

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| <p>要望者<br/>(該当するものにチェックする。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 学会<br/>(学会名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体<br/>(患者団体名 ; )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人</p> |  |
| <p>優先順位</p>                     | <p>2 位 (全 7 要望中)</p>  |  |
| <p>要望する医薬品</p>                  | <p>成分名<br/>(一般名)</p>  | <p>シクロホスファミド水和物</p>  |
|                                 | <p>販売名</p>  | <p>注射用エンドキサン 100mg ・ 同 500mg</p>   |
|                                 | <p>会社名</p>  | <p>塩野義製薬株式会社<sup>①</sup></p>   |
|                                 | <p>国内関連学会</p>   | <p>社団法人 日本内分泌学会<br/>(選定理由)<br/>日本内分泌学会は、褐色細胞腫と傍神経節腫の産生するカテコールアミンによる生体反応に関する国内最大の学術団体であり、平成 19 年には同学会の臨床重要課題「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」を定め、米国 NIH の PRESSOR (Pheochromocytoma and Rarangioma Research Support Organization) とも交流があるため。</p> |
| <p>要望内容</p>                     | <p>未承認薬・適応外薬の分類<br/>(該当するものにチェックする。)</p>  | <p><input type="checkbox"/> 未承認薬    <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>   |
|                                 | <p>効能・効果<br/>(要望する効能・効果について記載する。)</p>   | <p>褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む)</p>  |
|                                 | <p>用法・用量<br/>(要望する用法・用量について記載する。)</p>   | <p>CVD 治療 (シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup> と硫酸ビンクリスチン 1.4mg/2 を 1 日目に静脈投与し、ダカルバジン 600mg/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 コールとする。)<br/>として、<br/>750mg/m<sup>2</sup> 体表面積静脈投与する。なお、年齢、</p>                               |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | <p>症状により適宜増減する。</p>                                  |
|   | <p>備 考<br/>(該当する場合はチェックする。)</p>  | <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br/>(特記事項等)</p> |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(該当するものにチェックし、該当すると考え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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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数年の経過で緩徐に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ところ、本疾患が再発・転移を繰り返すことにより、手術不適応となった場合、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、骨転移では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、「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。</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 checked="" 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における褐色細胞腫 (傍神経節腫を含む) の病型、患者数 (国内外の異同) について</p> <p>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 (傍神経節腫を含む) の推計患者数が 2,600 人、悪性が 320 人 (11%) と報告された。</p> |  |

|    |  |
|----|--|
|    | <p>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。原発臓器を副腎髓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腫は、カテコールアミン産生腫瘍として同じ腫瘍形を示す。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬について</p> <p>当該疾患の医薬品としては、フェオ MIBG (I-131MIBG)、ミオ MIBG (I-123MIBG)、レギチーン注射液の3種類が承認されている。前者2種類は画像診断薬で、後者は診断および術前・術中の血圧調整に承認されている。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（傍神経節腫を含む）治療薬の問題点</p> <p>当該疾患の治療薬は、承認されたものがない。</p> <p>(4) 要望医薬品シクロホスファミドについて</p> <p>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医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用な症例には、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</p> <p>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「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 | <p>&lt;要望した関連する薬剤の優先順位について&gt;</p> <p>(1) 今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬について</p> <p>欧米等において、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬として承認され、多くの患者が使用しているものの、本邦で承認されていない治療薬が、現時点において1種類存在する。また、海外で質の高いエビデンスが得られつつあり、多くの患者で使用されている</p>  |

