

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書
 シクロホスファミド水和物
 褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シクロホスファミド水和物	
	販売名：注射用エンドキサン 100mg、注射用エンドキサン 500mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	褐色細胞腫を考える会、一般社団法人日本内分泌学会、個人	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）
	用法・用量	CVD治療（シクロホスファミド 750mg/m ² と硫酸ビンクリスチン 1.4mg/m ² を1日目に静脈投与し、ダカルバジン 600mg/m ² 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、750mg/m ² 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考	本要望内容は、褐色細胞腫及び傍神経節腫に対するシクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの併用投与（以下、「CVD レジメン」）であることから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、要望番号Ⅱ-98、Ⅱ-116及びⅡ-186について併せて検討を行った。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>検討会議は、「褐色細胞腫及び傍神経節腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内</p>
--

容、並びに海外臨床研究成績等から、欧米等において治療選択肢の一つとして用いられていると考えられるが、対象がん腫に対して承認を有する薬剤が国内にない。したがって、検討会議は、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
<p>効能・効果</p>	<p>悪性疾患</p> <p>シクロホスファミドは、感受性のある悪性腫瘍に対し単独使用で薬効を示すが、他の抗悪性腫瘍剤との併用または順次使用することが多い。下記悪性疾患がしばしばシクロホスファミド感受性を示す：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性リンパ腫（Ann Arbor 分類のⅢ期、Ⅳ期）、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫（結節性、びまん性）、混合細胞型リンパ腫、組織球性リンパ腫、バーキットリンパ腫 2. 多発性骨髄腫 3. 白血病：慢性リンパ性白血病、慢性顆粒球性白血病（通常、急性転化では無効）、急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、小児急性リンパ芽球性（幹細胞）白血病（寛解時の投与は寛解期間延長に有効） 4. 菌状息肉腫（進行性） 5. 神経芽腫（播種性） 6. 卵巣癌 7. 網膜芽腫 8. 乳癌 <p>非悪性疾患</p> <p>生検で診断された小児の「微小変化型」ネフローゼ症候群：</p> <p>シクロホスファミドは、慎重に選択された症例の場合には、生検で診断された小児の「微小変化型」ネフローゼ症候群の症例に使用できるが、一次治療としては使用しないこと。適切な副腎皮質ステロイド治療において十分な反応を示さない、または許容できない副作用が発現した、または発現するおそれがある小児において、シクロホスファミドが寛解をもたらす可能性がある。シクロホスファミドは、成人のネフローゼ症候群や他の腎疾患を適応症としていない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>悪性疾患の治療</p>

	<p>成人及び小児</p> <p>腫瘍の退縮を目的とした治療に限定した使用の場合、血液障害のない患者における初回クールは通常、2～5 日間以上にわたって 40～50mg/kg を分割して静脈内投与する。その他の静脈内投与レジメンでは、10～15mg/kg を7～10 日間毎又は3～5mg/kg を週2回投与する。通常、経口投与は、初回投与と維持投与の両方において1～5mg/kg/日で投与する。</p> <p>その他の静脈内投与レジメン及び経口投与レジメンも多く報告されている。投与量は抗腫瘍効果及び白血球減少に応じて調節すること。総白血球数は投与量の調節に適した客観的指標である。白血球数2,000/mm³までの一時的な減少（短期クールの後）、又は3,000/mm³までの比較的持続的な減少（持続的投与において）は、著明な顆粒球減少症が認められなければ、重症な感染症のリスクはなく、許容できる。細胞毒性のあるレジメンと併用する場合、他の薬剤同様、シクロホスファミドの減量が必要になる場合もある。</p> <p>使用する透析システムにより量的違いがあるものの、シクロホスファミドとその代謝物は、透析可能である。腎機能障害のある患者では、シクロホスファミド代謝の薬物動態パラメータに測定可能な変化が認められることがあるが、それらの患者でシクロホスファミドの用量調節の必要性を示す一貫した根拠はない。</p> <p>非悪性疾患の治療</p> <p>生検で診断された小児の「微小変化型」ネフローゼ症候群</p> <p>1日1回2.5～3mg/kgを60～90日間経口投与する。男性では、投与期間が60日を越えると、精子減少症および無精子症の発生率が上昇する。投与期間が90日間を超えると不妊症となる可能性が増大する。シクロホスファミド投与中は、副腎皮質ステロイド投与を漸減もしくは中止する。血液モニタリングに関しては「使用上の注意」の項参照。</p> <p>溶液の調製と取り扱い</p> <p>非経口製剤は、目視検査の可能な溶液及び容器であれば、投与前に粒子及び変色の有無を調べること。</p> <p>直接注射する場合、滅菌した0.9%塩化ナトリウム溶液を加えて溶解する。</p> <p>注射用製剤として調製する場合は、注射用水を加えて溶解する。シクロホスファミドを水で溶解すると低張となるため、直接注射しないこ</p>
--	--

	<p>と。バイアルに希釈液を加え、よく振って溶解させる。粉末が直ちに完全に溶解しない場合は、数分間バイアルを静置する。</p> <p>溶解する際には、以下の量の希釈液を用いる。</p> <table border="1" data-bbox="432 338 1347 546"> <thead> <tr> <th>規 格</th> <th>シクロホスファミド一水和物としての量</th> <th>希釈液量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>500mg</td> <td>534.5mg</td> <td>25mL</td> </tr> <tr> <td>1g</td> <td>1069.0mg</td> <td>50mL</td> </tr> <tr> <td>2g</td> <td>2138.0mg</td> <td>100mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>0.9%塩化ナトリウム溶液で溶解したシクロホスファミド溶液は静脈内、筋肉内、腹腔内及び胸腔内に投与できる。また、以下の溶液は、静脈内投与できる。</p> <p>ブドウ糖注射液（5%ブドウ糖溶液） ブドウ糖塩化ナトリウム注射液（5%ブドウ糖、0.9%塩化ナトリウム溶液） 5%ブドウ糖リンゲル注射液 乳酸リンゲル注射液 塩化ナトリウム注射液（0.45%塩化ナトリウム溶液） 乳酸ナトリウム注射液（1/6M 乳酸ナトリウム）</p> <p>調製後のシクロホスファミドは、室温で24時間又は冷蔵庫で6日間、化学的及び物理的に安定である。抗菌防腐剤を含んでいないため調製後の溶液の無菌性を保証するよう注意すること。</p> <p>水及び0.9%塩化ナトリウム溶液で調製したシクロホスファミド溶液の浸透圧は以下の表のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="491 1402 1310 1608"> <thead> <tr> <th>シクロホスファミド及び希釈液</th> <th>mOsm/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロホスファミド100mgに対して水5mL</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド100mgに対して0.9%塩化ナトリウム溶液5mL</td> <td>374</td> </tr> </tbody> </table> <p>等張の0.9%塩化ナトリウム溶液のオスモル濃度は289mOsm/Lである。</p> <p>シクロホスファミド水溶液は低張である。</p> <p>経口投与用のシクロホスファミド即時溶液は芳香エリキシルに溶解して調製する。当該溶液は、ガラス容器で冷蔵保存し、14日以内に使用すること。</p>	規 格	シクロホスファミド一水和物としての量	希釈液量	500mg	534.5mg	25mL	1g	1069.0mg	50mL	2g	2138.0mg	100mL	シクロホスファミド及び希釈液	mOsm/L	シクロホスファミド100mgに対して水5mL	74	シクロホスファミド100mgに対して0.9%塩化ナトリウム溶液5mL	374
規 格	シクロホスファミド一水和物としての量	希釈液量																	
500mg	534.5mg	25mL																	
1g	1069.0mg	50mL																	
2g	2138.0mg	100mL																	
シクロホスファミド及び希釈液	mOsm/L																		
シクロホスファミド100mgに対して水5mL	74																		
シクロホスファミド100mgに対して0.9%塩化ナトリウム溶液5mL	374																		
承認年月（または米国における	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月6日現在）。																		

開発の有無)	
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>シクロホスファミドは、成人及び小児の悪性疾患治療用の細胞毒性薬剤である。単剤では、広汎な悪性疾患の客観的な寛解が得られる。また、他の細胞毒性薬剤との併用や放射線療法や手術との併用でも頻繁に使用される。</p>
用法・用量	<p>シクロホスファミドは、静脈内投与又は経口投与で用いられる。</p> <p>シクロホスファミドはがん化学療法の使用経験のある臨床医のみ使用するべきである。シクロホスファミドは投与前、投与中及び投与後の臨床学的、生化学的及び血液学的検査値の定期モニタリング施設を有する機関においてがん専門医の指示の下でのみ投与されるべきである。</p> <p>用量は個々の患者に応じて決定する。投与量、投与期間及び投与間隔は、適応症、併用療法の計画、患者の一般的健康状態や臓器機能状態、臨床検査の結果（特に血球数）により決定する。</p> <p>多くの適応症で用いられる用法・用量は以下のとおり。</p> <p>治療は明確な寛解や改善が認められるまで継続する。なお、白血球減少症の程度が認容できない場合は中断する。</p> <p>通常用量：80～300mg/m²/日を静脈内投与、又は分割して経口投与する。 若しくは 300～600mg/m²を週 1 回静脈内投与する。</p> <p>高用量：600～1,500mg/m²を単回静脈内投与又は短時間の点滴で 10～20 日間隔で投与する。</p> <p>同様の毒性を有する他の細胞増殖抑制薬を併用する際には、減量や投与間隔の延長が必要となる場合もある。</p> <p>シクロホスファミドは肝代謝によって活性化されるため、経口又は静脈内投与が好ましい。</p> <p>骨髄抑制性合併症のリスク軽減及び目標用量送達促進のため、造血刺激剤（コロニー刺激因子及び赤血球生成刺激剤）の使用を考慮できる。</p> <p>尿路毒性のリスクを軽減するため、投与中又は投与直後は十分量の水分を摂取又は注入して強制利尿を図ること。したがって、シクロホスファミドは朝投与すること。</p>

