

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名； 日本骨髄腫学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	サリドマイド
	販 売 名	サレドカプセル 25、サレドカプセル 50、サレドカプセル 100
	会 社 名	藤本製薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	未治療多発性骨髄腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常成人にはサリドマイドとして1日1回100 mgを就寝前に経口投与する。1 サイクルは患者の状態に合わせて 4～6 週間とし、このサイクルを繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日200 mgを超えないこと。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

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。)	約 6,700 人 ＜推定方法＞ 国立がん研究センターの提供するがん罹患データより、2013 年の多発性骨髄腫の罹患数（全国推計値）は 6,728 人と推定されている。 http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb1?smTypes=26
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100 mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400 mg を超えないこと。 2. らい性結節性紅斑 通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50~100 mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400 mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。 (効能・効果及び用法・用量を記載する)
「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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☐ 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) 「多発性骨髄腫 (MM)」は治癒例のない造血器腫瘍であり、1960 年代から導入されているメルファラン、プレドニゾロン併用 (MP) 療法、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法だけでは、治癒を得ることは難しいと考えられてきた。2006 年以降、本邦でもボルテゾミブ、サリドマイドやレナリドミドなどの新規薬剤、さらに最近ではポマリドミド、カルフィルゾミブ、エロツズマブ、そしてダラツマブなどの新たな新規薬剤が承認され治療成績の改善が認められてはいるが、相変わらず治癒例は報告されていない。一方で、新規薬剤を併用することで、より深い奏効を得ることと治療を継続することが治療成績の改善につながるということが証明され、MM に対する治療戦略が変化してきている。新規薬剤を用いた臨床試験においては、progression free survival (PFS)や overall survival (OS)を延長することが重要であり、初回治療において深い奏効を得ることによって OS を延長させることが治験のエンドポイントとなっている。

	しかしながら、これら新規治療薬の導入や治療法の変化により奏効率、PFS に関する治療成績が向上しても、依然として MM の治癒は未達である。特に 65 歳以上の高齢者、いわゆる移植非適応の患者の治療成績は若年発症の移植適応患者に比べ十分に改善したとはいえず、臓器機能の低下、身体機能及び認知能の低下などの高齢者固有の状況から十分対応しきれていない医療状況が挙げられる。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 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 ☒ ☐ (上記の基準に該当すると考えた根拠) 欧米各国においてサリドマイドは既に多発性骨髄腫の初回治療薬剤として、サリドマイド、デキサメタゾン併用 (TD) 療法またはメルファラン、プレドニゾン、サリドマイド併用 (MPT) 療法が承認されており、サリドマイドを用いる初回治療は標準療法として位置づけられ、その有効性・安全性は明らかであるが、本邦では未だ保険収載されていない。 国内でのサリドマイド初回治療例は症例報告のみであるが、国内で行った MP 療法と MPT 療法を比較した多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験において、欧米と同様に MPT 療法は MP 療法において有意な奏効率の上乗せ効果が示されており、海外同様、国内においてもサリドマイド初回治療の有用性が期待できる。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

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。）	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☒ 加国 ☒ 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に下線）		
	米国	販売名（企業名）	THALOMID (Celgene Corporation) ¹⁾
		効能・効果	・サリドマイドは、<u>デキサメタゾンとの併用で未治療多発性骨髄腫患者（MM）の治療に適応される。</u> ・サリドマイドは、中等度から重度のらい性結節性紅斑（ENL）の皮膚症状における急性治療に適応される。サリドマイドは、中等度から重度の神経炎がある ENL の単剤療法として適応されない。サリドマイドは、ENL 再発の皮膚症状を予防および抑制するための維持療法として適応される。
		用法・用量	一般的な考慮事項 サリドマイドは、THALOMID REMS プログラムに記載されているすべての条項に従って投与する必要がある。 サリドマイドは、THALOMID REMS プログラムの認定を受けた処方者のみ処方することができ、THALOMID REMS プログラムの認定を受けた薬剤師のみ調剤できる。 妊娠可能な女性に処方する際は、妊娠検査の結果が初回および継続的に陰性の必要がある。 <u>国立がん研究所共通毒性基準（NCI CTC）の Grade 3 または 4 の副作用および/または臨床的判断に基づいて、減量、投与延期または中止を検討する。</u> 多発性骨髄腫 <u>サリドマイドは、28 日サイクルでデキサメタゾンと併用し投与する。サリドマイドの用量は、200 mg で水とともに経口投与する。好ましくは就寝時または夕食後少なくとも 1 時間後に投与する。デキサメタゾンの用量は、28 日毎に 1~4 日、9~12 日および 17~20 日に 40 mg を経口投与する。</u> 便秘、傾眠、末梢神経障害などの副作用が生

