

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 3 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ベンダムスチン塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>トレアキシ点滴静注用 100mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>シンバイオ製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 造血器腫瘍及び悪性リンパ腫に関わる関連学会であることから</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 又はマントル細胞リンパ腫</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>28 日間を 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 90 mg/m² (体表面積) を、1 日目にリツキシマブ 375 mg/m² を点滴静注し、最大 6 サイクル繰り返し投与する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<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 _____ 人 <推定方法></p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (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>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 (致死的な疾患)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫やマントル細胞リンパ腫は、初回治療で寛解となっても再発する患者が大半であり、やがては死に至る難治性のリンパ腫である。リツキシマブを併用した多剤併用化学療法や造血幹細胞移植などが施行されているが、現状では治癒を期待できる治療法は未だ確立していない。</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 checked="" 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る</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) ドイツで実施された臨床第 3 相試験 (StiL NHL 1-2003 試験) において、</p>	

	<p>ベンダムスチンとリツキシマブによる BR 療法（274 例）と R-CHOP 療法（275 例）の比較が行われており、無増悪生存期間（PFS）中央値は、追跡期間中央値 45 ヶ月で、R-CHOP 群と比較し、BR 群で有意な延長を示している（69.5 ヶ月 vs 31.2 ヶ月）。また、米国の診療ガイドラインである「NCCN Clinical practice guidelines in Oncology」の「Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2014」において、「濾胞性リンパ腫」の初回治療並びに二次治療の治療選択肢として BR 療法又は本薬単剤による治療が推奨されている。また、「マントル細胞リンパ腫」（Less aggressive）の初回療法の選択肢として BR 療法が推奨されている。欧州の診療ガイドライン「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2011)」において、「濾胞性リンパ腫」の初回治療選択肢として BR 療法が推奨されている。</p>
備考	

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>	<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を下線）</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>要望内容に係る承認なし</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>要望内容に係る承認なし</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>要望内容に係る承認なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">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> <tr> <td>備考</td> <td>要望内容に係る承認なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加国</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を下線）		米国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	要望内容に係る承認なし	英国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	要望内容に係る承認なし	独国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	要望内容に係る承認なし	仏国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	要望内容に係る承認なし	加国	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を下線）																																												
米国	販売名（企業名）																																												
	効能・効果																																												
	用法・用量																																												
	備考	要望内容に係る承認なし																																											
英国	販売名（企業名）																																												
	効能・効果																																												
	用法・用量																																												
	備考	要望内容に係る承認なし																																											
独国	販売名（企業名）																																												
	効能・効果																																												
	用法・用量																																												
	備考	要望内容に係る承認なし																																											
仏国	販売名（企業名）																																												
	効能・効果																																												
	用法・用量																																												
	備考	要望内容に係る承認なし																																											
加国	販売名（企業名）																																												
	効能・効果																																												

		用法・用量	
		備考	要望内容に係る承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望内容に係る承認なし
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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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. Non-Hodgkin's Lymphoma Version2.2014	
	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）	Follicular Lymphoma (grade 1-2) SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ・ <u>Bendamustine + rituximab(category 1)</u> ・ RCHOP(rituximab,cyclophosphamide,doxorubicin, vincristine, prednisone)(category 1) ・ RCVP(rituximab,cyclophosphamide,vincristine, prednisone)(category 1) ・ Rituximab(375mg/m ² weekly for 4 doses) Mantle Cell Lymphoma SUGGESTED TREATMENT REGIMENS Less aggressive therapy ・ <u>Bendamustine + rituximab</u> ・ CHOP + rituximab followed by consolidation with rituximab maintenance(375 mg/m ² every 8 wks until progression](category 1 for maintenance) ・ Cladribine + rituximab ・ Modified rituximab-HyperCVAD with rituximab maintenance in patients older than 65 y	
	ガイドライ ンの根拠論 文	Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label,	

			multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203-1210.
		備考	
英国	ガイドライン名		Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2011)
	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)		<p>treatment plan first line stage III-IV. induction.</p> <ul style="list-style-type: none"> In the majority of patients with advanced stage III and IV disease, no curative therapy is yet established. Since the natural course of the disease is characterized by spontaneous regressions in up to 25% of cases and varies significantly from case to case, therapy should be initiated only upon the occurrence of symptoms including B-symptoms, hematopoietic impairment, bulky disease, vital organ compression, ascites, pleural effusion or rapid lymphoma progression [I, A]. In four randomized trials an early initiation of therapy in asymptomatic patients did not result in any improvement of disease-specific survival or overall survival (OS) [9]. In a recent study, early initiation of rituximab resulted in improved progression-free survival (PFS; 80% vs 48%, P <0.001), but the benefit on long-term outcome has to be determined [10]. <u>If complete remission and long PFS are to be achieved, rituximab in combination with chemotherapy [such as CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisone), purine analog-based schemes: FC (fludarabine and cyclophosphamide) or FM (fludarabine and mitoxantrone) or Bendamustine] should be used [I,</u>

