

## 審査報告書

平成 25 年 2 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ダカルバジン注用 100
[一 般 名]	ダカルバジン
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にダカルバジン 100mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 10 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 25 年 2 月 20 日

[販 売 名]           ダカルバジン注用 100  
[一 般 名]           ダカルバジン  
[申 請 者 名]       協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日]       平成 24 年 11 月 21 日

### [審 査 結 果]

平成 24 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の褐色細胞腫に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]           悪性黒色腫  
                          ホジキン病（ホジキンリンパ腫）  
                          褐色細胞腫  
（下線部追加）

[用法・用量]           1. 悪性黒色腫  
                          通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。  
                          なお、年齢・症状により適宜増減する。  
                          2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）  
                          通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与し、13日間休薬する。これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返し投与する。  
                          なお、年齢・症状により適宜減量する。  
                          3. 褐色細胞腫  
                          通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。これを1コースとし、繰り返し投与する。  
                          なお、患者の状態により適宜減量する。  
（下線部追加）

## 審査報告

平成 25 年 2 月 18 日

### I. 申請品目

[販売名] ダカルバジン注用 100  
[一般名] ダカルバジン  
[申請者名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にダカルバジン 100mg を含有する注射剤  
[申請時効能・効果] 悪性黒色腫

ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)  
褐色細胞腫

(下線部追加)

[申請時用法・用量]

#### 1. 悪性黒色腫

通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返して投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

#### 2. ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)

通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回375mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与し、13日間休薬する。これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返して投与する。

なお、年齢・症状により適宜減量する。

#### 3. 褐色細胞腫

シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、通常、成人にはダカルバジンとして1日1回600mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

欧米6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において、褐色細胞腫に対するダカルバジン（以下、「本薬」）の開発は行われておらず、承認されていないが、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及び本薬併用レジメン（以下、「CVDレジメン」）は悪性褐色細胞腫に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦では、申請者による褐色細胞腫における本薬の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は昭和60年11月に「悪性黒色腫」を効能・効果として承認され、平成14年3月に「ホジキン病（ホジキンリンパ腫）」の効能・効果が追加承認されている。

平成24年10月3日に開催された、厚生労働省の「第13回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」）において、以下の①及び②の内容からCVDレジメンの褐色細胞腫に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 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細胞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細胞腫の適応を有する薬剤がないことも考慮すると、次の内容を踏まえ、悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫に対する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こと。
  - 海外臨床研究において、悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫に対する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おり、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、CVDレジメンは悪性褐色細胞腫又は傍神経節細胞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こと。
  - 本邦においても、症例報告等の治療成績において、悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫に対する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こと。
- ② 次の内容を踏まえると、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細胞腫患者に対して、CVDレジメンとして、シクロホスファミド（無水物換算）750mg/m<sup>2</sup>静注投与（Day1）、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m<sup>2</sup>静注投与（Day1）、本薬600mg/m<sup>2</sup>静注投与（Day1、2）を21～28日毎に繰り返す用法・用量は管理可能と考えること。
  - 悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫患者に対する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認められていないこと。
  - 血圧変動については、褐色細胞腫及び傍神経節細胞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ライ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こと。

なお、効能・効果について、要望された効能・効果は「褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」であった。2004年に発行された世界保健機関の内分泌腫瘍の疾患分類（World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs（World Health Organization, 2004））では、副腎に発生した腫瘍は褐色細胞腫、副腎外のクロマフィン組織に発生した腫瘍は傍神経節細胞腫とそれぞれ定義されている。しかしながら、従前は発現部位にかかわらず、クロマフィン組織に発生した腫瘍も褐色細胞腫と表記されており、現時点においても、国内外の臨床実態では、褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫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

られていない状況と考えられること、並びに、 $\alpha$ 受容体遮断薬等の既承認薬の効能・効果が「褐色細胞腫による高血圧症」等と設定されていることを踏まえ、検討会議において、効能・効果は「褐色細胞腫」と設定することが適当であると判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成24年10月31日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「褐色細胞腫」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月31日付薬食審査発1031第10号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、効能・効果の設定、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