	<p>投与速度に依存すると思われる副作用（例えば、顔面腫脹、頭痛、鼻閉及び頭皮灼熱感）の可能性を軽減するためにシクロホスファミドは極めて緩徐に投与すること。</p> <p>肝障害を伴う患者 重篤な肝障害はシクロホスファミド活性を低下させる。シクロホスファミドによる治療効果が変わるため、用量選択及び選択用量での反応性の解釈の際に考慮すべきである。</p> <p>腎障害を伴う患者 腎障害を伴う患者、特に重篤な腎障害を伴い、腎排泄が減少している患者は、シクロホスファミド及び代謝物の血漿中濃度が上昇する。毒性発現が増加することが考えられるため、用量設定の際に考慮すること。 使用する透析システムによりクリアランスに差があるが、シクロホスファミド及び代謝物は透析可能である。透析を必要とする患者は、シクロホスファミド投与及び透析実施の間に一定の間隔をあけること。</p> <p>高齢者 高齢者においては、肝機能、腎機能、心機能及びその他の臓器の機能の低下、合併症並びに他の薬物治療も考慮して毒性モニタリング及び用量調節を行うこと。</p> <p>小児 特に情報はない。シクロホスファミド投与可能である。小児に特有の有害事象は報告されていない。</p> <p>投与方法 シクロホスファミドは、肝臓中の酵素によって活性化されるまで不活性である。しかし、全ての細胞毒性薬剤と同様に、調製は指定された場所において訓練を受けた者が行うこと。 調製する際は保護手袋を着用すること。目に薬液が入らないよう注意すること。妊婦及び授乳婦は取り扱わないこと。</p> <p>静脈内投与 静脈内投与は、通常、仰臥位の患者の点滴のチューブに直接投与する</p>
--	--

	<p>ことが望ましい。血管外漏出しないよう注意すること。しかし、血管外漏出が起こった場合に特別な措置をする必要はない。</p> <p>分散媒の容量及び種類に適した点滴時間とすること。</p> <p>直接注射する場合、注射用シクロホスファミドを生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム溶液）に溶解する。水溶液の pH は 4～6 である。</p> <p>水に溶解したシクロホスファミドは低張であるため、直接注射しないこと。点滴用シクロホスファミドは、滅菌水を加えて溶解し、推奨される輸液に注入すること。</p> <p>投与前に、完全に溶解させること。</p> <p>非経口製剤は、目視検査の可能な溶液及び容器であれば、投与前に粒子及び変色の有無を調べること。</p> <p>経口投与</p> <p>経口投与用のエリキシル剤は、芳香エリキシルに乾燥粉末を溶解して調製する。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・効果については、明記されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月6日現在）。
備考	
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	<p>以下の癌腫に対する化学療法で他の抗腫瘍薬と併用して用いられる。</p> <p>〔注射液用粉末〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 急性リンパ性白血病の寛解導入、地固め療法 <input type="checkbox"/> ホジキン病の寛解導入 <input type="checkbox"/> 非ホジキンリンパ腫（組織型及び病期により単独療法としても使用する） <input type="checkbox"/> 標準治療が無効の慢性リンパ性白血病（クロラムブシル/プレドニゾン） <input type="checkbox"/> 形質細胞腫の寛解導入（プレドニゾンとの併用でも使用する） <input type="checkbox"/> 腫瘍切除又は乳房切除後の乳癌への術後補助療法 <input type="checkbox"/> 進行乳癌の緩和療法 <input type="checkbox"/> 進行卵巣癌 <input type="checkbox"/> 小細胞性気管支癌 <input type="checkbox"/> ユーイング肉腫 <input type="checkbox"/> 神経芽細胞腫 <input type="checkbox"/> 小児の横紋筋肉腫

	<p><input type="checkbox"/> 骨肉腫</p> <p>以下の同種骨髄移植の前治療</p> <p><input type="checkbox"/> 重度の再生不良性貧血に対する単独療法又は抗血小板グロブリンとの併用療法</p> <p><input type="checkbox"/> 急性骨髄性白血病及び急性リンパ芽球性白血病に対する全身放射線療法又はブスルファンとの併用療法</p> <p><input type="checkbox"/> 慢性骨髄性白血病に対する全身放射線療法又はブスルファンとの併用療法</p> <p>同種骨髄移植の前治療での留意点</p> <p>骨髄移植および前治療での投与は、複雑な要因と関係するため、患者個人の状態に応じて決定されなければならない。原疾患の病期、予後（リスクグループ）、前治療の種類と結果、患者の年齢、全身状態を適合する骨髄ドナーの存在を確認するのと同様に注意深く検討する。</p> <p><input type="checkbox"/> 重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナー肉芽腫症などの生命を脅かす自己免疫疾患</p> <p>ループス腎炎、ヴェゲナー肉芽腫症の治療に対しては、疾患及びシクロホスファミドについて専門的な経験を持つ医師によってのみ使用されるべきである。</p> <p>[コーティング錠]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍切除又は乳房切除後の乳癌に対する術後補助療法 ・ 進行乳癌の緩和療法 ・ 重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナー肉芽腫症などの生命を脅かす自己免疫疾患 <p>ループス腎炎、ヴェゲナー肉芽腫症の治療に対しては、疾患及びシクロホスファミドについて専門的な経験を持つ医師によってのみ使用されるべきである。</p> <p>特別な注意：</p> <p>治療中に、微量又は大量の血尿を伴う膀胱炎が発現した場合は、症状が回復するまで治療を中断しなければならない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>[注射液用粉末]</p> <p>用量は個々の患者ごとの必要性に応じて決められなければならない。</p> <p>以下の推奨用量は成人及び小児に適用可能である。</p> <p><input type="checkbox"/> 急性リンパ性白血病の寛解導入、地固め療法</p>

	<p>シクロホスファミドは、患者が属するリスクグループに従い、様々な併用化学療法で成人と小児に使用される。成人に対する寛解導入及び地固め療法において、シクロホスファミドの一般的な投与量は、シタラビンとメルカプトプリンと併用の上、シクロホスファミド $650\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) の静脈内投与である (1978~1983年に実施された成人急性リンパ性白血病治療に対するドイツの多施設共同試験のプロトコールによる)。より詳細な投与法は、原文献を参照すること。</p> <p><input type="checkbox"/> 慢性リンパ性白血病</p> <p>シクロホスファミド $600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を6日目にビンクリスチン及びプレドニゾンと併用して静脈内投与するか、シクロホスファミド $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をビンクリスチン及びプレドニゾンと併用して1~5日目に静脈内投与する。いずれも3週間毎に繰り返して投与する。</p> <p><input type="checkbox"/> ホジキン病</p> <p>シクロホスファミド $650\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾンと併用して1日目及び8日目に静脈内投与する (COPPレジメン)。</p> <p><input type="checkbox"/> 非ホジキンリンパ腫</p> <p>非ホジキンリンパ腫の治療では、シクロホスファミドは、組織型と病期に応じて単独療法又は他の抗腫瘍薬との併用療法で投与される。以下は、非ホジキンリンパ腫の悪性度に応じた標準的な用量である。</p> <p>悪性度が低い非ホジキンリンパ腫 : シクロホスファミド $600\sim 900\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を単独療法又はコルチコステロイドと併用して、1日目に静脈内投与し、3~4週間毎に繰り返す。</p> <p>悪性度が中等度又は高い非ホジキンリンパ腫 ; シクロホスファミド $750\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾンと併用し、1日目に静脈内投与し (CHOPレジメン)、3~4週間毎に繰り返す。</p> <p><input type="checkbox"/> 形質細胞腫</p> <p>シクロホスファミド $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をプレドニゾンと併用し、1日目に静脈内投与し、3週間毎に繰り返す。</p> <p>形質細胞腫の治療に効果的であることが証明されている多剤化学療法の例として、以下に述べる VBMCP レジメンが知られている。</p>
--	--