			じる患者は、一時的に薬物を中止するか、または低用量で継続できる可能性がある。これらの副作用の軽減により、臨床的判断に基づいて、より低用量または以前の用量で薬剤の投与を開始できる可能性がある。 らい性結節性紅斑（ENL） ENL の皮膚エピソードに対して、サリドマイドの用量は、100 から 300 mg/day で開始される。水とともに 1 日 1 回、好ましくは就寝時または夕食後少なくとも 1 時間後に投与する。体重が 50 kg 未満の患者は、用量範囲の低用量から開始する。 重度の ENL の皮膚症状を有する患者、または以前に高用量を必要としていた患者において、サリドマイドの用量は、400 mg を上限とした高用量で開始する。水とともに 1 日 1 回、就寝時または夕食後少なくとも 1 時間後に投与する。 重度の ENL に関連した中等度から重度の神経炎を有する患者では、サリドマイドと同時にコルチコステロイドを投与開始する可能性がある。ステロイドの使用は、神経炎が改善されたときに漸減および中止する。 サリドマイドの投与は、通常、薬剤反応の徴候を示すか症状が治まるまで、少なくとも 2 週間は継続するべきである。その後、患者は、2 から 4 週間ごとに 50 mg の減量で薬剤を漸減することができる。 ENL の皮膚症状の再発を予防するために長期間の維持療法を必要とする病歴がある患者、または漸減中に症状が安定しない患者は、反応をコントロールするために必要な最小用量で維持されるべきである。2 から 4 週間毎に 50 mg の減量で、3 から 6 ヶ月ごとに薬剤の漸減を試みるべきである。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Thalidomide Celgene 50 mg hard capsules (Celgene Europe Limited) ²⁾
		効能・効果	サリドマイドは、メルファラン及びプレドニ

			ゾンとの併用で未治療多発性骨髄腫患者（65歳以上又は高用量化学療法の非適応）の初期治療として適応される。 サリドマイドは、サリドマイドの妊娠防止プログラムに従って処方され、使用される。																																			
	用法・用量		サリドマイド治療は、免疫調節薬または化学療法薬に関する専門知識を持つ医師の監督下で使用される必要がある。また、サリドマイド治療のリスクおよびモニタリング要件を完全に理解している必要がある。 <u>推奨用量</u> <u>1 日 1 回 200 mg を経口投与する。</u> <u>6 週間（42 日）サイクルを最大 12 サイクルまでとする。</u> Table 1: Starting doses for thalidomide in combination with melphalan and prednisone <table><tr><th>Age (years)</th><th>ANC (/μL)</th><th></th><th>Platelet Count (/μL)</th><th>Thalidomide^{a,b}</th><th>Melphalan^{c,d,e}</th><th>Prednisone^f</th></tr><tr><td>≤ 75</td><td>≥ 1,500</td><td>AND</td><td>≥ 100,000</td><td>200 mg daily</td><td>0.25 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td></tr><tr><td>≤ 75</td><td>< 1,500 but ≥ 1,000</td><td>OR</td><td>< 100,000 but ≥ 50,000</td><td>200 mg daily</td><td>0.125 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td></tr><tr><td>> 75</td><td>≥ 1,500</td><td>AND</td><td>≥ 100,000</td><td>100 mg daily</td><td>0.20 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td></tr><tr><td>> 75</td><td>< 1,500 but ≥ 1,000</td><td>OR</td><td>< 100,000 but ≥ 50,000</td><td>100 mg daily</td><td>0.10 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td></tr></table> ^aThalidomide dosed once daily at bedtime on Days 1 to 42 of each 42-day cycle. ^bDue to the sedative effect associated with thalidomide, administration at bedtime is known to generally improve tolerability. ^cMelphalan dosed once daily on Days 1 to 4 of each 42-day cycle. ^dMelphalan dosing: reduce by 50% for moderate (creatinine clearance: ≥30 but <50 mL/min) or severe (CrCl: <30mL/min) renal insufficiency. ^eMaximum daily melphalan dose: 24 mg (subjects ≤75 years old) or 20 mg (subjects >75 years old). ^fPrednisone dosed once daily on Days 1 to 4 of each 42-day cycle.	Age (years)	ANC (/ μ L)		Platelet Count (/ μ L)	Thalidomide ^{a,b}	Melphalan ^{c,d,e}	Prednisone ^f	≤ 75	≥ 1,500	AND	≥ 100,000	200 mg daily	0.25 mg/kg daily	2 mg/kg daily	≤ 75	< 1,500 but ≥ 1,000	OR	< 100,000 but ≥ 50,000	200 mg daily	0.125 mg/kg daily	2 mg/kg daily	> 75	≥ 1,500	AND	≥ 100,000	100 mg daily	0.20 mg/kg daily	2 mg/kg daily	> 75	< 1,500 but ≥ 1,000	OR	< 100,000 but ≥ 50,000	100 mg daily	0.10 mg/kg daily	2 mg/kg daily
Age (years)	ANC (/ μ L)		Platelet Count (/ μ L)	Thalidomide ^{a,b}	Melphalan ^{c,d,e}	Prednisone ^f																																
≤ 75	≥ 1,500	AND	≥ 100,000	200 mg daily	0.25 mg/kg daily	2 mg/kg daily																																
≤ 75	< 1,500 but ≥ 1,000	OR	< 100,000 but ≥ 50,000	200 mg daily	0.125 mg/kg daily	2 mg/kg daily																																
> 75	≥ 1,500	AND	≥ 100,000	100 mg daily	0.20 mg/kg daily	2 mg/kg daily																																
> 75	< 1,500 but ≥ 1,000	OR	< 100,000 but ≥ 50,000	100 mg daily	0.10 mg/kg daily	2 mg/kg daily																																
	備考																																					
独 国	販売名（企業名）	EU 圏として同様																																				
	効能・効果																																					
	用法・用量																																					
	備考																																					
仏 国	販売名（企業名）	EU 圏として同様																																				
	効能・効果																																					
	用法・用量																																					
	備考																																					
加 国	販売名（企業名）	THALOMID (Celgene Corporation) ³⁾																																				
	効能・効果	サリドマイドは、メルファラン及びプレドニゾンとの併用で 65 歳以上の未治療多発性骨髄腫患者の治療として適応される。																																				

