

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会 )	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )	
	<input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	28位 (全33要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ダカルバジン
	販売名	ダカルバジン
	会社名	協和発酵キリン
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」へ	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

<p>の該当性 (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>脂肪、筋肉、血管などの非上皮系細胞由来の結合組織に発生する悪性腫瘍である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>国内では軟部肉腫に対する化学療法の二次治療は確立されていない。</p>
<p>備考</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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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> <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)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>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></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></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">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	なし	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	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																																					
米国	販売名 (企業名)	なし																																				
	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  <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 checked="" 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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	Generally accepted systemic therapy agents and regimens single agents	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	引用されている臨床試験から 250mg/m <sup>2</sup> day1-4 での投与が推奨されていると読み取れる。	
		ガイドライン の根拠論文	<p>Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al.            Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. J Clin Oncol 1989;7(9): 1208-1216.</p> <p>An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol. 1993 Jul;11(7):1276-85.</p> <p>Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study J Natl Cancer Inst. 1991 Jul 3;83(13):926-32.</p>	

		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) PubMed 「soft tissue sarcoma dacarbazine」として検索。

<海外における臨床試験等>

1) 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.

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, Gómez-España A, Fra J, Cruz J, Poveda A, Meana A, Pericay C, Cubedo R, Rubió J, De Juan A, Láinez N, Carrasco JA, de Andrés R, Buesa JM; Spanish Group for Research on Sarcomas.

J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2528-33. Epub 2011 May 23.

2005年から2008年に登録された113人の前治療歴のある軟部肉腫患者に対してダカルバジン+ゲムシタビン、ダカルバジン単剤投与を行った。ダカルバジン単剤投与群の3ヶ月の無象悪生存期間は37%であり、生存期間中央値は8.2ヶ月であった。毒性は許容されるものであった。

Antman, K et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993; 11:1276

Antman, K et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. Cancer 1998; 82:1288

上記文献から軟部肉腫に対するダカルバジン投与は奏効が認められている。

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue.

Semin Oncol. 1992 Dec;19(6 Suppl 12):13-20.

ダカルバジンの単剤投与での奏効割合は16%とされている。

(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) Cancer Management: A Multidisciplinary Approach twelve edition

軟部肉腫の切除不能、進行転移性軟部肉腫に対する化学療法の記事。

ダカルバジンの軟部肉腫に対する効果は1970年代から認識されており、第II層臨床試験にて確認されている。

<日本における教科書等>

1) がん診療レジデントマニュアル 第5版  
局所進行、遠隔転移の悪性軟部肉腫の治療法としてダカルバジンの記載がある。

(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>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology  
軟部肉腫の全身化学療法、単剤投与の欄にダカルバジンが記載されている。

<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)

(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>

1) 再発、進行、遠隔転移のある軟部肉腫患者に対するダカルバジンの投与は、10～20%程度の奏効割合が海外の第II層臨床試験にて報告されているが、本邦では適応外使用となっている。

<要望用法・用量について>

1) ダカルバジン 250 mg/m<sup>2</sup> day1-4 3週おきもしくは4週おき単剤での投与量と安全性、有効性を明確に示した文献はない。それぞれの臨床試験での投与方法が異なるが、それらの安全性と有効性を直接比較した試験はみられない。本邦ではダカルバジンは第1次治療で投与されることはあまりなく、第2次以降の治療にて投与される可能性が高いと考えられるため、安全性を重視し、250mg/m<sup>2</sup> day1-4での投与がもっとも適切と考えられた。

多剤併用での投与における下記文献での投与量が現時点では妥当と考えられる。

Antman, K et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993; 11:1276

Antman, K et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with

advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. Cancer 1998; 82:1288

<臨床的位置づけについて>

1) 再発、進行、遠隔転移のある軟部肉腫患者の化学療法、2次治療の選択肢としての位置づけ。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 再発、進行、遠隔転移があり、前治療歴がある軟部肉腫患者に対するダカルバジン単剤投与 VS BSC の安全性および有効性臨床試験。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)