	<p>シクロホスファミド $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をメルファラン、カルムスチン、ビンクリスチン及びプレドニゾンと併用して 1 日目に静脈内投与し、5 週間毎に繰り返す。</p> <p><input type="checkbox"/> 乳癌</p> <p>シクロホスファミドは、乳癌の術後補助療法又は緩和療法として、他の抗腫瘍薬と併用投与される。以下は、有効とされている療法の 2 例である。</p> <p>CMFレジメン：シクロホスファミド $600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をメトトレキセート、5-フルオロウラシルと併用して 1 日目及び 8 日目に静脈内投与し、3~4 週間毎に繰り返す。</p> <p>CAFレジメン：シクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をドキソルビシン、5-フルオロウラシルと併用して 1 日目に静脈内投与し、3~4 週間毎に繰り返す。</p> <p><input type="checkbox"/> 進行卵巣癌</p> <p>シクロホスファミド $750\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をシスプラチンと併用して 1 日目に静脈内投与し、3 週間毎に繰り返す。</p> <p>シクロホスファミド $500\sim 600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をカルボプラチンと併用して 1 日目に静脈内投与し、4 週間毎に繰り返す。</p> <p><input type="checkbox"/> 小細胞性気管支癌</p> <p>小細胞性気管支癌でシクロホスファミドは、他の抗腫瘍薬と併用して用いられる。効果的な多剤併用化学療法の例として以下の CAV レジメンがある。</p> <p>シクロホスファミド $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をドキソルビシン、ビンクリスチンと併用して 1 日目に静脈内投与し、3 週間毎に繰り返す。</p> <p><input type="checkbox"/> ユーイング肉腫</p> <p>ユーイング肉腫の治療効果が証明されている多剤化学療法の例として、以下の VACA レジメンがある。</p> <p>シクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) をビンクリスチン、ドキソルビシン及びアクチノマイシンDと併用して 1 週間に 1 回静脈内投与する。詳細については原文献を参照すること。</p> <p><input type="checkbox"/> 骨肉腫</p>
--	---

	<p>シクロホスファミドは、術前補助療法と術後補助療法の複合化学療法で使用される。例として、Multi-International Osteosarcoma Study (MIOS) の術後補助療法がある。</p> <p>シクロホスファミド 600mg/m² (体表面積) をブレオマイシン、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、シスプラチン及びメトトレキサートと併用し、2週、13週、26週、39週及び42週目に2日間静脈内投与する。詳細については原文献を参照すること。</p> <p>□ 神経芽細胞腫</p> <p>シクロホスファミドは様々な化学療法の中心的な薬剤として、病期や患者の年齢に応じて使用される。進行神経芽細胞腫の併用療法の例としてOPECレジメンがある。シクロホスファミド 600mg/m² (体表面積) をビンクリスチン、シスプラチン及びテニポシドと併用して1日目に静脈内投与し、3週間毎に繰り返す。詳細については原文献を参照すること。</p> <p>□ 小児の横紋筋肉腫</p> <p>シクロホスファミドは様々な化学療法の中心的な薬剤として、病期や患者の年齢に応じて使用される。Stage III (術後肉眼的残存腫瘍) と Stage IV (遠隔転移) の患者に対する一般的な用量は、シクロホスファミド 10mg/kg (体重) をビンクリスチン、アクチノマイシン D と併用して3日間連続して静脈内投与し、数回繰り返す方法である (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- II の VAC レジメン)。詳細については原文献を参照すること。</p> <p>□ 急性骨髄性白血病及び急性リンパ芽球性白血病に対する同種骨髄移植の前治療</p> <p>シクロホスファミド 60mg/kg (体重) を全身放射線療法又はブスルファンと併用して2日間連続して静脈内投与する。</p> <p>注意：併用薬により得られる治療効果は、原疾患や病期により様々であるため、シクロホスファミドとの併用に適した薬剤の選択には特別な経験を要する。</p> <p>□ 慢性骨髄性白血病に対する同種骨髄移植の前治療</p> <p>シクロホスファミド 60mg/kg (体重) を全身放射線療法又はブスルファンと併用して2日間連続して静脈内投与する。</p>
--	--

	<p>注意：慢性骨髄性白血病に対するシクロホスファミド併用療法による効果は、いずれもほぼ同様である。</p> <p>□ 重度の再生不良性貧血に対する同種骨髄移植の前治療 以下は、全身放射線療法を含まない前治療に適用する用量である。なお、重度の再生不良性貧血患者には、通常、全身放射線療法を行わない。</p> <p>シクロホスファミド 50mg/kg（体重）を単独又は抗胸腺細胞グロブリンと併用して4日間連続して静脈内投与する。</p> <p>ファンコニー貧血を伴う場合は、シクロホスファミドの1日用量を50mg/kg（体重）から35mg/kg（体重）に減量し、4日間連続して静脈内投与する。</p> <p>□ 重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナー肉芽腫症 静脈内投与の場合、開始用量を500～1,000mg/m²（体表面積）とする。治療中は白血球数と血小板数を定期的にモニタリングしなければならない。開始用量からの減量又は増量は、臨床検査値の結果から判断する。</p> <p>肝機能障害又は腎機能障害の患者には、減量して用いなければならない。腎機能及び肝機能障害の患者に対する高用量のシクロホスファミド投与に関連した情報はない。以下の推奨用量は、シクロホスファミドが標準の投与量で投与されている時に適用される。</p> <p>腎機能障害の患者： GFR 値が10mL/分を下回る場合は、通常、用量を50%減量することが推奨される。</p> <p>肝機能障害の患者： 血清ビリルビン値が3.1～5mg/100mLの場合は、通常、用量を25%減量することが推奨される。</p> <p>[コーティング錠]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 乳癌に対する術後補助療法、転移性乳癌の緩和療法 <p>従来のCMFレジメン：シクロホスファミド 100mg/m²（体表面積）をメトトレキセート及び5-フルオロウラシルと併用した治療サイクルの1～14日目に経口投与し、治療サイクルを繰り返す。なお、1サイク</p>
--	--

ルは4週間とする。
 警告：65歳以上の患者には減量して投与すること（以下の文献*を参照すること）。
 *Engelsman E *et al.*、Eur J Cancer 1991、27: 966-970.
 Bonadonna G *et al.*、New Engl J Med 1995、332: 901-906.
 Senn HJ *et al.*、J Clin Oncol 1997、15: 2502-2509.
 International Breast Cancer Study Group、J Clin Oncol 1997、15: 1385-1394.
 Picart MJ *et al.*、J Clin Oncol 2001、19: 3103-3110.

・ 重症進行性ループス腎炎、ヴェゲナー肉芽腫症
 連日投与の場合は1~2mg/kg (体重) (ヴェゲナー肉芽腫症には2mg/kg (体重)) を投与する。
 経口大量投与療法には、それぞれ対応する静脈内投与と同じ推奨用量を適用する〔開始用量は500~1,000mg/m² (体表面積)〕。
 注意：高用量の経口大量投与療法については、患者が信頼するに足る場合、原則として院外で投与することが可能である。なお、自宅での高用量投与は、必ず資格を有する人物の立ち会いの下で（投与後しばらくの間も含め）、必要な場合には、主治医又は同意説明を受けた人物に常時連絡のとれる状態で実施する必要がある。

骨髄抑制における用量の推奨減量

白血球数 (μL)	血小板数 (μL)	
>4,000	>100,000	予定投与量の100%
4,000~2,500	100,000~50,000	予定投与量の50%
<2,500	<50,000	正常値に戻るまで延期、又は個別に決定

投与方法と投与期間

腫瘍学／リウマチ病学に精通した医師の監督の下でのみ投与すること。

〔注射用粉末〕

静脈内投与で使用する。ボラス投与又は短期的な注入としての投与も可能である。シクロホスファミドの投与前、投与中及び投与後には十分に水分を摂取し、同様に膀胱からシクロホスファミドが定期的に排泄されていることも確認すること。投与期間は主治医が決定する。投与期間とその間隔は、適応症、適用する併用化学療法計画、臨床パラメータ、患者の状態及び血球像の回復状態に応じて決定する。

	<p>溶液の調製及び取り扱い上の注意</p> <p>細胞増殖抑制剤は、一般に各専門協会が発行する有効な説明書〔Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege（専門協会「医療サービス及び福祉介護」）の説明書 M 620〕に沿って管理し、取り扱うこと。</p> <p>2%等張溶液の調製では、乾燥製剤に適量の生理食塩液を加える（すなわち、100mg には 5mL、200mg には 10mL、500mg には 25mL、1g には 50mL の生理食塩液を加える）。</p> <p>溶液は静脈内投与に適しており、注入投与が好ましい。短期間の静脈内投与では、例えばリンゲル液、塩化ナトリウム溶液又はグルコース溶液などを加えて全体量が 500mL になるよう調製する。</p> <p>投与時間は用量に応じて 30 分～2 時間である。</p> <p>溶剤を加えてバイアルを強く振ると容易に溶解する。粉末が即座に完全溶解しない場合は、溶液を数分間放置しておくといよい。</p> <p>[コーティング錠]</p> <p>コーティング錠を、朝に服用することを推奨する。服用前、服用中及び服用直後には十分に水分を摂取すること。膀胱からシクロホスファミドが定期的に排泄されていることを確認すること。服用期間又はその間隔は、適応症、適用する併用化学療法計画、臨床パラメータ、患者の状態及び血球像の回復状態に応じて決定する。</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月6日現在）。
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	シクロホスファミドは細胞毒性薬剤であり、特定の細胞の増殖に対する治療を適応症としている。また、免疫システムの逸脱に起因する一部の疾患に使用される。
用法・用量	<p>用量</p> <p>用量は厳密に患者個々に応じて決定し、臨床的状态と全血球算定を考慮すること。用量については、常に担当医師の指示に従うこと。</p> <p>質問がある場合、担当医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>投与経路および投与方法</p> <p>取り扱う医療従事者向け：</p> <p>他の細胞毒性薬剤と同じく、患者の安全を確保し、取り扱う者とその</p>