		用法・用量	未治療多発性骨髄腫： <u>メルファランおよびプレドニゾンと併用する。推奨用量は、75 歳以下でサリドマイド 200 mg/day、75 歳より上で 100 mg/day である。最大サイクルは、6 週間毎の 12 サイクルとする。</u> <u>Table 4 に年齢および血球数に基づく未治療 MM の MPT レジメンの開始用量を示す。</u> <table><tr><th colspan="7">Table 4: Starting Doses for MPT Regimen in Previously Untreated Multiple Myeloma</th></tr><tr><th>Age (years)</th><th>ANC (/μL)</th><th></th><th>Platelet Count (/μL)</th><th>Melphalan^{a,b,c}</th><th>Prednisone^d</th><th>THALOMID^{e,f}</th></tr><tr><td>≤75</td><td>≥1,500</td><td>AND</td><td>≥100,000</td><td>0.25 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td><td>200 mg daily</td></tr><tr><td>>75</td><td>≥1,500</td><td>AND</td><td>≥100,000</td><td>0.20 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td><td>100 mg daily</td></tr><tr><td>≤75</td><td><1,500 but ≥1,000</td><td>OR</td><td><100,000 but ≥50,000</td><td>0.125 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td><td>200 mg daily</td></tr><tr><td>>75</td><td><1,500 but ≥1,000</td><td>OR</td><td><100,000 but ≥50,000</td><td>0.10 mg/kg daily</td><td>2 mg/kg daily</td><td>100 mg daily</td></tr></table> ^a Melphalan dosed once daily on Days 1 to 4 of each 42-day cycle. ^b Melphalan dosing: reduce by 50% for moderate (creatinine clearance: ≥30 but <50 mL/min) or severe (CrCl: <30mL/min) renal insufficiency ^c Maximum daily melphalan dose: 24 mg (subjects ≤75 years old) or 20 mg (subjects >75 years old). ^d Prednisone dosed once daily on Days 1 to 4 of each 42-day cycle. ^e THALOMID[®] dosed once daily at bedtime on Days 1 to 42 of each 42-day cycle. ^f Due to the sedative effect associated with THALOMID[®], administration at bedtime is known to generally improve tolerability. ANC = absolute neutrophil count	Table 4: Starting Doses for MPT Regimen in Previously Untreated Multiple Myeloma							Age (years)	ANC (/ μ L)		Platelet Count (/ μ L)	Melphalan ^{a,b,c}	Prednisone ^d	THALOMID ^{e,f}	≤75	≥1,500	AND	≥100,000	0.25 mg/kg daily	2 mg/kg daily	200 mg daily	>75	≥1,500	AND	≥100,000	0.20 mg/kg daily	2 mg/kg daily	100 mg daily	≤75	<1,500 but ≥1,000	OR	<100,000 but ≥50,000	0.125 mg/kg daily	2 mg/kg daily	200 mg daily	>75	<1,500 but ≥1,000	OR	<100,000 but ≥50,000	0.10 mg/kg daily	2 mg/kg daily	100 mg daily
Table 4: Starting Doses for MPT Regimen in Previously Untreated Multiple Myeloma																																													
Age (years)	ANC (/ μ L)		Platelet Count (/ μ L)	Melphalan ^{a,b,c}	Prednisone ^d	THALOMID ^{e,f}																																							
≤75	≥1,500	AND	≥100,000	0.25 mg/kg daily	2 mg/kg daily	200 mg daily																																							
>75	≥1,500	AND	≥100,000	0.20 mg/kg daily	2 mg/kg daily	100 mg daily																																							
≤75	<1,500 but ≥1,000	OR	<100,000 but ≥50,000	0.125 mg/kg daily	2 mg/kg daily	200 mg daily																																							
>75	<1,500 but ≥1,000	OR	<100,000 but ≥50,000	0.10 mg/kg daily	2 mg/kg daily	100 mg daily																																							
		備考																																											
豪州	販売名（企業名）	THALOMID (Celgene Pty Limited) ⁴⁾																																											
	効能・効果	<u>多発性骨髄腫</u> ・サリドマイドは、メルファランとプレドニゾンとの併用で 65 歳以上又は高用量化学療法が使えない未治療多発性骨髄腫の治療に適応される。 ・サリドマイドは、デキサメタゾンとの併用で未治療多発性骨髄腫の自家幹細胞移植における高用量化学療法前の導入療法として適応される。 ・サリドマイド単剤療法は、標準療法で改善しない場合の多発性骨髄腫の治療に適応される。 らい性結節性紅斑（ENL） ・サリドマイドは、中等度から重度のらい性結節性紅斑（ENL）の皮膚症状における急性治療に適応される。サリドマイドは、中等度から重度の神経炎がある ENL の単剤療法として適応されない。サリドマイドは、ENL 再発の皮膚症状を予防および抑制するための維持療法として適応される。																																											
	用法・用量	日中の中樞神経系の影響（例えば、眠気、傾																																											

