

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ヤンセンファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ③-1
	成分名 (一般名)	ボルテゾミブ
	販売名	ベルケイド®注射用 3mg
	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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input checked="" type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫に対し他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人に1日1回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m ² (体表面積)を週2回、2週間(1, 4, 8, 11 日目)静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12~21 日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
	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)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数，推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 170 人 <推定方法> 国立がん研究センターがん対策情報センターの提供する“地域がん登録全国推計によるがん罹患データ”より，2011 年の悪性リンパ腫（ICD-10：C81-85 C96）の罹患数は 24,778 人と推定されている¹。このうちリンパ形質細胞性リンパ腫は約 0.69%と推定され，罹患数は約 170 人と推測される²。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 （ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない （ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ）</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が困難とする場合，その特段の理由）</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」</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><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>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えられる</p>

<p>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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫は、本来低悪性度 B 細胞性リンパ腫の一病型であり、それに対する治療薬が有効であるが、過粘稠症候群など IgM 型 M 蛋白血症に起因する症候が問題となることが多く、多発性骨髄腫との類似性があるため、従来より多発性骨髄腫に対する治療も用いられ、実際、その有効性が確認されてきた。ボルテゾミブは原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫のうち、とくに過粘稠症候群をはじめとする IgM 型 M 蛋白血症に関連した症候を呈する患者に対して有効性が高いと考えられており、欧米のガイドライン等では原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫に対してボルテゾミブ併用療法が標準的療法として記載されている。また、日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版においても本疾患に対してボルテゾミブが有効であることが記載されている。多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ療法は日本国内でも保険診療として広く行われており、これに関連する副作用の対策などについては十分な理解が浸透している。以上をふまえ、「ウ欧米等において標準的治療法に位置付けられており、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出来ると考えられる」に該当すると考える。</p>
<p>備考</p>	

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>	<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 colspan="3">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></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="2">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</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)		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
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)																										
	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 （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。）</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	<ul style="list-style-type: none"> ● NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Waldenstrom's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma (Version 1.2016)³ ● ASCO のガイドラインには記載がない。 ● NCI-PDQ (updated: April 25, 2014)⁴ 	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<ul style="list-style-type: none"> ● NCCN ガイドライン中のボルテゾミブの記載については，要望書からの更新はない。 ● NCI-PDQ では，Waldenstrom's macroglobulinemia の治療として，具体的な薬剤名は記載していないが，プロテアソーム阻害剤を用いる旨の記載がある⁴。 	
		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>

PubMedにおいて，“bortezomib”，“macroglobulinemia”のキーワードにて検索をかけ，117件の検索結果を得た。得られた検索結果から前向き臨床試験として，9試験（要望書に記載の8試験含む）が抽出された。

<海外における臨床試験等>

要望書に記載のあった臨床試験では，試験デザイン，試験対象，症例数，投与経路及び用法・用量については記載されていたため，試験目的，有効性結果及び安全性結果について以下に記載する。また，今回新たに記載する臨床試験についてはすべての情報を記載する。

1) Dimopoulos MA, et al. Haematologica 2005; 90:1655⁵

試験目的	記載なし
------	------

有効性結果	主要／副次評価項目について記載なし。 ● 奏効率：60%
安全性結果	● 投与中止に至った有害事象：記載なし ● 死亡に至った有害事象：記載なし ● Grade 3 以上の有害事象（2例以上）：血小板減少症（2例），疲労（2例），ニューロパチー（2例），イレウス（3例）

2) Chen CI, et al. (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) J Clin Oncol 2007; 25:1570⁶

試験目的	WM 患者に対するボルテゾミブ単剤の有効性及び毒性を評価すること
有効性結果	【主要評価項目】 ● 全奏効率（CR+PR）：26% 【副次評価項目】 ● 無増悪生存期間（中央値）：16.3 カ月 ● SD の期間（中央値）：14.3 カ月 ● 奏効を示している期間（中央値）：10.0 カ月
安全性結果	● 投与中止に至った有害事象（2例以上）：ニューロパチー及び／又は神経障害性疼痛（5例），筋肉痛（2例） ● 死亡に至った有害事象：記載なし ● Grade 3 以上の有害事象（2例以上）：疲労（3例），感覚ニューロパチー（3例），筋肉痛（3例），神経障害性疼痛（2例），下痢（2例），呼吸困難（2例），好中球減少症（5例），貧血（3例），血小板減少症（8例）

