。3 (1) 項で紹介した臨床研究又は症例報告の 30 件 (海外 9 件、国内 21 件) では、手術不能又は手術困難な転移がみられる悪性褐色細胞腫に対して使用されていた。さらに、日本の「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班が纏めた「褐色細胞腫診療指針 2010」の中で、CVD 治療の適応は、「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適応となる。」と明記されていた。

要望書では、効能・効果が「褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む)」と記載されているが、手術で全腫瘍が摘出可能な患者以外が適応となることから、効能・効果としては「手術不能又は転移性の褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む)」が妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

要望書で提案されている CVD 治療の用法・用量は、最初に CVD 治療に関する研究報告を公表した文献^{11, 23)} と同じであり、褐色細胞腫に関する記載があったカナダの添付文書 (Product monograph) も同じ文献から引用された用法・用量が紹介されていた。その用法・用量を以下に示す (入手したカナダの文書では、ダカルバジンの 1 回用量が「1.4 mg/m²」と記載されているが、誤記と思われる)。

- シクロホスファミド 750 mg/m² 静注投与 (1 日目のみ)
 - ビンクリスチン 1.4 mg/m² 静注投与 (1 日目のみ)
 - ダカルバジン 600 mg/m² 静注投与 (1 日目と 2 日目)
- 上記併用治療を、21 日～28 日毎に実施。

欧米等 6 カ国のガイドラインのうち、CVD 治療の紹介がされている NCCN Guideline 及び NCI の PDQ でも、上記と同じ用法・用量のレジユメの文献を引用していた。また、3 (1) 項で紹介した臨床研究又は症例報告の 30 件 (海外 9 件、国内 21 件) のうち、用法・用量が明記されていなかった 4 件を除く 26 件中 24 件が上記とほぼ同じ用法・用量であった (症例数ベースでは、43 例中 41 例)。今回調査した公表文献の殆どは症例報告であるため、同じ評価方法による結果ではないが、今回調査した 49 例中半数以上で、腫瘍の縮小が CVD 治療後に認められたことが明記されていた。副作用に関しては、治療後に高血圧クリーゼがまれにみられるとの報告があるが、その他に特筆すべき重度の副作用の報告は認められなかった。高血圧クリーゼは、褐色細胞腫で見られる症状の 1 つであり、CVD 治療開始前に α 遮断薬や β 遮断薬で十分な血圧コントロールを実施しておくことが重要となる。そのため CVD 治療の用法・用量の調整で回避できるものではないと考える。

以上のことから、要望書で提案された用法・用量は、臨床現場で主に使用されている用法・用量であること及びシクロホスファミドの 1 回用量も既承認の用量範囲内であることから妥当と考える。

< 臨床的位置づけについて >

褐色細胞腫は、クロム親和性細胞が腫瘍化したものである。褐色細胞腫の原発巣は、

約 80%が副腎であり、約 20%が副腎外である²²⁾。病理学的には副腎髄質から発生したものを褐色細胞腫と呼び、傍神経節から生じたものをパラガングリオーマ（又は副腎外褐色細胞腫）と呼ぶ。両者の病態には殆ど差は無く、カテコールアミン物質が生成分泌されるため、過剰なカテコールアミンにより生じる高血圧や循環器症状に対する治療が必要となる。良性褐色細胞腫の場合は、摘出術により治癒するが、腫瘍の病理所見だけで悪性か否かを 100%判断するのは困難なため、摘出後も定期的な経過観察を行う。悪性褐色細胞腫（転移性褐色細胞腫）では、根治的治療は困難であり、予後の改善を図るための治療（腫瘍の一部摘出や血圧コントロールなどの対症療法）が主となるが、褐色細胞腫自体の治療薬として国内で承認されている薬剤はない。欧米では¹³¹I-MIBG 内照射療法治療が実施されているが国内では治療用の製剤は市販されておらず、アイソトープ病棟を有する医療機関でのみ個人輸入で入手したものが使用されている²²⁾。化学療法に関しては、褐色細胞腫に奏効する化学療法（単剤又は併用）は少ないといわれており、今回要望のあっ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による CVD 療法が、少数例の報告ではあるが唯一奏効例が報告されている化学療法である。

以上のことから、手術不能又は転移性の褐色細胞腫では、本邦では第一選択となりうる治療法である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