		眠、鎮静)を軽減するため、サリドマイドは、通常、夕方に単回投与する。サリドマイドは食後1時間以上経過後に投与する。 多発性骨髄腫（成人および青年期の用量） 治療期間は、個々の患者の忍容性及び病状進行によって決定すべきである。 未治療多発性骨髄腫 ・メルファランとプレドニゾンとの併用：サリドマイドは連日200 mg経口投与する。6週間毎12サイクルを最大とする。75歳より上の患者では、サリドマイド連日100 mg経口投与で開始することが推奨される。 ・デキサメタゾンとの併用：サリドマイドは連日200 mg経口投与する。サリドマイド/デキサメタゾンは、4週間毎4サイクルが推奨される。脆弱な高齢者では、50 mgから開始し4週間かけて200 mgまで増量することで毒性が改善するかもしれない。 標準療法で改善しない場合 ・200 mgから開始する。患者の忍容性と毒性によって1週間毎に100 mg増量する（最大400 mgまで）。 <u>忍容性及び観察された毒性によって、低用量で使用する</u> らい性結節性紅斑（成人用量） 投与量は、連日 100 mg 経口投与で開始し、症状が改善されない場合に限り、忍容性および毒性に従って1週間毎に100 mg 増加する。最大推奨用量は1日 400 mg とする。忍容性および観察された毒性によって、薬剤反応時より低い維持用量で使用される。 中等度から重度の（ハンセン病による）神経炎または他の重篤な合併症（例えばブドウ膜炎）の患者では、副腎皮質ステロイドおよび他の適切な治療を同時に開始する。神経炎な
--	--	--

			どが改善されたときには漸減/中止する。 ENL の再発予防の維持療法として、サリドマイドの十分に管理された試験はない。E-003P 試験では、23 人の患者のうち 1 人が 3~7 週間の漸減で治療が成功した。サリドマイド治療に伴うリスクを考慮して、（中止を目的とした）漸減は 3~6 ヶ月毎に試み、2~4 週間ごとに 50 mg 減量することが推奨される。 治療中の投薬量調整： 毒性の程度に応じて、投与延期、減量または中止が必要な場合がある。
		備考	
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。）	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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	①NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 4.2018 (NCCN ガイドライン) ⁵⁾ ②National Cancer Institute Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (March 16, 2018) (NCI-PDQ®) ⁶⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<①NCCN ガイドライン(MYEL-D (1 OF 3))> 移植適応のある未治療多発性骨髄腫患者に対する特定の状況で有用な治療法として、サリドマイドを含むレジメン (VTD⁷⁻¹⁰⁾ , VTD-PACE¹¹⁾) が記載されている。 <②NCI-PDQ® (p.7,9) > 移植適応のない未治療多発性骨髄腫患者に対するエビデンスのある治療法としてサリドマイドを含むレジメン (MPT¹²⁾ , VTP¹³⁾ , VMPT¹⁴⁾) が記載されている。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<①NCCN ガイドライン> 記載なし (MS-16,17 に根拠となった臨床試験成績の記載あり) <②NCI-PDQ®> 記載なし (p.7,9 に根拠となった臨床試験成績の

		記載あり)
	ガイドライン の根拠論文	<①NCCN ガイドライン> VTD (ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメタゾン) Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet 2010;376:2075-2085.⁷⁾ Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. Cancer 2010;116:3143-3151.⁸⁾ Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012;120:1589-1596.⁹⁾ Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. Blood 2015;126:393.¹⁰⁾ VTD-PACE (ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメタゾン、シスプラチン、ドキシソルビシン、シクロフオスファミド、エトポシド) Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al.

		Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol 2007;138:176-185.¹¹⁾ <②NCI-PDQ®> MPT Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239-47.¹²⁾ VTP (ボルテゾミブ、サリドマイド、プレドニゾン) Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? Blood. 2014;124(12):1887-93.¹³⁾ VMPT (ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾン、サリドマイド) Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. J Clin Oncol. 2014;32(7):634-40.¹⁴⁾
		備考
	英国	ガイドライン名 ③Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2013. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. (BSH/UKMF) ¹⁵⁾ ④Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (2017) (ESMO 診療ガイドライン) ¹⁶⁾