3) Treon SP, et al. Clin Cancer Res 2007; 13:3320⁷

試験目的	記載なし
有効性結果	主要／副次評価項目について記載なし。 ● 全奏効率：85% ● 奏効例の増悪までの期間（中央値）：7.9 カ月
安全性結果	● 投与中止に至った有害事象：感覚ニューロパチー（5例），その他の非血液毒性（6例） ● 死亡に至った有害事象：記載なし ● Grade 3 以上の有害事象（2例以上）：感覚ニューロパチー（6例），白血球減少症（5例），好中球減少症（4例），浮動性めまい（3例），血小板減少症（2例）

4) Treon SP, et al. J Clin Oncol 2009; 27:3830⁸

試験目的	症候性の未治療 WM 患者に対するボルテゾミブ，デキサメタゾン及びブリツキシマブ（BDR）の効果を調べること
------	--

有効性結果	【主要評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● 全奏効率：96%
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止に至った有害事象：14例（61%）の被験者が末梢性ニューロパチーにより早期中止 ● 死亡に至った有害事象：記載なし ● Grade 3以上の有害事象（2例以上）：好中球減少症（7例），末梢性ニューロパチー（7例），血小板減少症（2例）

5) Ghobrial IM, et al. J Clin Oncol 2010; 28:1422⁹

試験目的	再発又は難治性WM患者におけるボルテゾミブの週1回投与とリツキシマブ併用時の有効性及び安全性を検討すること
有効性結果	【主要評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● Minor response以上の奏効率：81% 【副次評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● 増悪までの期間（中央値）：16.4カ月 ● 無増悪生存期間（中央値）：15.6カ月 ● 全生存期間（中央値）：到達せず ● 次治療開始までの期間（中央値）：17.6カ月
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止に至った有害事象：記載なし ● 死亡に至った有害事象：ウイルス性肺炎（1例） ● Grade 3以上の有害事象（2例以上）：貧血（4例），白血球減少症（5例），リンパ球減少症（9例），好中球減少症（6例），血小板減少症（5例），末梢性ニューロパチー（2例）

6) Ghobrial IM, et al. Am J Hematol 2010; 85:670¹⁰

試験目的	未治療のWM患者におけるボルテゾミブの週1回投与とリツキシマブ併用時の有効性及び安全性を検討すること
有効性結果	【主要評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● Minor response以上の奏効率：88% 【副次評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● 増悪までの期間（中央値）：到達せず ● 無増悪生存期間（中央値）：到達せず ● 全生存期間（中央値）：到達せず ● 次治療開始までの期間（中央値）：到達せず
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止に至った有害事象：記載なし ● 死亡に至った有害事象：記載なし ● Grade 3以上の有害事象（2例以上）：貧血（2例），好中球減少症（3例），血小板減少症（2例），疲労（2例）

7) Agathocleous A, et al. Br J Haematol 2010; 151:346¹¹

試験目的	再発及び／又は難治性の FL, MCL 及び WM 患者における, ボルテゾミブ投与の 2 種類の用量／投与スケジュールを比較すること
有効性結果	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 全奏効率：90% (WM のみ)
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止に至った有害事象：ニューロパチー (8 例), 消化器毒性 (3 例), 出血 (1 例), 胸部感染 (2 例), 心毒性 (1 例), 疲労／嗜眠 (1 例) ● 死亡に至った有害事象：肺炎 (2 例), 二次性の急性骨髄性白血病 (1 例) ● Grade 3 以上の有害事象 (A 法 vs B 法)：貧血 (0% vs 5%), 白血球減少症 (14% vs 0%), 血小板減少症 (29% vs 10%), 好中球減少症 (24% vs 14%), リンパ球減少症 (38% vs 24%), 悪心 (5% vs 0%), 下痢 (10% vs 0%), 嗜眠 (5% vs 10%), ニューロパチー (14% vs 19%), 疲労 (10% vs 5%)

8) Dimopoulos MA, et al. Blood 2013; 122:3276¹²

試験目的	未治療の WM 患者における, BDR 療法の奏効率を評価すること
有効性結果	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 全奏効率 (CR+VGPR+PR+MR)：85% <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 無増悪生存期間 (中央値)：42 カ月
安全性結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止に至った有害事象：ニューロパチー (5 例) ※全 16 例が中止しているが, 事象名の記載があったのはニューロパチーのみ ● 死亡に至った有害事象：好中球減少症を認めない敗血症性ショック (1 例) ● Grade 3 以上の有害事象 (2 例以上)：好中球減少症 (9 例), 血小板減少症 (3 例), 末梢性感覚ニューロパチー (4 例), 発熱 NOS (3 例), 呼吸器症状 NOS (6 例), 肺臓炎 (3 例), 下痢 (2 例), 便秘 (2 例), 感染症 NOS (4 例), 疲労 (5 例)