ものの、本邦で承認されていない治療薬が、現時点において5種類存在している（下表参照）

今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬の概略

| 販売名                     | 一般名   | 製造販売会社                   | 規格                        | 用量                                    | 投与経路                  | 投与頻度           | 適応病型  |
|-------------------------|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------|---|
| フェオ<br>MIBG-I131<br>注射液 | 3-ヨードベン<br>ジルグ<br>アニジ<br>ン<br>(131I)<br>注射液 | 富士フイルム<br>RIファーマ株<br>式会社 | 溶<br>液、<br>バイ<br>アル       | 1回 3.7～<br>11.2GBq                    | 静<br>脈<br>内<br>投<br>与 | 1回<br>／数<br>ヶ月 | 褐色<br>細胞<br>腫、<br>甲状<br>腺髄<br>様<br>癌、<br>神経<br>芽腫 |
| 注射用エン<br>ドキサン<br>500mg  | シク<br>ロホ<br>スフ<br>アミ<br>ド                   | シオノ<br>ギ製薬               | 凍結<br>乾<br>燥、<br>バイ<br>アル | 1日1回<br>750mg/m <sup>2</sup>          | 静<br>脈<br>内<br>投<br>与 | 3週<br>間休<br>薬  | 悪性<br>褐色<br>細胞<br>腫、<br>悪性<br>傍神<br>経節<br>腫       |
| オンコビン<br>注射用<br>1mg     | 硫酸<br>ビン<br>クリ<br>スチ<br>ン                   | 日本化<br>薬株式<br>会社         | 凍結<br>乾<br>燥、<br>バイ<br>アル | 1日1回<br>1.4mg/m <sup>2</sup>          | 静<br>脈<br>内<br>投<br>与 | 3週<br>間休<br>薬  | 悪性<br>褐色<br>細胞<br>腫、<br>悪性<br>傍神<br>経節<br>腫       |
| ダカルバジ<br>ン注射用<br>100    | ダカ<br>ルバ<br>ジン                              | 協和発<br>酵キリ<br>ン株式<br>会社  | 凍結<br>乾<br>燥、<br>バイ<br>アル | 1日1回<br>600mg/m <sup>2</sup><br>2日間連続 | 静<br>脈<br>投<br>与      | 3週<br>間休<br>薬  | 悪性<br>褐色<br>細胞<br>腫、<br>悪性                        |

|  |                  |             |                  |      |                     |      |                   |                     |
|--|------------------|-------------|------------------|------|---------------------|------|-------------------|---------------------|
|  |                  |             |                  |      |                     |      |                   | 傍神経節腫               |
|  | スーテント            | スニチニブリンゴ酸   | ファイザー株式会社        | カプセル | 1日1回<br>50mg        | 経口投与 | 4週間連続投与、<br>2週間休薬 | 悪性褐色細胞腫、<br>悪性傍神経節腫 |
|  | デムサー<br>(DEMSER) | α-メチルパラチロシン | Aton Pharma, LLC | カプセル | 1日<br>2000mgを<br>上限 | 経口投与 | 1日<br>4回          | 悪性褐色細胞腫、<br>悪性傍神経節腫 |

今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬の  
欧米等でのガイドライン上の位置づけ

|                               | 一般名  | 適応病型    |         |
|-------------------------------|--|---------|---------|
|                               |  | 悪性褐色細胞腫 | 良性褐色細胞腫 |
| 本邦で既承認                        | レギチーン注射液<br>10mg                             |         |         |
| 今回要望した医薬品<br>（上から優先順位が高い順に記載） | 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液<br>（本邦では別効能で承認されている） |         |         |
|                               | シクロホスファミド<br>（本邦では別効能で承認されている）               |         |         |
|                               | 硫酸ビンクリスチン<br>（本邦では別効能で承認されている）               |         |         |
|                               | ダカルバジン<br>（本邦では別効能で承認されている）                  |         |         |

|  |                                  |  |  |
|--|----------------------------------|--|--|
|  | 認されている)                          |  |  |
|  | スニチニブリンゴ酸<br>(本邦では別効能で承認されている)   |  |  |
|  | $\alpha$ -メチルパラタイロシン<br>(本邦で未承認) |  |  |

◎：第一選択薬、 ○：第二選択薬

本邦で必要とされる臨床試験については、下記の「4.実施すべき試験の種類とその方法案」項に記載したが、それ以外にシクロホスファミドの本邦における承認時及び承認後の課題として、薬剤使用ガイドライン作成、市販後データの分析、医師教育、患者教育と適切なインフォームドコンセント取得の徹底などが必要と考える。

(2) 今回要望した7つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬の優先順位について

- 優先順位 1 位： 要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液(本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品)

要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液は、欧米等のガイドライン（EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008年)）において、選択薬として位置づけられている。主成分による有効性は、確認されており、製法を意図する商品の臨床試験が米国でも開始されている。悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液を優先順位 1 位とした。