	<p>環境を確実に保護するため、調製及び取り扱いにはいくつかの注意を必要とする。</p> <p>注射溶液を無菌状態で調製するための一般的な注意事項に加え、下記に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 溶液が皮膚に付着するのを防ぐため、袖口が縮まった長袖白衣を着用する。 ・ 使い捨てのサージカルマスクおよび保護眼鏡を装着する。 ・ 無菌状態で手を洗淨した後、使い捨てのPVC手袋を装着する。ラテックス手袋は不可。 ・ 無菌フィールド（作業場に敷くシート）上で溶液を調製する。 ・ 静脈外へ注射した場合、注入を中止する。 ・ 溶液の調製に使用したものはすべて（シリンジ、圧迫ガーゼ、無菌フィールド、バイアル）、専用のコンテナに廃棄する。 ・ すべての有毒な廃棄物を処分する。 ・ 注意して排泄物および嘔吐物を取り扱う。 <p>妊娠している女性は細胞毒性薬剤を取り扱わないこと。</p> <p>注射用の等張溶液は、0.9%塩化ナトリウム溶液25mLにシクロホスファミド粉末500mgを溶解して調製する。調製した溶液の保存は48時間までとし、濃度は2%を超えないようにすること。0.9%塩化ナトリウム溶液に添加した調製済みの薬剤を、注入液（注射用等張ブドウ糖又は塩化ナトリウム溶液）に加えて希釈する。</p> <p>粒子が存在するリスクがある場合は、注入用システムにフィルターを取り付けること。</p> <p>通常の投与経路は静脈内であり、短時間で注入する（30分～2時間）。必要に応じて（静脈経路に異常がある場合）、筋肉内経路で注入してもよいが、容量の理由により1回の注射の用量は500mg以下とすること。</p> <p>過量投与した場合 過量に投与された場合、医師に伝えること。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・効果については、明記されていない〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	以下の疾患に対して、単独又は併用療法の一部として用いられる。

<p>A. 有効であることが多い脊髄増殖性及びリンパ増殖性疾患</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性リンパ腫 <ol style="list-style-type: none"> a) ホジキン病 [Cotswold分類Ⅱ及びⅢ (重度の縦隔疾患) 並びにⅢ A_{1,2}~ⅣE] 非ホジキンリンパ腫 (Working Formulation. Low Grade A、B、C、Intermediate Grade D、E、F、G、High Grade H、I、J) b) 濾胞性リンパ腫 (B、C、D) c) リンパ球性リンパ腫 (A、B、E、mixed histiocytic、C、F) d) びまん性組織球性リンパ腫 (G、H) e) リンパ芽球性リンパ腫 (I) f) バーキットリンパ腫 (J) 2. 多発性骨髄腫 (Myeloma stages Ⅱ、ⅢA、ⅢB) (「用法・用量」の項も参照すること) 3. 白血病 <ol style="list-style-type: none"> a) 慢性リンパ球性白血病 (CLL) (Rai 分類Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ) (Binet 分類 B 又は C) b) 慢性骨髄性白血病 (CML) (急性転化には無効) c) 急性骨髄性白血病 (AML) (M0-M7) (別名 : 急性非リンパ性白血病) 急性骨髄単球性白血病 (AMML) (Type M4) d) 小児の急性リンパ芽球性 (幹細胞) 白血病 (ALL) (寛解中のシクロホスファミド投与は、寛解継続期間を延長させる効果がある) 4. 菌状息肉腫 (進行性) (StagesⅢ、ⅣA、ⅣB) <p>B. 頻繁に反応する固形悪性腫瘍</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経芽細胞腫 (播腫性、StageⅣ) 2. 乳癌 (StageⅡ~Ⅳ) 3. 網膜芽細胞腫 (St.Jude 分類Ⅱ~Ⅳ) <p>C. 肺の悪性新生物 (TNM 分類)</p> <p>高齢者 (>65 歳) :</p> <p>高齢者においては、肝機能、腎機能、心機能及びその他の臓器の機能の低下、合併症並びに他の薬物治療も考慮して毒性モニタリング及び用量調節を行うこと。</p> <p>小児 (<16 歳)</p> <p>シクロホスファミドの有効性及び安全性については、治験で評価され</p>

	<p>ていない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>シクロホスファミドの使用経験を有する医師のみが投与すること。 用量は個々の患者に応じて決定する。 投与量、投与期間及び投与間隔は適応、併用療法の計画、患者の全般的な健康状態及び臓器機能、並びに臨床検査の結果（特に血液学的検査）により決定する。シクロホスファミドと同様の毒性を有する他の細胞増殖抑制剤と併用する場合は、減量又は投与間隔の延長を必要とすることがある。造血刺激剤（顆粒球コロニー刺激因子及び赤血球生成刺激剤）の使用により、骨髄抑制性合併症の発生リスクが低下し、目標用量への到達を可能とすると考えられる。 尿路毒性のリスクを軽減するため、投与中又は投与直後は十分量の水分を摂取又は注入して強制利尿を図ること。したがって、シクロホスファミドは朝投与すること。メスナの予防的投与は膀胱保護のために推奨される。</p> <p>シクロホスファミドは肝代謝により活性化されるため、経口又は静脈内投与が好ましい。</p> <p>肝障害を伴う患者（「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項参照）</p> <p>腎障害を伴う患者（「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項参照）</p> <p>透析を必要とする患者 使用する透析システムによりクリアランスに差があるが、シクロホスファミド及び代謝物は透析可能である。透析を必要とする患者は、シクロホスファミド投与と透析実施の間に一定の間隔をあけること。</p> <p>推奨用量及び用量調節 初回用量 正常な造血及び骨髄機能の患者 成人：10～20mg/kg/日を2～5日間として、40～50mg/kg（1.5～1.8g/m²）を静脈内投与する。 小児：2～8mg/kg（60～250mg/m²）を6日以上かけて分割して静脈内投与する。</p> <p>放射線療法、多剤化学療法又は腫瘍細胞浸潤による骨髄抑制を伴う患者は、開始用量を30～50%減量すること。合併症又は特殊条件を有す</p>

	<p>る小児並びに成人においても用量調節をすること。</p> <p>成人：患者の忍容性に応じて、1～5mg/kg/日を経口投与する。</p> <p>小児：2～8mg/kg（60～250mg/m²）を6日以上かけて分割して経口投与する。</p> <p>シクロホスファミドは朝投与することを推奨する。</p> <p>通常、白血球数は用量調節の指標となり、感染症を回避するために2,500～4,000/mm³を維持することを推奨する。</p> <p>上記の初回投与量によって、一過的又は持続的に200/mm³まで減少することがある。血液学的検査値は慎重にモニタリングすること。</p> <p>維持用量</p> <p>シクロホスファミドに非常に感受性がある疾病の場合を除き、通常、患者が耐え得る最大維持量を投与することが望ましい。</p> <p>成人：10～15mg/kg（350～550mg/m²）を7～10日毎に静脈内投与する。 3～5mg/kg（110～185mg/m²）を週に2回投与する。 1～5mg/kg/日を経口投与する。</p> <p>小児：10～15mg/kgを7～10日毎に静脈内投与、若しくは30mg/kgを3～4週間隔又は骨髄が回復したら静脈内投与する。 2～5mg/kg（50～150mg/m²）を週2回経口投与する。</p> <p>評価指標を含む特殊状態の合併症を伴う場合、用量調節を行うこと。</p> <p>併用化学療法レジメン</p> <p>注意：以下の推奨用法・用量は第Ⅲ相試験に基づく結果ではない。がん化学療法の持続的かつ新たな発展のため、以下の提示は効果的な治療法の一例として見ることができる。治療施設ごとの用量及び投与スケジュール変動、手術、放射線療法及びその他の治療法については記載していない。単独療法又は併用化学療法に焦点をあてて記載する。特定の治療レジメンについて決定する際、本項における引用文献を慎重に読む必要がある。</p> <p>単剤療法と同様に、併用化学療法を実施する際も、特定の起因菌に対する抗生物質を含む治療に関連した緊急処置及び設備を準備しておくことを勧める。</p> <p>単剤療法又は多剤化学療法の構成薬剤としての通常用量及び高用量シクロホスファミドは、メルファラン又はブスルファン等の初回治療に抵抗性を示した患者に対して効果的に使用されている。相対的な血</p>
--	---

小板減少抑制効果等、がんに対して様々な客観的反応性を示すことから、シクロホスファミドは代替薬剤として選択される。

骨髄移植の前処置として、シクロホスファミド 60mg/kg を2日間静脈内投与することも可能である。

複数回輸血を実施している患者においては、十分な免疫抑制効果が得られないため、再移植の細胞減少性前治療に対して抗胸腺細胞グロブリンの追加が必要となる。

以下、シクロホスファミドを含む各併用療法レジメンの用法・用量について記載がある。

褐色細胞腫の CVD レジメン :

- シクロホスファミド 750mg/m²を静注で1日目に投与
- ビンクリスチン1.4mg/m²を静注で1日目に投与
- ダカルバジン1.4mg/m²を静注で1及び2日目に投与 (検討会議注 : 引用文献ではダカルバジン 600mg/m²と記載されている。)

注意 : 1 コースあたり 21 日サイクルとするが、血液学的又は神経学的な毒性があれば治療の1週間延期や適切な用量変更を実施する。重大な血液学的な毒性がなければ、シクロホスファミドとダカルバジンの用量は骨髄抑制がみられるまでコース毎に 10%増量する。最初の投与は入院中に行うこと。

調製

経口溶液 : 経口エリキシル剤は、投与直前にバイアル内の乾燥粉末剤を芳香エリキシルを加えて溶解して調製する。液体経口エリキシル剤は、4℃で冷蔵保存した場合、14日以内に使用すること。「貯蔵法及び安定性」の溶液の安定性の項を参照すること。

