

(別添様式)

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	シンバイオ製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-②-5
	成分名 (一般名)	ベンダムスチン塩酸塩
	販売名	トレアキシ点滴静注用 100mg
	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"/> 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 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 checked="" 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。)	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	3週間を1サイクルとし、1日目及び2日目にベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m ² (体表面積) を1日1回点滴静注する。
	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)
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	約 19,440 人 <推定方法>	

いても記載する。)	厚生労働省の患者調査(2011年)及び Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists の報告(2000年)に基づき、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者数は 19,440 人と推定される。
現在の国内の開発状況	<p>■現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input 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 type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p>
企業としての開発の意思	<p>■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>NCCN ガイドラインにおける記載では、BR 併用療法は大量化学療法の適応とならない再発又は難治性 DLBCL に対する救援療法として推奨されている。その根拠となるエビデンスは、国内の第 2 相試験ならびに海外医師主導試験の結果である。</p> <p>国内の本対象患者について、他の治療法を含め検証的試験はこれまで行われておらず、標準治療は確立していない。このため、緩和治療を含め個別の患者ごとに前治療歴や全身状態などに基づき治療方針が決定され、一般的には比較的毒性の少ない治療法が選択される。国内における治療実態調査では、これらの患者集団に対する治療法に一定の傾向は見られず、試験成績としてエビデンスレベルの高い報告は認められない。</p> <p>これらの状況から適切な対照(薬)群を設定し、比較試験を計画することは困難な状況にある。</p>
「医療上の必要性に	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、骨髄移植による寛解例を除き、治癒が期待できない致命的で重篤な疾患であることから、「ア生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」に該当すると考えた。</p>

係 る 基 準」 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。) 備 考	<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><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>国内における第1相試験ならびに第2相臨床試験は既に終了しており、日本人における安全性ならびに有効性に関する一定のエビデンスは得られていると考える。現在までに、国内外において複数の臨床試験(5報)ならびにレトロスペクティブ調査(5報)の報告がなされており、未治療患者ならびに前治療歴を有する患者を対象として、本剤とリツキシマブとの併用(BR併用)療法の有用性が確認されている。これらのエビデンスに基づき、米国の診療ガイドライン(NCCNガイドライン)において、大量化学療法の適応とならない再発又は難治性DLBCLに対する救済療法の選択肢として、BR併用が推奨されており国内における有用性が期待できると判断した。</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

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。)	<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 <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 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>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	米国	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	
	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>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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>

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）

第3相試験は実施されていないものの、国内外における複数の臨床第2試験の報告がなされており、再発又は難治性 DLBCL を対象とした日韓共同の臨床第2試験において、リツキシマブ併用時のベンダムスチン 120 mg/m²/日投与時の有効性、安全性が検討された。治験薬が投与された 59 例の奏効率は、62.7%、完全寛解率（CR 率）は、37.3%であり、無増悪生存期間（PFS）の中央値は 6.6 か月であった。以上のことから、高齢者患者を含む再発・難治性 DLBCL 患者治に対する BR 療法の有効性と安全性が示され、かつ NCCN ガイドラインでも推奨される一定のエビデンスレベルを有すると判断されていることから本要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

3 週間を 1 サイクルとし、1 日目及び 2 日目にベンダムスチン塩酸塩として 120mg/m² を 1 日 1 回点滴静注する。

安全性については、国内の臨床試験において Grade 4 の有害事象が認められたが、そのほとんどは血液毒性の事象であり、臨床的に管理可能であった。

用法・用量については既承認の再発・難治低悪性度非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫と同様であり妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

再発又は難治性 DLBCL の救援化学療法は、多くの治療法が提案されているが、治療法間の優劣は明らかとされておらず、患者の全身状態や初回寛解導入治療を勘案し

て、作用機序が異なる薬剤・治療法が選択されている。当該患者に対する治療戦略として、65歳未満の若年患者では自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の実施が推奨されており、臨床研究も活発に行われ、一定の成果が得られていると考える。一方、65歳以上の高齢又は併存疾患のために大量化学療法の対象とならない患者に対しては、骨髄機能・臓器機能の低下や治療による副作用などに配慮が必要であり、高用量シタラビンやプラチナ製剤を含む R±CHASE、R±DHAP、R±ESHAP などのリスクの高い治療を選択できないことから選択肢は限られており、当該患者に対する有効な治療法の開発が望まれております。ベンダムスチンはアルキル化剤に分類され、他の薬剤との交叉耐性が認められないことから、BR 療法はベースとなる治療として新規薬剤との併用が試みられており、難治性悪性リンパ腫の治療戦略上、重要な役割を担うと考えられる。

国内外での臨床試験成績から、BR 療法の再発・難治性 DLBCL に対する有用性が示され、高用量化学療法が適応されない患者における実地医療での使用成績も報告されており、臨床的有用性が確認されていると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内臨床試験成績、海外における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫患者に対して本薬の有効性については既に国内外において十分なデータが蓄積されており、更なる比較試験の実施が困難であること、安全性についても、既承認の用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、追加すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