- 優先順位 2 位： 要望医薬品 シクロホスファミド（本要望書記載の要望医薬品）

要望医薬品シクロホスファミドは、欧米等の教科書において、要望医薬品硫酸ビンクリスチンおよび要望医薬品ダカルバジンと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療の選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1988年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示

|  |   |
|--|---|
|  | <p>す症例が 30%ていどであるが安全性が高いことから、広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品シクロホスファミドを優先順位 2 位とした。</p> <p>● 優先順位 3 位： 要望医薬品 硫酸ビンクリスチン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品硫酸ビンクリスチンは、欧米等の教科書において、要望医薬品シクロホスファミドおよび要望医薬品ダカルバジンと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療の選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989 年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%ていどであるが安全性が高いことから、広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品硫酸ビンクリスチンを優先順位 3 位とした。</p> <p>● 優先順位 4 位： 要望医薬品 ダカルバジン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品ダカルバジンは、欧米等の教科書において、要望医薬品硫酸ビンクリスチンおよび要望医薬品シクロホスファミドと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療の選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989 年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%ていどであるが安全性が高いことから、広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品ダカルバジンを優先順位 4 位とした。</p> <p>● 優先順位 5 位： 要望医薬品 スニチニブリンゴ酸（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、カプセル剤の 4 週間連続経口投与であり、要望医薬品 I-131MIBG や要望医薬品シクロホスファミド、要望医薬品硫酸ビンクリスチン、要望医薬品ダカルバジン治療のように入院を必要としない。欧米等で臨床試験</p> |
|--|---|

|  |  |
|--|--|
|  | <p>が開始され、有効性が証明されつつある。さらに、要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、作用機序が異なることから、悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品スニチニブリンゴ酸を優先順位5位とした。</p> <p>● 優先順位6位： 要望医薬品 <math>\alpha</math>-パラメチルタイロシン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品<math>\alpha</math>-メチルパラタイロシンは、他の要望医薬品と異なり、腫瘍のカテコールアミン合成を阻害し、症状を緩和する。欧米等で当該疾患に日常的に使用されていることから、本邦でも使用可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品<math>\alpha</math>-メチルパラタイロシンを優先順位6位とした。</p> |
|--|--|

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<br/>(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 |                            |  |
|  | [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                      |  |
|  |   | 用法・用量                      |  |
|  |   | 備考                         |  |
|  | 英国  | 販売名（企業名）                   |  |
|  |   | 効能・効果                      |  |
|  |   | 用法・用量                      |  |
| 備考   |   |                            |  |
| 独国   | 販売名（企業名）  |                            |  |
|  | 効能・効果   |                            |  |
|  | 用法・用量   |                            |  |
|  | 備考  |                            |  |
| 仏国   | 販売名（企業名）  |                            |  |
|  | 効能・効果   |                            |  |
|  | 用法・用量   |                            |  |
|  | 備考  |                            |  |
| 加国   | 販売名（企業名）  |                            |  |