#### (2) 効能・効果の設定について

申請時効能・効果は、公知申請の該当性報告書を踏まえ、「褐色細胞腫」に関する効能・効果が設定されている。機構は、要望された効能・効果は「褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」であったことから、効能・効果に「傍神経節細胞腫」を含めることの可否について検討を行った。

2004年に発行された世界保健機関の疾患分類（World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs（World Health Organization, 2004））では腫瘍の発生部位により褐色細胞腫と傍神経節細胞腫は区別されている。しかしながら、以下に示す教科書の記載内容等も踏まえると、現時点において、国内外の臨床実態では、褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫は病態や治療が同様であることから、厳密に二つの疾患名が使い分けられていない状況と考える。さらに、公知申請の該当性報告書に記載されているように、 $\alpha$ 受容体遮断薬等の既承認薬の効能・効果が「褐色細胞腫による高血圧症」等と設定されていることも考慮すると、現時点においては、本薬の効能・効果に「傍神経節細胞腫」を併記する必要性は低く、本薬の効能・効果は申請どおり「褐色細胞腫」と設定することが適切であると判断した。

- 2011年に発行された内科学の国際的な教科書である Goldman's Cecil Medicine 24th edition（Saunders, 2011）には、褐色細胞腫と傍神経節細胞腫は悪性化のリスクや考慮される遺伝子検査が異なるが、病態及び治療が同様であるため、多くの臨床医は両者を

- 区別せずに褐色細胞腫という用語を用いている旨が記載されている。
- 2007年に発行された内科学 第九版（朝倉書店、2007年）には、褐色細胞腫と傍神経節細胞腫を発現部位から区別することもあるが、両者に本質的な差異はないため、これらを単に副腎性及び副腎外性の褐色細胞腫として分類することが多い旨が記載されている。

### (3) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、褐色細胞腫に対するCVDレジメン施行後に一過性の血圧変動が発現したとの報告があることから、副作用の項において、血圧変動に関する事象（高血圧、低血圧）を新たに注意喚起する必要があると判断した。

### (4) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、高血圧クリーゼを含む血圧変動に対しては適切な対応が必要と考えるものの、その他の有害事象については、本薬、シクロホスファミド水和物及びビンクリスチン硫酸塩の既承認の適応での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師と内分泌疾患の治療に十分な知識と経験のある医師が連携し、CVDレジメンの安全性プロファイル等が理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬を含むCVDレジメンの使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

## III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月31日付薬食審査発1031第10号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## IV. 総合評価

平成24年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、褐色細胞腫患者に対する本薬を含むCVDレジメンの使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師が内分泌疾患の治療に十分な知識・経験のある医師と連携し、適正使用が遵守されるのであれば、申請時効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 悪性黒色腫  
ホジキン病（ホジキンリンパ腫）  
褐色細胞腫

（下線部追加）

[用法・用量] 1. 悪性黒色腫  
通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連

日静脈内投与し、以後約 4 週間休薬する。これを 1 コースとし繰り返して投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

### 2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）

通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして 1 日 1 回  $375\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を静脈内投与し、13 日間休薬する。これを 2 回繰り返すことを 1 コースとし、繰り返して投与する。

なお、年齢・症状により適宜減量する。

### 3. 褐色細胞腫

通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして 1 日 1 回  $600\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を 2 日間連日静脈内投与し、少なくとも 19 日間休薬する。これを 1 コースとし、繰り返して投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

#### [警告]

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

(下線部追加)

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 注射液の調製法：ダカルバジン 100mg に、日局注射用水 10mL を加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。
2. 点滴静注する場合は遮光すること。
3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。
4. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法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、本剤を含む化学療法開始前に  $\alpha$  遮断薬等を投与すること。

(下線部追加)