非経口製剤 :

非経口溶液の調製は、等張性及び無菌性の塩化ナトリウム注射液をバイアルに加え、溶解して溶液が透明となるまで振とうすること。

バイアルサイズ	希釈液量	使用可能量	理論濃度
20mL	10mL	10mL	20mg/mL
50mL	25mL	25mL	20mg/mL

	75mL	50mL	50mL	20mg/mL
	100mL	100mL	100mL	20mg/mL

非経口製剤は、目視検査の可能な溶液及び容器であれば、投与前に粒子及び変色の有無を調べる。調製後、非経口製剤は無色透明である。濁り、粒子、沈殿、変色又は漏出を認める溶液使用しないこと。未使用分は廃棄する。

小児及び乳児に使用する際、毒性が懸念されるため、静菌塩化ナトリウムのようなベンジルアルコールで保存された希釈溶液を用いて調製しないこと（例、喘息症候群）。また、ベンジルアルコールはシクロホスファミドの分解を促進するため、ベンジルアルコールを含む希釈液を用いて調製又は希釈しないこと。したがって、等張性無菌塩化ナトリウム注射液を用いて調製することを勧める。

溶解促進のために加熱しないこと。

静脈内投与は点滴で行われることが望ましい。投与速度依存性の有害事象（例えば、顔面腫脹、頭痛、鼻閉及び頭皮灼熱感）の発現の可能性を低下させるために、シクロホスファミドは非常に緩徐に注射又は点滴投与すること。分散媒の容量及び種類に適した点滴時間とすること。

直接注射する場合、非経口投与用シクロホスファミドは生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム溶液）で調製すること。水で調製すると低張となるため、直接注射しないこと。

点滴の場合、滅菌水を加えて調製し、推奨される輸液に注入すること。非経口投与前に完全に溶解させること。

静脈内投与用の希釈液として以下の溶液を推奨する。

5%ブドウ糖液混合 0.9%塩化ナトリウム溶液
 5%ブドウ糖液混合無菌注射用水
 0.9%塩化ナトリウム溶液

等張性の無菌塩化ナトリウム注射液で調製された溶液は、単回投与のみに使用し、未使用分は廃棄する。

アルミニウムを含む針をシクロホスファミドに浸すと、24℃で遮光した場合、数日後にはアルミニウムがわずかに黒ずみ、気体が発生することが報告されているため、シクロホスファミドを用いる際は、アルミニウム製の器具、注射針又は点滴ポンプを使用しないことを勧める。

	<p>「貯蔵法及び安定性」の溶液の安定性の項参照。</p> <p>「特別な取扱いの指示」の項参照。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	<p>褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・効果については、承認されていないが、褐色細胞腫の CVD レジメンについて添付文書内で例示されている〔開発を行っていない〕（2012年7月6日現在）。</p>
備考	
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	<p>シクロホスファミドを正しく使用するための必要条件は、正確な診断、疾患の解剖学的な注意深い評価、前治療のタイプ及び効果を知っていること、ならびに患者の一般状態及び血液学的状態の継続的評価である。シクロホスファミドによる治療中は、患者を適切にモニタリングするための十分な臨床施設及び検査施設が不可欠である。</p> <p>治療開始前及び開始後定期的に、疾患の臨床経過を客観的に記録すること。シクロホスファミド療法を受けている患者を慎重に管理すれば、最小限のリスクで最大限の利益が得られる。</p> <p>抗腫瘍作用：手術や照射による治療が優先される腫瘍の患者には、通常、化学療法単独の治療は行われない。</p> <p>以下の分類は、シクロホスファミドによる化学療法が有効である可能性がある各種腫瘍性疾患の指針である。</p> <p>有効であることが多い骨髄増殖性及びリンパ増殖性疾患。</p> <p>ホジキン（Ⅲ期及びⅣ期、Peter 病期分類*）及び非ホジキンリンパ腫を含む悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、菌状息肉腫（進行期）。</p> <p>*「ホジキン病病期分類委員会報告書」のホジキン病の国際病期分類として改訂、Cancer Res 26: 1310,1966</p> <p>I 期：病変が1つの領域（I 期）又は横隔膜の同側の2つの隣接領域（I²期）に存在する。</p> <p>II 期：病変が横隔膜の同側の2超の領域又は2超の隣接領域に存在する。</p> <p>III 期：病変が横隔膜の両側に存在するが、リンパ節、脾臓、ワルダイエル輪以外には存在しない。</p> <p>IV 期：病変がリンパ節、脾臓又はワルダイエル輪に加えて、骨髄、肺実質、胸膜、肝臓、骨、皮膚、腎臓、消化管、又はその他の臓器や組織に存在する。</p>

	<p>すべての病期で、全身症状の存在しない場合は A、存在する場合は B と細分される。</p> <p>有効であることが多い固形悪性腫瘍：神経芽腫（播種性疾患を有する患者）、卵巣腺癌及び網膜芽腫。</p> <p>有効であることが少ない悪性腫瘍：乳癌及び悪性肺腫瘍。</p> <p>免疫抑制作用</p> <p>シクロホスファミドは、従来の第一選択及び第二選択療法に抵抗性の自己免疫疾患及びタイプ不明の免疫疾患（すなわちウェゲナー肉芽腫症）の治療や移植片拒絶の予防にも使用されている。シクロホスファミドは、患者に対する有用性がシクロホスファミド療法の危険性を上回ると医師が判断した場合のみ、非悪性疾患の治療に推奨される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>抗腫瘍療法：シクロホスファミドによる化学療法は、がん化学療法に使用される他薬と同様に、危険である可能性があり、致死的な合併症が起こることがある。関連リスクを理解している医師のみが投与することが望ましい。治療は、寛解導入又は維持を目的とすることができる。</p> <p>用量調節は個々に行わなければならない。</p> <p>投与量、投与期間及び投与間隔は、適応症、併用療法の計画、患者の一般的健康状態、臓器機能状態及び臨床検査の結果（特に血液検査）により決定する。</p> <p>同様の毒性を有する他の細胞増殖抑制薬を併用する際には、減量や投与間隔の延長が必要になる場合もある。</p> <p>骨髄抑制性合併症のリスク軽減、及び目標用量送達促進のため、造血刺激薬（コロニー刺激因子及び赤血球生成刺激剤）の使用を考慮できる。</p> <p>尿路毒性のリスクを軽減するため、投与中又は投与直後に十分量の水分を摂取又は注入して強制利尿を図ること。したがって、シクロホスファミドは朝に投与すること。</p> <p>シクロホスファミドは肝代謝によって活性化されるため、経口又は静脈内投与が望ましい。</p> <p>非経口使用：</p> <p>非経口製剤は、目視検査の可能な溶液及び容器であれば、投与前に粒</p>

	<p>子及び変色の有無を調べること。</p> <p>静脈内投与は点滴静注として行うことが望ましい。</p> <p>投与速度に依存すると思われる副作用（例えば、顔面腫張、頭痛、鼻閉及び頭皮灼熱感）の可能性を軽減するため、シクロホスファミドは極めて緩徐に注入すること。</p> <p>点滴静注時間は、分散媒の容量及びタイプに適したものにすること。</p> <p>直接注射する場合、注射用シクロホスファミドを生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）で調製する。シクロホスファミドは、水に溶解すると低張であり、直接注射してはならない。非経口投与前に、シクロホスファミドは完全に溶解していなければならない。</p> <p>導入療法：通常の初期静脈内投与量は、血液学的障害のない患者では、40～50mg/kg である。この初期静脈内投与量は、一般に 2～5 日以上の期間に分割投与する。X 線照射や細胞毒性薬剤などの骨髄機能を損なう可能性がある前治療を受けた患者、ならびに骨髄の腫瘍浸潤を有する患者では、初回用量を 1/3～1/2 に減らす必要もあり得る。</p> <p>一般に上記用量は顕著な白血球減少症を伴うが、一般に 7～10 日後に回復が始まる。導入療法中は白血球数を綿密にモニタリングすること。初期療法を経口で行う場合、患者の忍容性に応じて、1～5mg/kg/日を投与できる。</p> <p>維持療法：腫瘍増殖を抑制又は遅延させるために化学療法を維持する必要があることが多い。多様なスケジュールが用いられている：</p> <p>1～5mg/kg 連日経口投与</p> <p>10～15mg/kg 週 2 回静脈内投与</p> <p>3～5mg/kg 週 2 回静脈内投与</p> <p>シクロホスファミドに非常に感受性がある疾病の場合を除き、通常、患者が耐え得る最大維持量を投与することが望ましい。総白血球数は、維持量調整のための優れた客観的指標である。通常、3,000～4,000/mm³の白血球減少症は、重篤な感染又は他の合併症の過度のリスクを伴うことなく維持できる。</p> <p>免疫抑制療法：効果及び毒性に応じて、1～3mg/kg/日を経口投与する。</p> <p>肝機能障害：重篤な肝障害はシクロホスファミド活性を低下させる。シクロホスファミドによる治療効果に変化するため、用量選択及び選</p>
--	--

	<p>択用量での反応性の解釈の際に考慮すべきである。</p> <p>腎障害を伴う患者：シクロホスファミドは尿中に排泄されるため、腎機能障害を有する患者では用量調節が必要になる場合がある。</p> <p>使用する透析システムによりクリアランスに差があるが、シクロホスファミド及び代謝物は透析可能である。透析を必要とする患者は、シクロホスファミド投与及び透析実施の間に一定間隔あけることを考慮すべきである。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年7月6日現在）。
備考	