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<③BSH-UKMF (p.26-27) > 初発の大量化学療法治療前の推奨導入療法としてサリドマイドを含むレジメン(CTD¹⁷⁾, TAD¹⁸⁾が記載されている。 高齢者や大量化学療法治療ができない患者への推奨導入療法としてサリドマイドにアルキル化剤やステロイド剤を組み合わせたレジメン (MPT^{19~24)} , CTDa¹⁷⁾ が記載されている。 <④ESMO 診療ガイドライン (iv54,56) > 高齢患者(移植非適応)の多発性骨髄腫に対する主要な導入療法として MPT 療法¹²⁾が記載されている。 また、65 歳未満あるいは 70 歳未満の臨床状態の良い患者(移植適応患者)に対する主要な導入療法として VTD 療法²⁵⁾が記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<③BSH-UKMF> 記載なし (p.21,22,25 に根拠となった臨床試験成績の記載あり) <④ESMO 診療ガイドライン (iv56) > MPT 療法¹²⁾ メルファラン 0.25 mg/kg を 1-4 日目に経口投与 (76 歳以上の患者には 0.20 mg/kg を 1~4 日目に経口投与); プレドニゾン 2 mg/kg を 1~4 日目に経口投与; サリドマイド 100-200 mg を 1~28 日目まで経口投与 (76 歳以上の患者には 100 mg を使用); 6 週間毎に繰り返す VTD 療法²⁵⁾ ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を 1,8,15,22 日目に皮下投与; サリドマイド 100~200 mg を 1~21 日目まで経口投与; デキサメタゾン 20 mg/日をボルテゾミブ投与した翌日(あるいは 40 mg を 1,8,15,22 日目に投与); 移植前の導入療法として 1 サイクル 4 週×4 サイクル繰り返す
		ガイドラインの根拠論文	<③BSH-UKMF> CTD,CTDa(シクロホスファミド、サリドマイド、デキサメタゾン) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al.

			The Addition of Thalidomide to the Induction Treatment of Newly Presenting Myeloma Patients Increases the CR Rate Which Is Likely to Translate Into Improved PFS and OS. Blood 2009 (ASH Annual Meeting Abstracts) 114:352.¹⁷⁾ TAD (サリドマイド、ドキソルビシン、デキサメタゾン) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al.; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood. 2010;115(6):1113-20.¹⁸⁾ MPT Facon T, Mary JY, Hulin C, et al.; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet. 2007;370(9594):1209-18.¹⁹⁾ Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J Clin Oncol. 2009;27(22):3664-70.²⁰⁾ Gulbrandsen, N., Waage, A., Gimsing, P., et al. (2008) A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone vs
--	--	--	---

			melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. Haematologica, 95 (S1), Abstract 0209.²¹⁾ <u>Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al.</u> <u>Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial.</u> Lancet. 2006;367(9513):825-31.²²⁾ Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. Blood. 2008;112(8):3107-14.²³⁾ Wijermans P, Schaafsma M, Norden Yv, et al. Melphalan + Prednisone Versus Melphalan + Prednisone + Thalidomide in Induction Therapy for Multiple Myeloma in Elderly Patients: Final Analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 Study. Blood 2008 (ASH Annual Meeting Abstracts) 112:649.²⁴⁾ <④ESMO 診療ガイドライン> MPT Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239-47.¹²⁾ VTD Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood. 2015 May
--	--	--	---

			14:125(20):3076-84. ²⁵⁾
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	ESMO 診療ガイドライン
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
		ガイドライン の根拠論文	英国と同じ
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	ESMO 診療ガイドライン
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
		ガイドライン の根拠論文	英国と同じ
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	不明
		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 の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		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) 検索①（2018/1/9 現在）

PubMed において、“multiple myeloma”、“newly diagnosed（untreated、upfront、first line）”、“thalidomide”のキーワードで検索をかけ 774 件を得た。

2) 検索②（2018/1/9 現在）

- ・検索①の 774 件に、“japanese”、“clinical trial”のキーワードで検索をかけ 2 件を得た。
- ・検索①の 774 件に、“clinical trial”と not “japanese”にて検索をかけ 200 件を得た。

合せた 202 件の結果について精査し、主として前向き臨床試験として 22 報、ガイドラインに記載されている臨床試験に該当する公表論文として引用されている 5 報の計 27 報を得た。

<海外における臨床試験等>

移植適応未治療多発性骨髄腫患者

TD（サリドマイド、デキサメタゾン）療法

1) Rajkumar SV, et al: Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group.

J Clin Oncol. 2006;24(3):431-6.²⁶⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープンラベル試験
- ・治療法：1 サイクル 4 週間とし 4 サイクル実施した。TD 群（103 例）にはサリドマイド 200 mg/日を連日経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日を 1～4 日、9～12 日、17～20 日に経口投与した。D 群（104 例）は TD 群のデキサメタゾンと同様とした。
- ・結果：移植非適応患者 8 名を含む 207 例を TD 群、D 群に割り付けた。TD 群は D 群に比べ有意に奏効率が高く（63% vs 41%, p=0.0017）、完全奏効（CR）率は TD 群で 4%、D 群で 0%であった。造血幹細胞採取（PBSCH）は両群ともに 90%の患者で成功した。

TD 群で Grade 3 以上の深部静脈血栓 (DVT)、皮疹、徐脈、末梢神経障害 (PN) は投与開始 4 カ月以内発現し、Grade 3 以上の有害事象は TD 群において有意に高い発現率を示した (45% vs 21%, $p<0.001$)。特に DVT (17% vs 3%)、PN (7% vs 4%) は TD 群において高頻度に発現した。

2) Rajkumar SV, et al: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma.