9) Ghobrial IM, et al. Leukemia 2015; 1038/leu 2015 [Epub ahead of print]¹³

試験目的	<p>第 I 相部分：再発又は難治性 WM 患者に対するエベロリムス及びリツキシマブ, 又はエベロリムス, ボルテゾミブ及びリツキシマブ (RVR レジメン) の併用投与時の最大耐量を検討すること</p> <p>第 II 相部分：再発又は難治性 WM 患者に対するエベロリムス, ボルテゾミブ及びリツキシマブの併用療法の安全性及び有効性を検討すること</p>
------	---

試験デザイン	多施設共同，単群，第 I/II 相試験
試験対象	再発又は難治性 WM 患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 前治療数の制限はなし ● ECOG PS が 0~2
症例数／用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● 第 I 相部分 (RVR レジメン)：合計 17 例 ※用法については記載なし <ul style="list-style-type: none"> ➢ レベル 1 (4 例)：エベロリムス 5 mg，ボルテゾミブ 1.6 mg/m²，リツキシマブ 375 mg/kg ➢ レベル 2 (3 例) 及び用量固定部分 (10 例)：エベロリムス 10 mg，ボルテゾミブ 1.6 mg/m²，リツキシマブ 375 mg/kg ● 第 II 相部分：23 例 28 日を 1 サイクルとして，エベロリムス 10 mg を連日，ボルテゾミブ 1.6 mg/m² を Day 1, 8 及び 15，リツキシマブ 375 mg/kg をサイクル 1 及び 4 の Day 1, 8, 15 及び 22 に投与する。これを 6 サイクル繰り返した後，疾患進行までエベロリムス 10 mg を維持療法として連日投与する。
有効性結果	【第 II 相部分 (N=23)，主要評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ● VGPR 以上の奏効率 (VGPR+CR)：4%
安全性結果	【全被験者 (N=46)】 <ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止に至った有害事象：記載なし ● 死亡に至った有害事象：なし ● 用量制限毒性は認められなかった。 【第 II 相部分と同じレジメンで投与された被験者 (N=36)】 <ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 以上の有害事象 (2 例以上)：上気道感染 (3 例)，貧血 (10 例)，白血球減少症 (9 例)，好中球減少症 (8 例)，血小板減少症 (5 例)，低リン酸血症 (2 例)

※論文中に ICH-GCP 準拠の記載あり

<日本における臨床試験等※>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については，その旨記載すること。

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

1) Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2015; 126:721-32. 症候性の WM に対する初回治療として，BDR 療法が推奨されている。ボルテゾミブ治療の懸念として末梢性ニューロパチーが挙げられている¹⁴。

2) Oza A, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. Blood Cancer J. 2015; 5:e296.

単剤療法及び BDR レジメンによる併用療法が WM に対する治療として記載されている。

単剤療法については（１）の３）に示した臨床試験の結果が引用されており，BDR レジメンによる併用療法の臨床試験は（１）の４）及び８）に示した臨床試験の結果が引用されている¹⁵。

３）Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015 90:346-54.

再発の WM 患者におけるボルテゾミブの単剤療法が記載されており，未治療の WM 患者におけるボルテゾミブとリツキシマブの併用療法が記載されている¹⁶。

４）Dimopoulos MA et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014 124:1404-11.

血球減少，臓器腫大，症候性の過粘稠症候群，クリオグロブリン血症又は寒冷凝集素が認められる患者及び自家幹細胞移植の適応となる若年患者において，ボルテゾミブとリツキシマブの併用療法が推奨されている¹⁷。

（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）Wintrobe's Clinical Hematology における記載は要望書のとおりである。

２）Williams Hematology 8th edition においては，Macroglobulinemia の章中に再発又は難治性の患者に対する治療として，ボルテゾミブの単剤療法が記載されている。また，同章中に初回治療として BDR 療法が記載されている¹⁸。

<日本における教科書等>

１）新臨床腫瘍学には記載なし

（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）

<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>

要望効能・効果の「原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞リンパ腫」は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

- 用量について

要望用量は妥当である。

- 他剤との併用について

3項にて示している海外の臨床試験はいずれも単群の試験であるが、ボルテゾミブは単剤療法及びリツキシマブやデキサメタゾンとの併用療法のどちらの治療においても、WM患者に対して一定の有効性を示すことが報告されている。それらの臨床試験結果を根拠に国内外のガイドライン及び教科書において、WM/LPL に対する治療としてボルテゾミブの単剤療法及びリツキシマブやデキサメタゾンとの併用療法が推奨されている。