開発要望のあった CVD 治療は、手術不能又は手術困難な悪性褐色細胞腫に対して使用されているため、主に転移性の悪性褐色細胞腫が対象となる。「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班が調査した 2009 年の褐色細胞腫全国疫学調査の結果に基づくと、2008 年 4 月～2009 年 3 月までの間に全国 23761 診療科に受診した悪性褐色細胞腫患者は 320 例であった。通常、臨床試験では、Performance status、生命予後、肝機能、腎機能及び骨髄機能が十分に確保されている患者が対象となることや前治療や併用療法に関する制限も定められることなどを鑑みると、臨床試験の対象となる患者数は極めて少数となると考えられ、臨床試験を実施するのは困難であり、仮に実施したとしても臨床試験の試験期間は少なくとも数年を要すると考える。

今回の文献調査の結果、最初に褐色細胞腫に対する CVD 治療の結果が報告されたのは 1985 年である²³⁾。本併用化学療法は、それ以降、国内外で長年にわたり臨床現場で使用されてきた周知の併用化学療法である。今回調査した 49 例中半数以上で腫瘍縮小が CVD 治療後に認められていたこと、重度の副作用例がほとんど認められていないと考えられること、提案された 1 回用量は既承認用量範囲内であることから、新たに臨床試験を実施することなく、文献に基づく公知申請が適用できると考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Cyclophosphamide for Injection, USP. 米国 Package insert. 2007年5月. (企業-1)
- 2) Cyclophosphamide Injection 500 mg. 英国 Summary of Product Characteristics. 2011年6月. (企業-2)
- 3) Cyclophosphamide Injection 1 g. 英国 Summary of Product Characteristics. 2011年6月. (企業-3)
- 4) Endoxan®. 独国 Summary of Product Characteristics. 2008年11月. (企業-4)
- 5) Endoxan® 500 mg. 仏国添付文書. 2008年11月. (企業-5)
- 6) Endoxan® 1000 mg. 仏国添付文書. 2008年11月. (企業-6)
- 7) PROCYTOX® (cyclophosphamide). 加国 Product Monograph. 2003年10月. (企業-7)
- 8) ENDOXAN® (cyclophosphamide). 豪国 Product Information. 2010年12月. (企業-8)
- 9) Neuroendocrine Tumors. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Version I. 2011.(要望-1)
- 10) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment. National Cancer Institute. Date of last modified, 27 October 2010.(企業-9)
- 11) 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(4):267-73.(要望-2)
- 12) 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(8):2020-8.(企業-10)
- 13) A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best Practice from a Working Group Convened Under the Auspices of the BSPED and UKCCSG (rare tumour working groups). Paediatric Endocrine Tumours. October 2005.(要望-3)
- 14) 成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、田上哲也、田辺晶代. 副腎腫瘍 副腎腫瘍の治療 褐色細胞腫の治療戦略 概論. 日本臨床. 2011; 69(増刊 2): 536-9. (企業-11)
- 15) 立木美香、田辺晶代、成瀬光栄、木村瞳、津曲綾、肥塚直美. 副腎腫瘍 副腎腫瘍の治療 薬物治療 褐色細胞腫. 日本臨床. 2011; 69(増刊 2): 555-8. (企業-12)
- 16) 吉本貴宣、平田結喜緒. 【高血圧診療の最前線 最新の戦略と今後の動向】 二次性高血圧の診断の決め手 褐色細胞腫. 内科. 2010; 105(3): 437-441. (企業-13)
- 17) 成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、玉那覇民子、田辺晶代. 褐色細胞腫の薬物治療. 最新医学. 2010; 65(9): 1936-41. (企業-14)
- 18) Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2009 Sep;41(9):687-96. Epub 2009 Aug

11.(企業-15)

- 19) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, International Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 9th edition. 1484-7.(企業-16)
- 20) 新臨床腫瘍学 改訂第2版. 日本臨床腫瘍学会編. 南江堂. 650-1. (企業-17)
- 21) 今日の治療指針 2011. 山口徹、北原光夫、福井次矢編. 医学書院. 688. (企業-18)
- 22) 褐色細胞腫診療指針 2010. 「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班. 47-51. (企業-19)
- 23) Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, Douglas FL, Averbuch SD. Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. Hypertension. 1985 May-Jun;7(3 Pt 2):I18-24.(企業-20)