J Clin Oncol. 2008;26(13):2171-7.²⁷⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化プラセボ対照比較試験
- ・治療法：1 サイクル 4 週間とし病状進行、有害な毒性が発現するまで繰り返した。T/D 群 (235 例) にはサリドマイドの開始用量を 50 mg/日として連日経口投与し、15 日目に 100 mg/日に増量、2 サイクル目の 1 日目から 200 mg/日に増量した。またデキサメタゾン 40 mg/日を 1～4 日、9～12 日、17～20 日に経口投与し、5 サイクル以降は各サイクル 1～4 日目に投与した。プラセボ/D 群 (235 例) には T/D 群と同様にしてプラセボとデキサメタゾンを投与した。
- ・結果：T/D 群はプラセボ/D 群に比べ全奏効率が有意に高く (63% vs 46%, $p<0.001$)、CR 率も T/D 群で有意に高かった (7.7% vs 2.6%, $p=0.02$)。病状進行までの期間 (TTP) 中央値は T/D 群で有意に延長し (22.6 vs 6.5m, $p<0.001$)、無増悪生存期間 (PFS) 中央値も有意に延長した (14.9 vs 6.5m, $p<0.001$)。便秘、浮腫、振戦、めまいは T/D 群で高頻度に発現した。Grade 3 以上の有害事象は T/D 群において高い発現率を示した (79.5% vs 64.2%, $p<0.001$)。

TAD 療法 (サリドマイド、ドキソルビシン、デキサメタゾン)

3) Lokhorst HM, et al: A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma.

Blood. 2010;115(6):1113-20.¹⁸⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：寛解導入療法を 1 サイクル 4 週間とし 3 サイクル実施後、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法 (ASCT) を行い、その後 TAD 群にはサリドマイド維持療法または骨髄非破壊的同種移植 (RIC allo-SCT)、VAD 群にはインターフェロン α による維持療法または RIC allo-SCT を実施した。TAD 群 (268 例) にはサリドマイド 200～400 mg/日を連日経口投与、ドキソルビシン 9 mg/m² を 1～4 日に急速静注、デキサメタゾン 40 mg/日を 1～4 日、9～12 日、17～20 日に経口投与した。VAD 群 (268 例) にはビンクリスチン 0.4 mg/日を 1～4 日に静注し、ドキソルビシンとデキサメタゾンは TAD 群と同様にした。

- ・結果：移植前の寛解導入療法により、TAD 群の全奏効率は VAD 群に比べ有意に高く（71% vs 57%, $p=0.001$ ）、最良の部分奏効（VGPR）以上の割合も有意に高かった（37% vs 18%, $p<0.001$ ）。ASCT 後の全奏効率、VGPR 以上の割合も TAD 群で高かった（それぞれ、84% vs 76%, $p=0.02$ 、54% vs 44%, $p=0.03$ ）。追跡調査期間中央値 52 ヶ月における無イベント生存期間（EFS）中央値（34 vs 22m, $p<0.001$ ）、PFS 中央値（34 vs 25m, $p<0.001$ ）は TAD 群で有意に延長した。OS 中央値は両群間に差はなかった（73 vs 60m, $p=0.77$ ）。寛解導入療法における Grade 3、4 の有害事象の発現率は TAD 群で有意に高かった（49% vs 37%, $p=0.006$ ）。特に消化器系（10% vs 5%, $p=0.03$ ）および神経系（13% vs 7%, $p=0.01$ ）の有害事象は TAD 群で有意に高かった。（BSH/UKMF（2013）の References（p.61）、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 59）

CTD 療法（シクロフォスファミド、サリドマイド、デキサメタゾン）

4) Morgan GJ, et al: Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. Haematologica. 2012;97(3):442-50.²⁸⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン試験（多因子要因）
- ・治療法：寛解導入療法を 1 サイクル 21 日とし 6 サイクル実施後 ASCT を行った。CTD 群（555 例）にはシクロフォスファミド 500 mg/週を経口投与、サリドマイドは 100～200mg/日を連日経口投与、デキサメタゾンは 40 mg を 1～4 日、12～15 日に経口投与した。CVAD 群（556 例）には、ビンクリスチン 0.4 mg/日、ドキソルビシン 9 mg/m² を 1～4 日目に連続静注、シクロフォスファミドとデキサメタゾンは CTD 群と同様とした。
- ・結果：寛解導入療法後の全奏効率は CTD 群が CVAD 群に比べ有意に高く（82.5% vs 71.2%, $p<0.0001$ ）、CR 率も CTD 群で有意に高かった（13% vs 8.1%, $p=0.0083$ ）。ASCT 後の全奏効率は両群間で差はなかったが（91.6% vs 90.0%, $p=0.45$ ）、CR 率は CTD 群で有意に高かった（50.0% vs 37.2%, $p=0.00052$ ）。PFS および OS に差はなかったが、interphase FISH で良好なサブグループでは CTD 群において OS が延長する傾向を示した。CTD 群は CVAD 群と比較して便秘の発現率が高かったが、血球減少や感染症の発現頻度は低かった。

（BSH/UKMF（2013）の References ASH abstract（p.63）の論文の内容を記載、造血器腫瘍診療ガイドライン（2013）の移植適応のある初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 7）、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 60）

VTD 療法（ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメタゾン）

5) Kaufman JL, et al: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction

therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. Cancer. 2010;116(13):3143-51.⁸⁾