|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|   |  | 効能・効果   |   |
|   |  | 用法・用量   |   |
|   |  | 備考  |   |
|   | 豪国   | 販売名（企業名）  |   |
|   |  | 効能・効果   |   |
|   |  | 用法・用量   |   |
|   |  | 備考  |   |
| <p>欧米等6か国での標準的使用状況<br/> <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 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<br>ン名   |   |
|   |  | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連の<br>ある記載箇所）   |   |
|   |  | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連の<br>ある記載箇所）   |   |
|   |  | ガイドライン<br>の根拠論文   |   |
|   |  | 備考  |   |
|   | 英国   | ガイドライ<br>ン名   | Paediatric Endocrine Tumores <sup>②</sup>   |
|   |  | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連の<br>ある記載箇所）   | CHAPTER 4<br>Phaeochromocytoma<br>Malignant Phaeochromocytoma   |
|   |  | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連の<br>ある記載箇所）   | 記載なし  |
|   |  | ガイドライン<br>の根拠論文   | Averbach SD, Steakley LS, Young RC et al.<br>Malignant pheochromocytoma: effective treatment<br>with a combination of cyclophosphamide, vincristine<br>and dicarbazine.<br>Internal Med 1988; 109: 267-273 <sup>③</sup> |
| 備考  |  | A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best<br>Practice from a Working Group Convened Under the<br>Auspices of the BSPED and UKCCSG (rare tumor<br>working groups) |   |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    |   | <p>Endorsed by the Clinical Committee of the Society for Endocrinology (SfE)</p> <p>Dr. Helen A Spoudeas 監修</p> <p>In conjunction</p> <p>British Association of Endocrine Surgeons (BAES)</p> <p>British Association of Paediatric Surgeons (BAPS)</p> <p>British Society of Human Genetics (BSHG)</p> <p>British Paediatric Neurosurgical Group (BPNG)</p> <p>Radiotherapy, Radiology and CNS Tumour Divisions of UKCCSG</p> |
| 独国 | ガイドライ<br>ン名                               |   |
|    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |   |
|    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |   |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文                           |   |
|    | 備考  |   |
| 仏国 | ガイドライ<br>ン名                               |   |
|    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |   |
|    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |   |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文                           |   |
|    | 備考  |   |
| 加国 | ガイドライ<br>ン名                               |   |
|    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |   |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(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>

<海外における臨床試験等>

1) PubMed で、CVD および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、22 報が該当、(検査日:2011年5月18日)し、以下の基準を満たす論文は、2 報が選定された。

- ・ 2001 年以降掲載
- ・ 患者数が 10 名以上
- ・ 最終診断が、生化学検査あるいは画像検査
- ・ 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- ・ CVD の用量が明らか

- (1)Edstrom Elder E, Hjelm Skog AL, Hoog A, Hamberger B. The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. Eur J Surg Oncol. 2003 Apr;29(3):278-83.
- (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).

<日本における臨床試験等>

1) 日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「CVD Protocol/TH or CVD 療法/AL」をキーワードとして検索され、28報が該当、(検査日:2011年5月17日)し、以下の基準を満たす論文は、PubMedの検索と併せて、1報が選定された。

- ・ 2001年以降掲載
- ・ 患者数が5名以上
- ・ 最終診断が、生化学検査あるいは画像検査
- ・ 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- ・ CVDの用量が明らか
- ・ 会議録を除く

- (1)Nomura K, Kimura H, Shimizu S, Kodama H, Okamoto T, Obara T, Takano K. Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2850-6.

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

1) Peer-reviewed journal の総説

PubMedで、CVDおよびpheochromocytomaをキーワードとして検索され、22報が該当、(検査日:2011年5月18日)し、2001年以降の掲載で2報の総説が選定された。

- (1)Adjalle R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2009 Sep;41(9):687-96.
- (2)Santarpia L, Habra MA, Jimenez C. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: molecular signaling pathways and emerging therapies. Horm Metab Res. 2009 Sep;41(9):680-6.

ドイツのScholzらは、14人のCVD治療で、CR=2名、PR=6名と報告し、中程度の毒性があるものの有効であると報告した<sup>④</sup>。

イギリスでは、CVD療法が有用であると報告した<sup>⑤</sup>。

日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「CVD Protocol/TH or CVD 療法/AL」をキーワードとして検索され、27報が該当、(検査日:2011年5月18日)し、基準を満たす論文は、2001年以降の掲載で3報の総説が選定された。

- (1) 成瀬光栄, 田辺晶代, 立木美香, 高野加寿恵. 【副腎腫瘍 Update】 褐色細胞腫 悪性褐色細胞腫の薬物治療 化学療法の実際と治療効果. Urology View(1347-9636) 2008.12;6(6);101-105.
- (2) 田辺晶代, 成瀬光栄, 立木美香, 津曲綾, 高野加寿恵. 【褐色細胞腫 最近の話題】 悪性褐色細胞腫に対するCVD療法. 内分泌外科(0914-9953) 2008.09;25(3);177-182.

- (3) 田辺晶代, 成瀬光栄, 立木美香, 高野加寿恵. 【悪性褐色細胞腫の診断と治療 現状と今後の課題】 化学療法の実際と治療効果の現状. ホルモンと臨床(0045-7167) 2007.11;55(11);1065-1069.

2) メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed で、CVD および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、22 報が該当、(検査日：2011年5月18日)し、メタ・アナリシスは、無かった。  
日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「CVD Protocol/TH or CVD 療法/AL」をキーワードとして検索され、27 報が該当 (検査日：2011年5月18日)し、メタ・アナリシスは、無かった。

(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) Manual of Endocrinology and Metabolism Fourth Edition

Norman Lavin, MD, PhD, FACEFAAP 監修 2009年 P160-164

悪性褐色細胞腫が活動的な患者の QOL 改善を求める為に有効と紹介している。

2) The chemotherapy source book 著者: Michael Clinton Perry 2001年

P419-420

最も良い成績を残した化学療法として、Overall response を 57%と紹介している。

3) Williams Textbook of Endocrinology

<日本における教科書等>

1) 褐色細胞腫診療マニュアル (第1版、2008年) p.74-79

2) 褐色細胞腫 診療指針 2010 (2010年) p.23-25, 47-54

(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>

3) 英国小児内分泌糖尿病学会ガイドライン

Paediatric Endocrine Tumores ⑥

(British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, [http://www.bsped.org.uk/professional/guidelines/enocrinetumour/RareEndocrineTumour\\_final.pdf](http://www.bsped.org.uk/professional/guidelines/enocrinetumour/RareEndocrineTumour_final.pdf))

悪性褐色細胞腫の患者の治療法には、摘除不能の場合、Phenoxybenzamine、doxazosin および  $\alpha$ -メチルパラタイロシンで症状緩和が行われる。I-131MIBG 治療は、単独でも化学療法との併用でも有効である。化学療法 (シ

クロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、ダカルバジン併用療法) 単独による有効性も報告されている。

以下の表は、悪性褐色細胞腫治療の英国小児内分泌糖尿病学会ガイドライン上の位置づけ

| 一般名  | 悪性褐色細胞腫 |
|--|---------|
| 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液<br>(本邦では別効能で承認されている) | ◎       |
| シクロホスファミド<br>(本邦では別効能で承認されている)               | ○       |
| 硫酸ビンクリスチン<br>(本邦では別効能で承認されている)               | ○       |
| ダカルバジン<br>(本邦では別効能で承認されている)                  | ○       |

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)15例の悪性褐色細胞腫にて、最大腫瘍径が50%以上縮小を示した症例が33%認められた。尿中ルアドレカリン値の評価では、治療前に比較して50%以上減少を有効とした場合、36ヶ月以上持続した症例が44%であった<sup>7)</sup>。

(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>

褐色細胞腫(傍神経節腫を含む)の治療

<要望用法・用量について>

1日1回 750mg/m<sup>2</sup> 3週間休薬

<臨床的位置づけについて>

手術不応性の悪性褐色細胞腫(傍神経節腫を含む)

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 前臨床試験

本邦では別効能で承認されていることから、必要ない。

2) 臨床試験

1989年の報告以後、多くの臨床使用実績があり、安全は、担保されている。有効性は、臨床試験としての解析が行われていない。

投与量と投与回数の有効性を確認する必要がある。  
希少疾患であり、遺伝性の疾患であることを考慮して、統計学的有為差による試験立案では無く、最小限の臨床試験で有効性の判断を行う。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- ①注射用エンドキサン 能書
- ②Endtext.org  
Chapter34-Pheochromocytoma  
<http://www.endotext.org/adrenal/adrenal34/adrenalframe34.htm>
- ③ Averbuch SD, Steakley CS, Young RD, et al: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 1988; 109(4) : 267-273
- ④ Tim Scholz, Graeme Eisenhofer, Karel Pack, Henning Dralle, and Hendrik Lehnert. CLINICAL REVIEW: Current Treatment of Malignant Pheochromocytoma. J clin Endocrinol Matab, April 2007, 92(4): 1217-1225
- ⑤Alexandra Chrisoulidou, Gregory Kaltsas, Ioannis Ilias and Ashley B Grossman. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Endocrine-Related Cancer (2007) 14 569-585
- ⑥British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes
- ⑦褐色細胞腫診療マニュアル（第1版、2008年）p.74-79