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012⁷⁾</p> <p>② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment⁸⁾</p> <p>③ The North American Neuroendocrine Tumor Society : Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors : Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer Pancreas 2010: 39; 775-83.⁹⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>① 遠隔転移を伴う褐色細胞腫</p> <p>② 転移性の褐色細胞腫</p> <p>③ 進行性の褐色細胞腫及び傍神経節腫</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>①及び③シクロホスファミド750mg/m²とビンクリスチン1.4mg/m²を1日目に静脈内投与し、ダカルバジン600mg/m²を1日目と2日目に静脈内投与。これらを21日ごとに実施する。¹⁰⁾</p> <p>②シクロホスファミド750mg/m²とビンクリスチン1.4mg/m²を1日目に静脈内投与し、ダカルバジン600mg/m²を1日目と2日目に静脈内投与。これらを21～28日ごとに実施する。^{10)、11)}</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>• Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR. Malignant pheochromocytoma: effective treatment</p>

	<p>with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Ann Intern Med. 1988 Aug 15; 109: 267-73.¹⁰⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: 2020-8.¹¹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	該当なし
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) 独国	
ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
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	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Averbuch SD *et al.* Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988 ; 109: 267-73.¹⁰⁾

1983年8月から1985年12月までに1施設にて登録された転移を有する悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者計14例を対象として、CVDレジメンの有効性及び安全性が非対照試験にて検討された。

CVDレジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1, 2) を21日毎に投与することとされた。なお、血液毒性が認められた場合は、次サイクルの投与の延期(1週間)又は減量が行われ、著しい血液毒性又は神経毒性が認められない場合は、血液毒性所見が認められるまで、シクロホスファミド及びダカルバジンを1サイクル毎に10%ずつ増量する方針とした。また、CVDレジメン施行前に、フェノキシベンザミンを投与し、さらに多くの場合はβ受容体遮断薬であるプロプラノロール又はアテノロールも併用し、血圧を正常範囲内に維持した。

観察期間の中央値は28カ月(範囲:6~40カ月)であり、有効性について、完全奏効(以下、「CR」)は2例、部分奏効(以下、「PR」)は6例に認められ、奏効(CR+PR)率は57%(8/14例)であり、奏効期間の中央値は21カ月(範囲:7~34カ月)であった。また、24時間尿中カテコラミン、メタネフリン、バニルマンデル酸値に基づく評価(以下、「生化学的評価」)において、生化学的CR(当該検査値が正常範囲内となった場合と定義)は3例、生化学的PR(当該検査値が50%以上減少した場合と定義)は8例に認められ、生化学的有効(CR+PR)率は79%(11/14例)であった。

安全性について、血液学的毒性については、白血球数1,000/μL未満は3例、血小板数50,000/μL未満は4例に認められ、そのうち1例は血小板減少による軽度の出血が認められた。神経毒性及び消化管毒性については、3例では用量制限毒性となったものの、他の11例ではいずれも軽度であった。また、好中球減少を伴わない発熱及び肺浸潤が1例、腫瘍崩壊症候群が1例で認められた。

CVDレジメンに関連した一時的な低血圧が1サイクルの3~5日目に4例認められたが、補液の増量や降圧薬の減量により正常化した。また、一時的な高血圧が1例に認められたが、高血圧クライゼには至らなかった。

2) Huang H *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008 ; 113: 2020-8.¹¹⁾

1983年8月から1995年12月までに1施設にて登録された転移を有する悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者計18例を対象として、CVDレジメンの有効性及び安全性が検討

された。なお、当該公表文献において、Averbuch SD *et al.*により報告された 14 例の治療成績に、追加登録された 4 例を含めた併合結果が報告された。

CVDレジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1, 2) を 21～28 日毎に投与することとされた。

有効性について、CRは 2/18 例 (11%)、PRは 8/18 例 (44%) に認められ、奏効 (CR+PR) 期間の中央値は 20 カ月であった。観察期間 (中央値 : 22 年) において、死亡 16 例、生存 1 例、調査不能例 1 例であり、治療開始からの生存期間の中央値は 3.3 年であった。また、治療開始 3 カ月後からの生存期間の中央値は奏効 (CR+PR) 例では 3.8 年、非奏効例では 1.8 年であった。なお、生化学的評価における有効率 (CR+PR) は 72% (13/18 例、内訳 : CR 3 例、PR 10 例) であった^{注)}。

安全性について、主な毒性は、骨髄抑制、末梢神経障害及び消化管毒性であった。最初の 3 サイクルでそれぞれ投与開始 3～5 日目に低血圧が 4 例認められ、このうち、心臓ショック時に低血圧が認められた症例が 1 例あった。

注) 生化学的評価におけるCR及びPRの定義はAverbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾と同じ。

<国内における臨床試験等>

国内では、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対してCVDレジメンが用いられた症例報告等が複数確認された。このうち、CVDレジメンの用法・用量の詳細が確認できた報告は 21 報であった¹²⁾⁻³²⁾。これらの報告において、CVDレジメンは概ねシクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1, 2) を 21～28 日毎であった。これらの報告において、腫瘍縮小、カテコラミン等の低下や症状の改善が認められたこと、主な有害事象として消化管障害、神経障害、骨髄抑制が発現したことが記載されている。

上記の報告のうち、レトロスペクティブな症例検討の概略について、以下に示す。

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* 2009; 94: 2850-6.²⁹⁾

1985 年から 2006 年の間に単一施設で悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫と診断された計 32 例を対象として、生存期間に関する検討が行われた。

CVDレジメンの用法・用量はシクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1, 2) を 21～28 日毎に投与であった。

観察期間は 0.5～39.7 年であり、32 例における転移診断時からの 75%及び 50%生存期間 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は、それぞれ 3.5 年 [95%CI : 1.4 年, 5.8 年] 及び 7.6 年 [95%CI : 4.3 年, 15.3 年] であった。原発巣非切除例 (6 例) 及び原発巣切除後に腸管

出血により死亡した患者（1例）を除いた25例のうち、CVDレジメン施行例16例と非施行例9例について、転移診断時からの生存期間を検討したところ、CVDレジメン施行例に比べて非施行例において生存率が高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。なお、CVDレジメンが施行された19例においてCRは認められなかったが、尿中メタネフリンの低下等が認められた。

安全性について、CVDレジメンを施行した2例において、悪心、嘔吐及び全身倦怠感を含む重篤な副作用により投与が中止された。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Adjallé R *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 687-96.³³⁾

全身性の抗悪性腫瘍剤による治療は転移を有する褐色細胞腫に対して重要な役割を担う。単独又は併用投与が複数実施され、治療成功例も報告されてきた。転移を有する褐色細胞腫に対する最適な全身治療は大規模の無作為化試験による評価がなされていないため、十分には確立されていない。最も有効な化学療法レジメンは、Keiser *et al.*が1985年に報告したCVDレジメンである。

手術と同様にCVDレジメンは高血圧クリーゼを引き起こす可能性があるため、化学療法開始前から、カテコラミン合成阻害薬である α -methyl-*p*-tyrosineの併用が推奨される。

公表文献の情報より、転移を有する褐色細胞腫に対して有意に全生存期間を延長させるようなエビデンスは認められなかったが、CVDレジメンは症状の改善や部分奏効（症例報告では完全奏効）を示していること、稀ではあるが切除可能となるような腫瘍縮小が得られた報告もあったことから、化学療法は症状緩和や腫瘍進行を改善させる可能性が示唆されている。

2) Chrisoulidou A *et al.* The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-related cancer* 2007; 14: 569-585.³⁴⁾

化学療法は、手術不能又は広範な残存疾患が存在する場合に考慮してもよい。短期間ではあるものの、50%以上の症例で部分寛解及び一時的な症状改善が得られたレジメンとして、1988年に公表されたCVDレジメンの治療成績が紹介されている。

3) 成瀬光栄 他 褐色細胞腫の薬物治療 最新医学 2010; 65: 1936-41.³⁵⁾

悪性褐色細胞腫に対する化学療法として、Averbuch *et al.*の報告を引用した上でCVDレジメンの詳細については、以下の内容が記載されている。なお、Averbuch *et al.*の報告以降に、シスプラチンとフルオロウラシルの併用等の複数の化学療法レジメンが少数例で

報告されているが確実な有効性は示されていない旨の記載もある。

適応と前処置：副作用を考慮し、全身状態が良好で、白血球減少、血小板減少、腎機能障害、肝機能障害の合併がない症例を対象とする。CVD レジメンの効果で腫瘍が崩壊し、カテコラミンクリーゼを併発する症例はまれであるが、数例の報告があるため、事前に十分な α 、 β 受容体遮断薬を投与する。

投与方法：シクロホスファミド ($750\text{mg}/\text{m}^2$) を1日目、ビンクリスチン ($1.4\text{mg}/\text{m}^2$) を1日目、ダカルバジン ($600\text{mg}/\text{m}^2$) を1日目と2日目に投与、21日間隔で反復する。シクロホスファミドとダカルバジンの投与量は骨髄抑制が生じるまで毎回10%ずつ増量し、血液所見や神経学的副作用が出現した場合は施行間隔を1週間ずつ延長するか投与量を減量する。