ボルテゾミブとの併用が報告されているリツキシマブ及びデキサメタゾンは、国内において WM 患者への使用が可能であるが、デキサメタゾンについては海外の臨床試験で使用されている用量が国内で悪性リンパ腫に対して承認されている用量を超えている。そのため、他剤との併用については、リツキシマブとの併用療法又は単剤療法が妥当であると考ええる。

- 投与経路について

要望投与経路は妥当であると考ええる。

以上より、用法・用量は「原発性マクログロブリン血症／リンパ形質細胞リンパ腫に対し、成人に1日1回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m²（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。」が妥当である。

<臨床的位置づけについて>

日本血液学会発刊の造血器腫瘍診療ガイドラインでは、WM/LPL 患者に対する治療として以下の治療法が推奨されている¹⁹。

【初回治療】

過粘稠症候群を認める場合には血漿交換を実施し、化学療法としては、アルキル化薬、プリンアナログ、抗体薬（リツキシマブ）の単剤、又は併用での実施が推奨される。

【再発・再燃時の救援治療】

アルキル化薬、プリンアナログ、抗体薬の単剤、又は併用、あるいは新規薬剤や大量化学療法／造血幹細胞移植の実施が推奨される。

海外での臨床試験においてボルテゾミブは、過粘稠症候群に有効であることが報告されている¹⁷。現在の国内における過粘稠症候群に対する処置としては血漿交換のみであるため、ボルテゾミブは過粘稠症候群を有する WM/LPL 患者において推奨されると考える。初回治療及び再発・再燃時の救援治療としては、標準的な治療が確立されていない。ボルテゾミブについては海外第 II 相試験において単剤療法又はリツキシマブやデキサメタゾンとの併用療法で有効性が認められているが、他の治療レジメンとの比較試験が実施され

ていない。そのため、ボルテゾミブは初回治療及び再発・再燃時の救援治療の両方において選択肢の1つという位置付けであると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下に示す理由より、再審査期間終了後の公知申請が妥当であり、実施すべき試験はないと考える。

- 良好な臨床試験結果
3. (1) で示したように、主要評価項目が奏効率の臨床試験のみではあるが、前向き臨床試験においてボルテゾミブは単剤療法及びリツキシマブやデキサメタゾンとの併用療法で一定の有効性を示している。また、報告されている有害事象も MM 患者に対してボルテゾミブを投与した際の既知の事象である。
- ガイドライン／教科書における推奨
3. (3) 及び (4) で示したように、報告されている海外での臨床試験結果によってボルテゾミブは未治療及び再発・難治性の WM 患者に対する治療として海外のガイドラインや教科書で推奨されている。また、ボルテゾミブは WM/LPL に対して国内で未承認であるものの、国内のガイドラインにおいても海外の臨床試験結果が引用されている。
- 日本人における投与経験
要望書の 3. (5) で示されたように、少数の症例報告ではあるが、日本人の WM/LPL 患者に対するボルテゾミブの投与経験が報告されている。症例報告であるため有効性／安全性を論じることには限界があるものの、奏効例が認められ、報告されている有害事象も MM 患者に対してボルテゾミブを投与した際の既知の事象である。
- 国内での臨床試験の実施可能性
WM/LPL は国内で極めて稀な疾患であり、WM/LPL 患者を対象とした臨床試験を国内で実施するのは非常に困難であると考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. がん情報サービス「地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975年～2011年)」
Available at: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed September 11, 2015
2. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000 Sep;50(9):696-702.
3. Waldenström's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2016.

4. NATIONAL CANCER INSTITUTE, Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). Updated: April 25, 2014. Available at: http://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq#link/333_toc. Accessed September 11, 2015
5. Dimopoulos MA, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica*. 2005 Dec;90(12):1655-8.
6. Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1570-5.
7. Treon SP, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3320-5.
8. Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3830-5.
9. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1422-8.
10. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010 Sep;85(9):670-4.
11. Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2010 Nov;151(4):346-53.
12. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013 Nov 7;122(19):3276-82.
13. Ghobrial IM, et al. Phase I/II trial of everolimus in combination with bortezomib and rituximab (RVR) in relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015 Jul 3. doi: 10.1038/leu.2015.164. [Epub ahead of print]
14. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):721-32.
15. Oza A, et al. Waldenström macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J*. 2015 Mar 27;5:e296.
16. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):346-54.
17. Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström

macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014 Aug 28;124(9):1404-11.

18. Williams Hematology, Eighth Edition. CHAPTER 111 “MACROGLOBULINEMIA” p.1695-1708

19. 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 Available at: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_3.html#soron. Accessed September 11, 2015.