- ・試験デザイン：後ろ向き単施設ケースシリーズ試験
- ・治療法：44 例に対し（34 例は未治療例、10 例は再発例）、寛解導入療法を 1 サイクル 3 週間とし 8 サイクルまで実施し（PBSCH は 3 または 4 サイクル後実施した）、ASCT またはサリドマイドによる維持療法を行った。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に静注、サリドマイド 100 mg/日 を連日経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日 を 1～4 日、9～12 日に経口投与した。
- ・結果：44 例全例の全奏効率は 91% で、未治療例における全奏効率は 94%、sCR/CR 率は 24% だった。造血幹細胞の採取量の中央値は $10.67 \times 10^6/\text{kg}$ 、ASCT 後の全奏効率は 100%（sCR/CR は 53%）だった。追跡調査期間中央値 25 ヶ月における全例の PFS 中央値は 27.4 ヶ月で、2 年 OS は 82% だった。また、ASCT 実施例の PFS 中央値は 27.4 ヶ月、2 年 OS は 80% だった。ASCT 実施例と未実施例間で PFS、OS に有意な差はなかった。全体の 55% に PN が発現し、Grade 3 の PN は 9% に発現した。また 5% に DVT が発現した。

（NCCN ガイドライン（Ver.4）の引用文献 114）

6) Moreau P, et al: Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2011;118(22):5752-8.²⁹⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：寛解導入療法を 1 サイクル 3 週間とし 4 サイクル実施後、ASCT を行った。vtD 群（100 例）には、ボルテゾミブ 1 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に静注、サリドマイド 100 mg/日 を連日経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日 を 1～4 日目に経口投与した（1、2 サイクルのみ 9～12 日目も投与した）。VD 群（99 例）には、ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に静注、デキサメタゾンは vtD 群と同様とした。
- ・結果：寛解導入後の全奏効率（88% vs 81%, $p=0.19$ ）は両群間で差はなかったが、VGPR 以上の割合において vtD 群は VD 群に比べ有意に高かった（49% vs 36%, $p=0.05$ ）。ASCT 後の VGPR 以上の割合は vtD 群が有意に高かった（74% vs 58%, $p=0.02$ ）。PBSCH の中央値は vtD 群 $6.4 \times 10^6 \text{ cells/kg}$ 、VD 群 $7.4 \times 10^6 \text{ cells/kg}$ であり（ $p=0.002$ ）、目標採取量 $2.0 \times 10^6 \text{ cells/kg}$ の割合はそれぞれ 80%、93% であった（ $p=0.01$ ）。追跡調査期間中央値 32 ヶ月で、PFS、OS に差はなかった。Grade 2 以上の PN の発現率は vtD 群で有意に少なかった（14% vs 34%, $p=0.001$ ）。

（造血器腫瘍診療ガイドライン（2013）の移植適応のある初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 3）、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 51）

7) Cavo M, et al: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study.

Lancet. 2010;376(9758):2075-85.⁷⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：寛解導入療法を1サイクル3週間とし3サイクル実施し、タンデム移植後 VTD 群には VTD による地固め療法、TD 群には TD による地固め療法を行った。地固め後さらに両群ともにデキサメタゾンによる維持療法を行った。VTD 群（236 例）には、ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に静注、サリドマイド開始用量は 100 mg/日 を連日経口投与し 15 日目から 200 mg/日 に増量した。デキサメタゾン 40 mg/日 は 1、2、4、5、8、9、11、12 日に投与した。TD 群（238 例）のサリドマイドとデキサメタゾンは同様とした。
- ・結果：寛解導入後の全奏効率は TD 群と比較して VTD 群で有意に高く（93% vs 79%, $p < 0.0001$ ）、CR 率も VTD 群で有意に高かった（19% vs 5%, $p < 0.0001$ ）。タンデム移植後の CR 率は両群ともに増加し、VTD 群は TD 群に比べ有意に高かった（42% vs 30%, $p = 0.0105$ ）。3 年 PFS は VTD 群で有意に延長（68% vs 56%, $p = 0.0057$ ）したが、3 年 OS に差はなかった（86% vs 84%, $p = 0.30$ ）。VTD 群の PBSCH 中央値は $9.75 \times 10^6 / \text{kg}$ 、TD 群は $10.76 \times 10^6 / \text{kg}$ であり、2 回分の移植に必要な幹細胞を採取できた割合は VTD 群、TD 群ともに 95% であった。Grade 3 以上の PN の発現率は VTD 群で有意に高く（10% vs 2%, $p = 0.0004$ ）、重篤な PN からの回復、改善を示した症例は VTD 群で 23 例中 18 例、TD 群で 5 例中 3 例だった。

（NCCN ガイドライン（Ver.4）の引用文献 113、NICE technology appraisal guidance 311 の引用文献、造血器腫瘍診療ガイドライン（2013）の移植適応のある初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 2）、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 49）

8) Rosinol L, et al: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study.