副作用：一過性の骨髄抑制、肝機能障害、高熱、血管痛、嘔気、嘔吐、脱毛等を認めるが、通常、重篤な副作用の発現は稀である。

効果：筆者らがCVD レジメンを施行した悪性褐色細胞腫患者15例のうち、長期経過を観察し得た9例について検討した結果、最大腫瘍が50%以上の縮小を示した症例は33%に認められた。多くの症例報告における効果の持続は1~2年間であったが、長期的効果は不明である。

(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>

De Vita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer Principles & Practice of Oncology 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins³⁶⁾

褐色細胞腫に対する唯一の根治治療は手術であるとした上で、化学療法については、以下の内容が記載されている。

悪性褐色細胞腫の治療として、複数の化学療法レジメンが研究されてきたが、小規模な臨床研究であり、標準的な細胞毒性のレジメンの確立は困難であった。シクロホスファミド等のアルキル化剤は多くの施設で使用されてきており、1985年に Keiser *et al.*により報告された、CVD レジメンは最も有効であるとされている。最近の研究では、完全奏効率は0~33%で、部分奏効率は0~57%と報告されている。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編³⁷⁾

褐色細胞腫に対する治療の第一選択は手術療法による。遠隔転移に対して薬物療法や ^{131}I -MIBGの大量投与が試みられているが、後者は保険適応外である。薬物療法としてはCVDレジメンが試みられ、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。治療中の組織壊死により血中へ大量のカテコラミンが放出

される結果として、著明な高血圧を呈することがあり、 α 受容体遮断薬を用いた適切な血圧コントロールが必要である。

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology for Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012⁷⁾

遠隔転移を有する褐色細胞腫又は傍神経節腫の治療選択肢の1つとして、全身化学療法（例：ダカルバジン、シクロホスファミド及びビンクリスチン）が記載されている（Category2A）。

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment⁸⁾

転移を有する褐色細胞腫に対する標準的な治療選択肢として、手術及び緩和的治療が挙げられている。緩和的治療と位置付けられた化学療法として、CVD レジメンに関して、以下の内容が記載された上で、治療成績が紹介されている。過剰なカテコラミン分泌に伴う症状がよく認められるが、フェノキシベンザミンが有効で、必要に応じて、metyrosine を併用してもよい旨、記載されている。

転移を有する褐色細胞腫患者において、延命効果を示した化学療法はないものの、化学療法は、症状緩和を目的として実施してもよい。最も確立されている化学療法レジメンは、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの併用投与である。

なお、他の化学療法レジメンが少数例で用いられたが、全般的に良好な結果は示されなかった。

3) The North American Neuroendocrine Tumor Society : Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors : Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer Pancreas. 2010: 39; 775-83.⁹⁾

進行性の褐色細胞腫及び傍神経節腫の管理として、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの併用投与による化学療法により、50%以上の患者で腫瘍縮小や症状軽減が得られる。化学療法は¹²³I-MIBGによる検査陰性例や進展が早い腫瘍に対して、推奨される。

<日本におけるガイドライン等>

褐色細胞腫診療指針 2012³⁸⁾

化学療法の適応については、外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫（転移性、再発性）のうち、全身状態が良好な症例であること、重篤な白血球減少、血小板減少、腎機能障

害、肝機能障害の合併例は通常対象外とすることが記載されている。

化学療法の種類については、CVD レジメン以外の化学療法は極めて報告が少なく有効性、安全性は未確立であると記載した上で、CVD レジメンについて、以下の内容が記載されている。

- シクロホスファミド (750mg/m²) と、ビンクリスチン (1.4mg/m²) を 1 日目に、ダカルバジン (600mg/m²) を 1 日目と 2 日目に投与する。これを 3~4 週間間隔で反復投与する。シクロホスファミドとダカルバジンの投与量は骨髄抑制が生じるまで毎回 10% ずつ増量し、血液所見や神経学的副作用が出現した場合は施行間隔を 1 週ずつ延長するか投与量を減量する。
- 副作用の対策として、CVD レジメンによる腫瘍崩壊でクリーゼを併発する症例の報告があるため、事前に十分な量の α、β 受容体遮断薬を投与する。
- 腫瘍縮小、カテコラミン産生減少が認められるが、効果持続は 1~2 年間であり悪性褐色細胞腫の根治的治療ではないこと、長期予後、生存率への影響は未確立であることが記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、症例報告等において、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対して、概ねシクロホスファミド 750mg/m² 静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m² 静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m² 静注投与 (day1、2) を 21~28 日毎で用いられている臨床使用実態が報告されている。

また、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンの製造販売業者の見解によると、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対して、CVD レジメン施行時の国内自発報告は 3 例 6 件収集されており、報告された副作用としては、間質性肺疾患、知覚過敏、白血球減少症、血小板減少症、血管炎及び皮膚潰瘍各 1 件であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、CVD レジメンの有効性を検討した海外臨床

研究成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) Averbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾では、シクロホスファミド750mg/m²静注投与（day1）、ビンクリスチン1.4mg/m²静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m²静注投与（day1、2）を21日毎の投与によりCR 2例、PR 6例が認められ、奏効率（CR+PR）は57%（8/14例）であった。
- 2) Huang H *et al.*の報告¹¹⁾では、Averbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾と同一のCVDレジメンによりCR 2例、PR 8例が認められた（注：18例中14例はAverbuch SD *et al.*の報告と同一症例）。また、観察期間（中央値：22年間）において、死亡16例、生存1例、調査不能例1例であり、治療開始からの生存期間の中央値は3.3年間であった。

以上より、海外においてはCVDレジメンの有効性として、腫瘍縮小及び症状改善が示唆されていると考える。

また、当該研究成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫に対する緩和的治療の選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦においても、悪性褐色細胞腫又は傍神経節腫患者に対して、CVDレジメンとして、概ねシクロホスファミド750mg/m²静注投与（day1）、ビンクリスチン1.4mg/m²静注投与（day1）、ダカルバジン600mg/m²静注投与（day1、2）を21～28日毎を用いた症例報告等の治療成績において、CVDレジメンによる腫瘍縮小及び症状改善が報告されている。

検討会議は、以下のとおり考える。

本邦において平成20年度の1年間に医療機関を受診した悪性褐色細胞腫患者数は、アンケート調査の結果、320例との報告がなされており³⁹⁾、国内外の教科書等でCVDレジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫は極めて希少な疾患であること、並びに本邦においては悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の適応を有する薬剤がないことも考慮すると、以上の海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態及び国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対して、CVDレジメンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、CVDレジメンの安全性を検討した海外臨床研究成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」

て」の項参照)。

- 1) Averbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾では、シクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1、2) を 21 日毎の投与により、血液学的毒性として、白血球数 1,000/μL未満は 3 例、血小板数 50,000/μL未満は 4 例に認められ、そのうち 1 例は血小板減少による軽度の出血が認められた。神経毒性及び消化管毒性については、3 例では用量制限毒性となったものの、他の 11 例ではいずれも軽度であった。また、好中球減少を伴わない発熱及び肺浸潤、腫瘍崩壊症候群が各 1 例で認められた。CVDレジメンに関連した一時的な低血圧が 1 サイクルの 3～5 日目に 4 例認められたが、補液の増量や降圧薬の減量により正常化した。また、一時的な高血圧が 1 例に認められたが、高血圧クリーゼには至らなかった。
- 2) Huang H *et al.*の報告¹¹⁾では、Averbuch SD *et al.*の報告¹⁰⁾と同一のCVDレジメンにより一般的に認められた毒性は、骨髄抑制、末梢神経障害及び消化管毒性であった。最初の3サイクルでそれぞれ投与開始3～5日目に低血圧が4例認められ、このうち、心臓ショック時に低血圧が認められた症例が1例あった。

以上より、海外においては、悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対する CVD レジメン施行により発現した有害事象については、血圧変動を除いて、CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

血圧変動については、褐色細胞腫及び傍神経節腫自体により発現が認められる症状であるが、CVD レジメン施行後にも血圧変動が認められており、注意を要する事象と考える。

本邦におけるCVDレジメンの臨床使用実態では、概ねシクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1、2) を 21～28 日毎で用いられ、公表文献においては主な有害事象として消化管障害、神経障害、骨髄抑制の発現が報告されており、製造販売後の自発報告においては、間質性肺疾患、知覚過敏、白血球減少症、血小板減少症、血管炎及び皮膚潰瘍の発現が確認されているが、いずれの事象もCVDレジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書にて既に注意喚起されている事象であった。

なお、海外臨床研究では、シクロホスファミド及びダカルバジンの増量が規定されていたが、Huang H *et al.*の報告¹¹⁾によると、実際に用いられた各薬剤の用量は、計画時の用量に比べて約 75～94%であったことが記載されているのみであり、増量例の有無やその詳細は不明であった。また、本邦においては、1 サイクル 10%ずつ、130%まで増量した

症例が 1 例でのみ確認されたが、当該症例において有害事象はなかった²⁰⁾。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンを用いた海外臨床研究成績や国内の臨床使用実態において発現した有害事象は、血圧変動を除いて、いずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

血圧変動については、褐色細胞腫及び傍神経節腫自体により発現が認められる症状であるが、CVD レジメン施行後に、一過性の血圧変動や腫瘍縮小に伴う高血圧クリーゼが発現したとの報告もあり、国内の教科書及び診療ガイドラインでは CVD レジメン施行前に α 受容体遮断薬等の投与が推奨されていることから、当該内容については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う必要があると考える。

