

(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	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-115
	成分名 (一般名)	ダカルバジン
	販売名	ダカルバジン注用 100
	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。)	軟部肉腫に対する抗腫瘍効果
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	250mg/m <sup>2</sup> /day 4日間点滴静注、以後約3週間休薬
	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	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 軟部肉腫に対する本剤単独療法は海外において承認はなく、また、教科書やガイドライン等の記載では、その推奨度は高くないことから、そのエ	

<p>の 開 発 の 意 思</p>	<p>ビデンス・レベルは低いと言わざるを得ない。</p> <p>本剤の要望された適応での有用性を示すためには、臨床試験が必要と考えられる。軟部肉腫の発生率は悪性腫瘍全体の1%以下であり、米国国内での年間160万例の悪性新生物（皮膚の基底細胞癌・上皮細胞癌、および膀胱癌以外の上皮内癌を除く）のうち軟部肉腫は約11,000例（0.7%）とされている（American Cancer Society 2011）。本邦では罹患率に関するデータは乏しく米国同様の精度の情報はないが、厚生労働省大臣官房統計情報部の「平成22年度人口動態統計」における死亡数では、「その他の結合組織および軟部組織」の悪性腫瘍として912例であるが、すべての患者が死亡するわけではないので罹患数は死亡例の2倍程度とすると、年間1,800例程度の発生頻度と考えられた。ダカルバジンの対象と考えられる切除不能あるいは遠隔転移の患者となると更に対象患者数は少なくなり、国内での臨床試験の実施は困難と考えられる。</p>
<p>「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準 」 へ の 該 当 性 （ 該 当 す る も の に チ エ</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 悪性腫瘍であり、生命に重大な影響がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 海外において要望適応に対して承認がなく、また、教科書やガイドライン等の記載では、その推奨度は高くないことから、そのエビデンス・レベルは低いと言わざるを得ず、有効性は確立されていない。単剤で他に有用性を示す薬剤として、リポソーマルドキソルビシン<sup>1)</sup>、テモゾロミド<sup>2)</sup>、ゲムシタビンが挙げられること、また、新規キナーゼ阻害剤として、パゾパニブがアントラサイクリン系薬を含む化学療法に不応の軟部肉腫369例に対する国際共同治験で無増悪生存期間を7週から20週に延長して2011年12月に国内承認申請したことから<sup>3-4)</sup>、有用性の基準には該当しないと判断した。</p>

ツクし、分類した根拠について記載する。)	
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を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)		

		効能・効果	承認なし	
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果	承認なし	
		用法・用量		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果	承認なし	
		用法・用量		
			備考	

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。）

米国  英国  独国  仏国  加国  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	
	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	
英国	ガイドライ ン名	
	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	
独国	ガイドライ ン名	

		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	
		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	
		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	
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)

<海外における臨床試験等>

要望書に記載の海外試験のうち、本剤単剤療法としての臨床試験としては、García-Del-Muro らによる報告が該当する<sup>5)</sup>。以下にその概要を記載する。

①García-Del-Muro et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study<sup>5)</sup>

試験目的：前治療歴のある軟部肉腫患者に対して、ダカルバジン 500mg/m<sup>2</sup>+ゲムシタビン 1800mg/m<sup>2</sup> の併用投与を 2 週間毎、もしくは、ダカルバジン 1200mg/m<sup>2</sup> 単剤投与を 3 週間毎に行ったときの有効性を比較する。主要評価項目は 3 ヶ月時点での無増悪率（PFR）とする。

試験フェーズ：第 2 相

有効性の結果：3 ヶ月時点での無増悪率は、ダカルバジン単剤投与群が 37% に対し、ダカルバジン+ゲムシタビン併用投与群では 56% であった。また、無増悪生存期間の中央値は、ダカルバジン単剤投与群が 2 ヶ月に対し、ダカルバジン+ゲムシタビン併用投与群では 4.2 ヶ月であった。

安全性の結果：Grade 3 以上の有害事象として、白血球減少（ダカルバジン単剤投与群：31%、ダカルバジン+ゲムシタビン併用投与群：26%）、好中球減少（ダカルバジン単剤投与群：32%、ダカルバジン+ゲムシタビン併用投

与群：48%）、血小板減少（ダカルバジン単剤投与群：27%、ダカルバジン＋ゲムシタビン併用投与群：6%）等が認められた。

また、要望書記載の報告以外に、本剤単剤療法についての臨床試験としては、Buesaらの報告があった<sup>6)</sup>。

②Buesa JM et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.<sup>6)</sup>

試験目的：前治療歴のある軟部肉腫患者を対象に、本剤 1,200 mg/m<sup>2</sup>を3週おきに投与した効果を検討する（単アーム試験）。主要評価項目は奏効率とする。

試験フェーズ：第2相

有効性の結果：評価対象となった44名の患者のうち、1名が完全奏効、7名が部分奏効で、奏効率は18%（95%信頼区間7-29%）であった。

安全性の結果：Grade 3以上の有害事象として、嘔吐（40%）、白血球減少（36%）、血小板減少（26%）等が認められた。

さらに、本剤単剤投与における、レトロスペクティブな解析結果として Zucaliらによる報告があった<sup>7)</sup>。

③Zucali PA et al. The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas.<sup>7)</sup>

