

	<p>ファミド、ビンクリスチン硫酸塩及びダカルバジン) 共に、欧米等 6 か国において要望適応の承認はない。したがって、そのエビデンス・レベルは高くないと考えられる。</p> <p>また、要望者記載のように、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において、良性褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む)の推計患者数が 2,920 人、そのうち悪性が 320 人(11%)と報告されており、希少疾患であることから CVD 療法の有効性を検証するための臨床試験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 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</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(致死的な疾患)</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)</p> <p>褐色細胞腫の約 90%は副腎原発、約 10%は交感神経節原発の傍神経節細胞腫であり、副腎原発褐色細胞腫の約 10%、傍神経節細胞腫の 15~35%が非クロマフィン組織への転移をきたす悪性褐色細胞腫である。腫瘍の残存、転移には化学療法、放射線療法などを組み合わせて多角的な治療が行われるが、確実に有効な治療法はなく、悪性褐色細胞腫は臨床的に最も診断、治療が困難な内分泌性高血圧症である¹⁾。</p> <p>したがって、企業としては「ア」に該当すると判断した。</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えられる</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)</p> <p>CVD 療法は、教科書・ガイドライン等において転移性褐色細胞腫治療の最も定評のある化学療法レジメンとされているものの、世界的に大規模な検討がなく、長期予後への影響が明らかでないため、その推奨度は高くない。更に、CVD 療法使用の 3 剤(シクロホスファミド、ビンクリスチン硫酸塩及びダカルバジン)共に、欧米等 6 か国において要望適応の承認はない。したがって、そのエビデンス</p>

	<p>ス・レベルは高くないと考えられる。</p> <p>以上より、本療法も含め転移性褐色細胞腫治療の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、「エ」に該当すると判断した。</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

<p>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。)</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か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量	
		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)	承認なし																																																						
		効能・効果																																																							
		用法・用量																																																							
		備考																																																							
	英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																						
		効能・効果																																																							
		用法・用量																																																							
		備考																																																							
	独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																						
		効能・効果																																																							
		用法・用量																																																							
		備考																																																							
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																						
		効能・効果																																																							
		用法・用量																																																							
		備考																																																							
	加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																						
効能・効果																																																									
用法・用量																																																									
備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	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。)	<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) Embase（検索実施日：2011年11月25日）

〔検索式及び結果〕

#1 'vincristine'/exp OR 'vincristine sulfate'/exp

#2 'pheochromocytoma'/exp/mj

#3 'melanocytosis'/exp/mj

#4 #2 or #3

#5 #1 and #4

#6 #5 and [humans]/lim = 139件

（注：「/exp」は統制語、「/mj」は、主要文献に限定、[humans]/lim はヒトに限定）

2) PubMed（検索実施日：2011年11月25日）

〔検索式及び結果〕

#1 "Vincristine"[Mesh]

#2 "Pheochromocytoma"[Mesh]

#3 melanocytoma

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4 = 32件

（注：[Mesh]は統制語）

3) JMEDPlus（検索実施日：2011年11月25日）

L1 ビンクリスチン + vincristine + オンコビン + Oncovin+ ロイロクリスチン + Leurocristine

L2 褐色細胞腫 + クロム親和性細胞腫 + クロム親和性腫瘍 + クロム親和細胞腫 + 好クロム細胞腫

L3 L1 AND L2

L4 L3 and (ヒト/CW) = 98件

（注：「ヒト/CW」はヒトに限定）

4) iyakuSearch (検索実施日：2011年11月25日)

(ビンクリスチン + vincristine + オンコビン + Oncovin+ ロイロクリスチン + Leurocristine) *(褐色細胞腫 + クロム親和性細胞腫 + クロム親和性腫瘍 + クロム親和細胞腫 + 好クロム細胞腫) = 34件

注：(*はAND, +はORの意味)

[文献・成書等の選定理由の概略]

4つのデータベース (Embase、PubMed、JMEDPlus、iyakuSearch) を用いて文献検索を行った。

上記の結果、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

(1) に示すデータベースの検索結果の中から、要望書からの追加報告は確認されなかった。

(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) Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th : Chapter 110: Adrenal Tumors (P1485-6) ²⁾

「種々の化学療法レジメンが悪性褐色細胞種の治療として検討されてきた。しかし、検討された症例数が少ないため、標準的な化学療法レジメンの確立が困難である。CPMのようなアルキル化剤がほとんどの施設で使用されてきた。最も有効なレジメンは、CPMとVCR及びダカルバジンとの併用療法(CVD療法)で、1985年に導入された。最近の研究では、CR率は0~33%、PRは0~57%である。」との記載がある。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 「41. 内分泌がん」「C褐色細胞腫」³⁾

「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。」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>

海外におけるガイドラインとして米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン)、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン及び欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドラインを、また、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) における記載状況について調査を行った。

記載のなかった ASCO 及び ESMO 以外の記載を以下にまとめた。

1) NCCN ガイドライン (Neuroendocrine Tumors ver.1.2011) ⁴⁾

転移性褐色細胞腫治療において、CVD 療法は category 2A として記載されている。

2) NCI-PDQ : 褐色細胞腫と傍神経節腫の治療 ⁵⁾

(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000681246#)

転移性褐色細胞腫の項に、「転移性褐色細胞腫治療については、化学療法は生存を改善しないことが示されている」とした上で、CVD 療法 (Averbuch プロトコル) が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

現時点では、本邦の褐色細胞腫に関する診療ガイドラインは存在しない。

(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

1) 要望内容に関して、本邦において報告されているものは 1 報のみであり、1985 年～2006 年で、診断・治療された 32 症例の生存曲線を retrospective に解析した結果、CVD 療法を実施した 16 例は、対照群 9 例と比較して、長い生存期間を示す症例があるが、特に女性や、初発の副腎由来の腫瘍について、生存期間を延長していないと報告されている⁶⁾。

(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。CVD 療法は、教科書・ガイドライン等において転移性褐色細胞腫治療の最も定評のある化学療法レジメンとされているものの、世界的に大規模な検討がなく、長期予後への影響が明らかでないため、その推奨度は高くない (category 2A である)。

更に、CVD 療法使用の 3 剤（シクロホスファミド、ビンクリスチン硫酸塩及びダカルバジン）共に、欧米等 6 か国において要望適応の承認はない。したがって、その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、CVD 療法（シクロホスファミド 750mg/m² とビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m² を 1 日目に静脈投与し、ダカルバジン 600mg/m² 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、ビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m²（体表面積）の静脈投与である。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が基になっており⁷⁾、その他試験においても同様の用法・用量である。しかしながら、検討された症例数が少ないため、その用法・用量が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 >

要望者が引用している試験は、いずれも症例数が少なく、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 retrospective 試験であり、エビデンス・レベルとしては高い試験ではないと考えられる。更に、CVD 治療は、NCCN ガイドラインにおいて category 2A 推奨レベルであり、本邦教科書³⁾においても「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。」と記載されており、エビデンス・レベルは高くないと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

有効性検証のための第 III 相試験が考えられるが、希少疾患のため世界的にも臨床試験の実施が困難である。

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 褐色細胞腫診療マニュアル（第 1 版、2008 年）p.74-79
- 2) Kitano M, et al. Chapter 110: Adrenal Tumors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.1485-6.
- 3) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2009. P. 650

- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines Version 1.2011 Neuroendocrine Tumors
- 5) NCI-PDQ : 褐色細胞腫と傍神経節腫の治療
(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000681246#)
- 6) 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.
- 7) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Ann Intern Med 109: 267-73, 1988.