

(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-116
	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。)	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 750 mg/m <sup>2</sup> と硫酸ビンクリスチン 1.4 mg/m <sup>2</sup> を 1 日目に静脈投与し、ダカルバジン 600 mg/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、600 mg/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。
	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)	

<p>企業とし の 意 思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>CVD 療法は切除不能の転移性褐色細胞腫に対して、最も汎用される化学療法レジメンと言えるものの、海外において要望適応に対して承認はない。また、その効果としては、現在までの報告では、カテコールアミン分泌抑制効果及び腫瘍縮小効果に限定され、その延命効果については明確な証明がなされていない。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ない。</p> <p>本邦における悪性褐色細胞腫患者数は、「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班による調査結果では2009年12月現在300人程度と推計され、切除不能の患者となると更に対象数は少ないものと思われる。要望された適応におけるCVD療法の有効性を検証するために臨床試験を実施することは実質的に不可能と考えられる。</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</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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>CVD 療法は転移性褐色細胞腫に対して、最も汎用される化学療法レジメンと言えるものの、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。本療法も含め、転移性褐色細胞腫に対し、有効性が確認されている化学療法レジメンは存在しないことから、上記の基準のいずれにも該当しないと判断した。</p>

エックシ、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	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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。）</u></p>	<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		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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

CVD 療法による無作為化比較試験等の公表文献としての報告は確認されなかった。

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

要望書からの追記はない。

#### (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、CVD 療法の記載は確認されなかった。

<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、CVD 療法は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、との記載がある。

#### (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>

- ・ 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン) の Neuroendocrine Tumors の最新版 (V.I.2011) においては、転移性褐色細胞腫に対して、CVD 療法は 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

がある。

- ・米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) においては、転移性褐色細胞腫治療において、最も定評のある化学療法レジメンとして CVD 療法が記載されている。しかしながら、化学療法は生存を改善しないことが示されており、それでも、症状の緩和目的に化学療法を試みることは可能であるとの記載がある。
- ・米国臨床腫瘍学会(ASCO)の診療ガイドライン及び欧州臨床腫瘍学会(ESMO)の診療ガイドラインを確認したが、記載は確認できなかった。

<日本におけるガイドライン等>

該当なし

(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

- ・野村らは1985年から2006年に診断、治療された32症例の生存曲線を retrospective に解析した<sup>1)</sup>。CVD療法を実施した16例と対照群9例を解析したところ、CVD治療群で生存期間の延長を認めなかった。

(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「褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む)」である。NCCNガイドラインにおいては、転移性褐色細胞腫に対して、CVD療法は category 2A として記載がある。CVD療法は転移性褐色細胞腫に対して、最も定評のある化学療法レジメンと言えるものの、その効果は、カテコールアミン分泌抑制効果及び腫瘍縮小効果に限定され、その延命効果については明確な証明がなされておらず、有効性が確立されているとは判断できない。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup> と硫酸ビンクリスチン 1.4 mg/m<sup>2</sup> を1日目に静脈投与し、ダカルバジン 600 mg/m<sup>2</sup> を1日目と2日目に静脈投与し、21日間の休薬を含めて1クールとするものである。この用法・用量は、Averbuch プロトコルとして報告されているもの<sup>2)</sup> が基になっているものの、その有用性が確立されているとは判断できない。

また、本剤の既承認用法・用量は、「1日量 100~200 mg を5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する」(悪性黒色腫の場合)、もしくは、「1日1回 375 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、13日間休薬する」(ホジキン病(ホジキンリンパ腫)の場合)であり、要望のあった用法・用量は既承認の1回最高用量を超えるものである。

褐色細胞腫において、CVD療法として本剤 600 mg/m<sup>2</sup> を2日連日投与した際

の安全性については、成瀬らの報告<sup>3)</sup>にまとめられている。それによると、副作用として、一過性の骨髄機能抑制（主に、白血球減少、貧血、血小板減少など）、肝機能障害、発熱、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と報告しており、また、国内公表文献においては、いくつかの症例報告において、同様の副作用の報告がある<sup>4~6)</sup>。これら事象については、既承認の使用においても、認められる事象であるものの、例数が限定され、また、重症度等についての情報が不足しているのが現状である。なお、弊社が副作用として収集した報告の中には、褐色細胞腫において、CVD療法として本剤 600mg/m<sup>2</sup>を投与し、間質性肺炎が1例認められた報告がある。当該副作用については、再投与にて再燃がないということから、本剤との関連性が低いとして報告されている。

以上より、本剤 600mg/m<sup>2</sup>の2日連日投与の安全性に関する報告は、充分ではない。

#### <臨床的位置づけについて>

要望書に記載されたエビデンスはいずれも比較対照群を設定しない、有効性確認を主目的とした第II相試験あるいは後ろ向きコホート試験であり、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NCCNガイドラインにおいて、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、本剤使用のエビデンスは不足していると判断される。

#### 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) Nomura K, et al. Survival of Patients with Metastatic malignant Pheochromocytoma and Efficacy of Combined Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine Chemotherapy, J Clin Endocrinol Metab 94: 2850-6, 2009.
- 2) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Internal Med 109: 267-73, 1988.
- 3) 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 65: 1936-41, 2010.

- 4) 永田仁夫, 高山達也, 西島誠聡, 麦谷荘一, 牛山知己, 大園誠一郎 「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 101: 615-8, 2010.
- 5) 波多野孝史, 五十嵐宏, 古田希, 清田浩, 岸本幸一, 大石幸彦 「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 49: 496-9, 2001.
- 6) 森一郎, 藤岡圭, 池田貴英, 梶田和男, 宇野嘉弘, 森田浩之, 石塚達夫 「長期生存中の悪性褐色細胞腫患者にCVD療法施行し改善を認めた1例」日本内分泌学会雑誌 83: 759, 2007.