		<p>B] [11]. In cases with (histologically or clinically) suspected transformation to aggressive lymphoma, an anthracyclinebased regimen should be preferred. Four prospective first-line trials and two salvage trials as well as a systematic meta-analysis confirmed an improved overall response, PFS and OS when rituximab was added to chemotherapy (Table 4) [12–16].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibody monotherapy (rituximab, radioimmunotherapy) or chlorambucil plus rituximab remains an alternative in patients with low risk profile or contraindications for a more intensive chemoimmunotherapy [III, B] [17, 18]. • In hepatitis B patients, specific recommendations (HBV monitoring, antiviral therapy) should be followed [19].
	ガイドラインの根拠論文	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustin plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the STIL. Blood 2009; 110(no 11).
	備考	
独 国	ガイドライン名	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2011)
	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)	treatment plan first line stage III–IV. induction. <ul style="list-style-type: none"> • In the majority of patients with advanced stage III and IV disease, no curative therapy is yet established. Since the natural course of the disease is characterized by spontaneous regressions in up to

		<p>25% of cases and varies significantly from case to case, therapy should be initiated only upon the occurrence of symptoms including B-symptoms, hematopoietic impairment, bulky disease, vital organ compression, ascites, pleural effusion or rapid lymphoma progression [I, A]. In four randomized trials an early initiation of therapy in asymptomatic patients did not result in any improvement of disease-specific survival or overall survival (OS) [9]. In a recent study, early initiation of rituximab resulted in improved progression-free survival (PFS; 80% vs 48%, P <0.001), but the benefit on long-term outcome has to be determined [10].</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>If complete remission and long PFS are to be achieved, rituximab in combination with chemotherapy [such as CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisone), purine analog-based schemes: FC (fludarabine and cyclophosphamide) or FM (fludarabine and mitoxantrone) or Bendamustine] should be used [I, B] [11].</u> In cases with (histologically or clinically) suspected transformation to aggressive lymphoma, an anthracyclinebased regimen should be preferred. Four prospective first-line trials and two salvage trials as well as a systematic meta-analysis confirmed an improved overall response, PFS and OS when rituximab was added to chemotherapy (Table 4) [12–16]. • Antibody monotherapy (rituximab, radioimmunotherapy) or chlorambucil plus rituximab remains an alternative in patients with low risk profile or contraindications for a more intensive chemoimmunotherapy [III, B] [17, 18]. • In hepatitis B patients, specific recommendations (HBV monitoring, antiviral therapy) should be followed [19].
	ガイドラインの根拠論	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustin plus rituximab is superior in respect of

		文	progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the STIL. Blood 2009; 110(no 11).
		備考	
仏 国		ガイドライン名	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2011)
		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)	<p>treatment plan first line stage III-IV. induction.</p> <ul style="list-style-type: none"> In the majority of patients with advanced stage III and IV disease, no curative therapy is yet established. Since the natural course of the disease is characterized by spontaneous regressions in up to 25% of cases and varies significantly from case to case, therapy should be initiated only upon the occurrence of symptoms including B-symptoms, hematopoietic impairment, bulky disease, vital organ compression, ascites, pleural effusion or rapid lymphoma progression [I, A]. In four randomized trials an early initiation of therapy in asymptomatic patients did not result in any improvement of disease-specific survival or overall survival (OS) [9]. In a recent study, early initiation of rituximab resulted in improved progression-free survival (PFS; 80% vs 48%, P < 0.001), but the benefit on long-term outcome has to be determined [10]. <u>If complete remission and long PFS are to be achieved, rituximab in combination with chemotherapy [such as CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisone),</u>

			<p><u>purine analog-based schemes: FC (fludarabine and cyclophosphamide) or FM (fludarabine and mitoxantrone) or Bendamustine]</u> should be used [I, B] [11]. In cases with (histologically or clinically) suspected transformation to aggressive lymphoma, an anthracyclinebased regimen should be preferred. Four prospective first-line trials and two salvage trials as well as a systematic meta-analysis confirmed an improved overall response, PFS and OS when rituximab was added to chemotherapy (Table 4) [12–16].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibody monotherapy (rituximab, radioimmunotherapy) or chlorambucil plus rituximab remains an alternative in patients with low risk profile or contraindications for a more intensive chemoimmunotherapy [III, B] [17, 18]. • In hepatitis B patients, specific recommendations (HBV monitoring, antiviral therapy) should be followed [19].
		ガイドラインの根拠論文	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustin plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the STIL. Blood 2009; 110(no 11).
		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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン	

		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)

<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>

1)

<要望用法・用量について>

1)

<臨床的位置づけについて>

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)