以上の内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師が連携し、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンとして、シクロホスファミド 750mg/m² 静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m² 静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m² 静注投与 (day1、2) を 21~28 日毎の用法・用量は管理可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書等で CVD レジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫は極めて希少な疾患であること、並びに本邦においては悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の適応を有する薬剤がないことも考慮すると、海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態及び国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対して、CVD レジメンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVD レジメンを用いた海外臨床研究成績や国内の臨床使用実態において発現した有害事象は、血圧変動を除いて、いずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。ただし、CVD レジメン施行後に、一過性の血圧変動や腫瘍縮小に伴う高血圧クリーゼの発現も報告されており、国内の教科書及び診療ガイドラインでは CVD レジメン施行前の α 受容体遮断薬等の投与が推奨されていることから、当該内容については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

以上の内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精

通した医師が連携し、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫患者に対して、CVDレジメンとして、シクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1、2) を 21～28 日毎の用法・用量は管理可能と考える (「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照)。

以上より、検討会議は、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する緩和的治療の選択肢の一つとして、シクロホスファミド 750mg/m²静注投与 (day1)、ビンクリスチン 1.4mg/m²静注投与 (day1)、ダカルバジン 600mg/m²静注投与 (day1、2) を 21～28 日毎に投与する用法・用量の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】 (下線部追記) (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

褐色細胞腫

【設定の妥当性について】

海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドライン等の記載内容を踏まえ、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する本薬を含む CVD レジメンの有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える (「7. (3) 用法内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照) ことから、当該疾患患者を投与対象として設定することが妥当と考える。

効能・効果の表記については、以下のとおりと考える。

2004 年に発行された WHO の内分泌腫瘍の疾患分類では、副腎に発生した腫瘍を褐色細胞腫、副腎外のクロマフィン組織に発生した腫瘍を傍神経節腫と定義している。しかしながら、従前は発現部位に関わらず、クロマフィン組織に発生した腫瘍も褐色細胞腫と表記しており、現時点においても国内外の臨床実態においては、カテコラミンを過剰産生する病態や治療が同様であるため、厳密に二つの疾患名が使い分けられていないと考えられること、並びに α 受容体遮断薬等の現行の効能・効果が「褐色細胞腫による高血圧症」等と表記されていることを踏まえ、検討会議は、現時点においては、効能・効果を「褐色細胞腫」と表記することが妥当と判断した。

なお、CVD レジメンの推奨対象は手術不能な転移例ではあるものの、転移を有さない

場合は、良性腫瘍であり、 α 受容体遮断薬等による対症療法や手術を実施することが国内外の教科書等の記載内容より一般的であると考えことから、当該内容を効能・効果として表記しないことで差し支えないと判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 750 mg/m^2 （体表面積）を静脈内投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法実施後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法実施前に α 遮断薬等を投与すること。

【設定の妥当性について】

悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫を対象とした海外臨床研究成績において、CVDレジメンとして、シクロホスファミド 750 mg/m^2 静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 静注投与（day1）、ダカルバジン 600 mg/m^2 静注投与（day1、2）を21～28日毎に投与され、有用性が示唆されている。また、当該成績に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫の緩和的治療の選択肢の一つとされている。

国内の臨床使用実態においては、海外臨床研究と同様の用法・用量で用いられ、腫瘍縮小や症状緩和等の有効性が報告されている。また、発現した有害事象はいずれもCVDレジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能であったと考える。

CVDレジメン施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、CVDレジメン施行前の α 受容体遮断薬等の投与等の十分な対応が必要と考えるものの、当該内容を十分に熟知し、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、CVDレジメンとして、シクロホスファミド 750 mg/m^2 静注投与（day1）、ビンクリスチン 1.4 mg/m^2 静注投与（day1）、ダカルバジン 600 mg/m^2 静注投与（day1、2）を

21～28 日毎の用法・用量は管理可能であり、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する、当該用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると判断可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項にCVDレジメン施行前の α 受容体遮断薬等の投与に関する注意喚起を行うとともに、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、海外臨床研究では、シクロホスファミド及びダカルバジンの増量が規定されていたものの、実際に用いられた各薬剤の用量は、計画時の用量に比べて約 75～94%であったことが記載されているのみであり、増量例の有無やその詳細は不明であった。また、本邦の臨床使用実態において、増量が確認された症例は 1 例のみであったことも踏まえると、増量に関する詳細な情報は極めて限られていることから、現時点において、用法・用量には、増量は設定しないことが妥当と判断した。

また、治療継続期間に関しては、腫瘍縮小及び症状改善等が認められた症例では、投与を繰り返し実施されているが、治療継続期間を明確に規定した臨床研究はなく、本邦における症例報告の治療継続期間は様々であったことから、用法・用量には、投与期間は設定しないことが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の教科書等で CVD レジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫は極めて希少な疾患であることを踏まえると、海外臨床研究成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する CVD レジメンの有効性が示唆されていると考える。また、安全性について、高血圧クレーゼを含む血圧変動に対しては、十分な対応が必要と考えるものの、その他の海外臨床研究等で認められた有害事象については、既承認の適応と比較して大きな差異はなく、CVD レジメンは管理可能と考える。したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors Version 1. 2012
- 8) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Pheochromocytoma and Paranglioma Treatment. Date of last modified, 11 May 2012.
- 9) The North American Neuroendocrine Tumor Society : Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors : Pheochromocytoma, Paranglioma, and Medullary Thyroid Cancer Pancreas 2010: 39; 775-83.
- 10) Averbuch SD *et al.* Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988;109:267-73.
- 11) Huang H *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma/paranglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer.* 2008 ;113:2020-8.
- 12) Noshiro T *et al.* Two cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine in a combined chemotherapy. *Endocr J* 1996 ;43:279-84.
- 13) 山門実 他 Cyclophosphamide,vincristine,dacarbazine による化学療法と α -methyltyrosine の併用療法が著効を呈した悪性褐色細胞腫の1例. *ホルモンと臨床* 1992; 40: 164-7.
- 14) Sasaki M *et al.* A case of Sipple's syndrome with malignant pheochromocytoma treated with ^{131}I -metaiodobenzyl guanidine and a combined chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Endocr J* 1994 ;41: 155-60.
- 15) 浮村理 他 ^{131}I -MIBG放射線療法とCVD(cyclophosphamide,vincristine,dacarubazine)化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例. *日本泌尿器科学会雑誌* 1994; 85: 811-4.
- 16) 水野治 他 Cyclophosphamide,vincristine,dacarbazine による化学療法を行った悪性褐

- 色細胞腫の一例と本邦報告例の文献的考察. 日本内分泌学会雑誌 1994; 70: 1039-46.
- 17) 南貴子 他 全身 metastasis に、CVD 化学療法が、効果を示した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内科学会雑誌 1996; 85: 2078-80.
 - 18) Arai A *et al.* Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases. Intern Med 1998;37:940-4.
 - 19) Takahashi K *et al.* Malignant pheochromocytoma with multiple hepatic metastases treated by chemotherapy and transcatheter arterial embolization. Intern Med 1999; 38(4): 349-54.
 - 20) 鈴木基文 他 CVD 化学療法が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 癌と化学療法 2000; 27: 921-4.
 - 21) 前澤卓也 他 低用量 CVD 化学療法が tumor dormancy therapy として有効であった副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本泌尿器科学会雑誌 2001; 92: 593-6.
 - 22) 波多野孝史 他 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 2001; 49: 496-9.
 - 23) 向井雅俊 他 集学的治療が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 泌尿器科紀要 2003; 49: 583-5.
 - 24) 直居靖人 他 Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine の 3 剤併用療法が有効であった悪性褐色細胞腫の 1 例. 癌と化学療法 2003; 30: 145-9.
 - 25) 梅野淳嗣 他 再発を繰り返す悪性褐色細胞腫に CVD 化学療法を施行した 1 例. 内科 2003; 92: 596-9.
 - 26) 田口晴子 他 化学療法が無効で、内照射治療により腫瘍抑制が得られた悪性褐色細胞腫の 1 例. ホルモンと臨床 2004; 52: 123-7.
 - 27) 植村元秀 他 肺転移にて発見された副腎外褐色細胞腫の 1 例. 泌尿器科紀要 2004; 50: 29-32.
 - 28) 永田仁夫 他 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 α 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 2010; 101: 615-8.
 - 29) Nomura K *et al.* Survival of Patients with Metastatic malignant Pheochromocytoma and Efficacy of Combined Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine Chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2850-6.
 - 30) 竹澤健太郎 他 CVD 療法および放射線治療が奏効した Malignant Paraganglioma の 1 例 泌尿紀要 2009; 55 : 691-694.
 - 31) Kimura S *et al.* Combination Chemotherapy for Malignant Paraganglioma. Internal medicine 1997; 36 : 35-39.
 - 32) 宮城淳 他 化学療法が著効を示した悪性褐色細胞腫の 1 例 沖縄県医師会報 1993; 288: 19-23.
 - 33) Adjallé R *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2009;

41:687-96.

- 34) Chrisoulidou A *et al.* The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-related cancer* 2007; 14: 569-585.
- 35) 成瀬光荣 他 褐色細胞腫の薬物治療 最新医学 2010;65:1936-41.
- 36) De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins
- 37) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編
- 38) 褐色細胞腫診療指針 2012
- 39) 成瀬光荣 他 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 総括・分担報告書