試験目的：軟部肉腫患者における二次もしくは三次治療としてのダカルバジン単剤療法の有効性をレトロスペクティブに解析する。

有効性の結果：評価対象となった40名の患者のうち、完全奏効は認められず、3名（7.5%）が部分奏効であった。ダカルバジンの用法・用量としては、26名が800 mg/m<sup>2</sup>をday 1に投与、5名が400 mg/m<sup>2</sup>をday1、2に投与、9名が300 mg/m<sup>2</sup>をday1、2、3に投与していた。

安全性の結果：Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

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

1)

(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>

・DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer においては、進行癌に対する全身治療の

記載としてドキソルビシン、イホスファミドに続いて3番目に使われる薬剤としてダカルバジンの記載があるが、基本的にドキソルビシンとの併用で使用されるとあり、単剤での使用の推奨はない。

<日本における教科書等>

- ・新臨床腫瘍学（日本臨床腫瘍学会編集）においては、本剤単剤療法に関して、奏効率が約17%であり、ドキソルビシン及びイホスファミドの奏効率に対して劣るとの記載がある。ダカルバジンを含む併用療法についても検討された結果が記載されているが、生存率の改善には至らなかったと結論付け、腫瘍縮小による痛みや呼吸苦などの症状緩和などを目指して使用されているとあり、推奨はされていない。

(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>

- ・米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン) の Soft tissue Sarcoma の最新版 (Version 2.2011) においては、四肢軟部肉腫、後腹膜軟部肉腫、腹腔内軟部肉腫の単剤化学療法として、ドキソルビシン、イホスファミド、エピルビシン、ゲムシタビン、ダカルバジン、リポソーマルドキソルビシン、テモゾロミドが category 2A (やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されている) として記載されている。
- ・米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) の「再発成人軟部肉腫」においては、単剤で投与する場合、ドキソルビシンおよびイホスファミドのみが20%以上の反応割合を示し、より低い活性を示す薬物にはダカルバジン、シスプラチン、メトトレキサートおよびビノレルビンがあるとの記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

- ・開発要望がなされた効能・効果に関する記載は確認できなかった。

(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

医学中央雑誌データベース及び JMEDPlus 等にて、本邦における本剤を単剤で使用した報告の検索を行ったが、報告は確認できなかった。

(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>

要望効能・効果は「軟部肉腫」となっているが、本剤の単剤療法について、他の薬剤 (リポソーマルドキソルビシン、テモゾロミド、ゲムシタビンなど)



と比較して、高い有効性を示すとの報告は認められていない。

#### <要望用法・用量について>

要望書に記載された海外での試験は、比較対照群として本剤単剤投与群を設定した試験（García-Del-Muro ら<sup>5)</sup>、もしくは本剤を含む併用療法試験であった。

そのうち、García-Del-Muro らの報告においては、比較対照群たる本剤単剤投与群のダカルバジンの用量は 1,200 mg/m<sup>2</sup>を 3 週おきに投与するものであり、要望されている用法・用量とは異なっていた。また、要望書に記載の報告以外に、Buesa らによる報告<sup>6)</sup>、Zucali らによる報告<sup>7)</sup>があったが、いずれも要望用法・用量とは異なる報告であった。

さらに、国内においても、本剤単剤投与にて使用した報告はなかった。

要望用法・用量は、ダカルバジンとして 1 日量 250mg/m<sup>2</sup>を 4 日間点滴静注し、以後約 3 週間休薬するものであるが、この用法・用量にて、本剤単剤療法としての有効性及び安全性を示した報告はなく、その有用性は確立されているとは判断できない。

#### <臨床的位置づけについて>

上記に記載のとおり、要望書に記載された臨床試験は、比較対照群として本剤単剤投与群を設定した試験、もしくは本剤を含む併用療法試験であり、本剤単剤療法としてのエビデンス・レベルとしては高いものではない。また、NCCN ガイドラインにおいては、本剤の使用は category 2A で推奨されているが、category 1 ではないことからエビデンスのレベルは低いと考えられ、本剤単剤での使用のエビデンスは不足していると判断される。

単剤で他に有用性を示す薬剤として、リポソーマルドキソルビシン<sup>1)</sup>、テモゾロミド<sup>2)</sup>等が挙げられること、また、新規キナーゼ阻害剤として、パゾパニブが承認申請中であることから<sup>3, 4)</sup>、他剤と比較した本剤の有用性が高いとは判断できない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

必要な臨床試験の種類としては、日本人での用量設定試験、有効性確認を主目的とした第 II 相臨床試験（副次的目的：安全性確認）が考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Judson I, Radford JA, Harris M, et al.: Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 37 (7): 870-7, 2001.
- 2) Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, Orrico R, Bagiella E, Troxel AB, Taub RN. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2003 Nov 1;98(9):1942-6.
- 3) Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, et al.: PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *J. Clin. Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr LBA10002)
- 4) [http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2011\\_07/P1000715.html](http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2011_07/P1000715.html)
- 5) García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas study. *J Clin Oncol.* 2011 29(18):2528-33.
- 6) Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, Verweij J, Wagener T, Steward W, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 1991 2(4):307-9.
- 7) [Zucali PA](#), [Bertuzzi A](#), [Parra HJ](#), [Campagnoli E](#), [Quagliuolo V](#), [Santoro A](#), et al. The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs.* 2008 26(2):175-81.