Blood. 2012;120(8):1589-96.⁹⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：寛解導入療法として1サイクル4週間とし6サイクル実施後、ASCT を行った。ASCT 後、インターフェロン α -2b、サリドマイドまたはサリドマイドとボルテゾミブによる維持療法を実施した。VTD 群（130 例）にはボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に、サリドマイドは 50 mg を開始用量とし、15 日目に 100 mg に、2 サイクル目からは 200 mg に連日経口

投与、デキサメタゾン 40 mg を 1～4 日、9～12 日に経口投与した。TD 群（127 例）のサリドマイドとデキサメタゾンは VTD 群と同様にした。さらに、VBMCP/VBAD/B 群（129 例）には VBMCP と VBAD を 4 サイクル交互投与し、その後ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に 1 サイクル 3 週間とし 2 サイクル投与した。

※VBMCP；ビンクリスチン、BCNU、メルファラン、シクロフォスファミド、プレドニゾン

VBAD；ビンクリスチン、BCNU、ドキシソルビシン、デキサメタゾン

- ・結果：VTD 群は TD 群（35% vs 14%, $p=0.001$ ）、VBMCP/VBAD/B 群（35% vs 21%, $p=0.01$ ）と比較して、それぞれ寛解導入後の CR 率が有意に高く、ASCT 後の CR 率も TD 群（46% vs 24%, $p=0.004$ ）と VBMCP/VBAD/B 群（46% vs 38%, $p=0.1$ ）に比べ VTD 群で高かった。また追跡調査期間中央値 35.2 カ月において PFS 中央値は VTD 群で TD 群及び VBMCP/VBAD/B 群と比較して有意に延長した（56.2 vs 28.2 m, $p=0.01$ 、56.2 vs 35.5m, $p=0.01$ ）が、4 年 OS は差がなかった（74% vs 70% vs 65%）。PBSCH はそれぞれ、VTD 群 $3.8 \times 10^6/\text{kg}$ 、TD 群 $4.5 \times 10^6/\text{kg}$ 、VBMCP/VBAD/B 群 $3.1 \times 10^6/\text{kg}$ であった。Grade 3 以上の PN の発現率は VTD 群が 14%で、TD 群の 5%に比べ有意に高かった（ $p=0.01$ ）が、VBMCP/VBAD/B 群 9%との間に差はなかった。また、寛解導入時に帯状疱疹が VTD 群で 5 例、TD 群で 5 例、VBMCP/VBAD/B 群で 10 例認めた。

（NCCN ガイドライン（Ver.4）の引用文献 115、NICE technology appraisal guidance 311 の引用文献、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 50）

9) Moreau P, et al: VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial.
Blood. 2016;127(21):2569-74.³⁰⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：寛解導入療法は 1 サイクル 3 週間とし 4 サイクル実施し、ASCT を行った。VTD 群（169 例）にはボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に皮下注、サリドマイド 100 mg/日を連日経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日を 1～4 日、9～12 日に経口投与した。VCD 群（169 例）にはボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に皮下注、シクロフォスファミド 500 mg/m^2 を 1、8、15 日に経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日を 1～4 日、9～12 日に経口投与した。
- ・結果：寛解導入後 VGPR 以上の奏効率は、VTD 群は VCD 群に比べ高く（66.3% vs 56.2%, $p=0.05$ ）、全奏効率は VTD 群で有意に高かった（92.3% vs 83.4%, $p=0.01$ ）。PBSCH（cells/kg）は VTD 群 10.7×10^6 に対し VCD 群 9.2×10^6 で、VTD 群で高かった（ $p=0.05$ ）。Grade 3 以上の貧血（4.1% vs 9.5%, $p=0.05$ ）、血小板減少症（4.7% vs 10.6%, $p=0.04$ ）、好中球減少症（18.9% vs

33.1, $p=0.003$) の発現率は VCD 群で有意に高いのに対し、Grade 3 以上の PN は VTD 群で有意に高かった (7.7% vs 2.9%, $p=0.05$)。その他の Grade 3 以上の有害事象は両群間で差はなかった。

(NCCN ガイドライン (Ver.4) の引用文献 116ASH abstract の論文の内容を記載、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 54))

VTD-PACE 療法 (ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメタゾン、シスプラチン、ドキシソルビシン、シクロフォスファミド、エトポシド)

1 0) Barlogie B, et al: Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol. 2007;138(2):176-85.¹¹⁾

- ・試験デザイン：単施設単群試験
- ・治療法：血小板数の回復期を設けた寛解導入療法、タンデム移植、地固め療法、維持療法期間中にサリドマイドを含むレジメン治療を実施した。寛解導入 (2 サイクル) としてボルテゾミブ 1.0 mg/m^2 を 1、4、8、11 日に皮下注、サリドマイド 200 mg/日 とデキサメタゾン 40 mg/日 をそれぞれ 4～7 日 (2 サイクル目は 1～4 日) に経口投与、シスプラチン 10 mg/m^2 、ドキシソルビシン 10 mg/m^2 、シクロフォスファミド 400 mg/m^2 、エトポシド 40 mg/m^2 をそれぞれ 4～7 日 (2 サイクル目は 1～4 日) に投与した。また、血小板回復期として上記 1 サイクル後と 2 サイクル後に TD レジメンを実施した。TD レジメン (1 サイクル 21 日) としてサリドマイド 50 mg/日 を連日経口投与、デキサメタゾン 20 mg/日 を 1～4 日に経口投与した。なお、VTD-PACE を 1 サイクル開始後 8 週間以内に 2 サイクル目を開始した。
- ・結果：被験者数は 303 例。 $2.0 \times 10^6 \text{ cells/kg}$ の造血幹細胞の採取率は 87%、24 ヶ月時の nCR 達成率は 83%、2 年 EFS、2 年 OS はそれぞれ 84%、86% だった。Grade 2 以上の血栓塞栓症は 27%、末梢神経障害は 12% だった。

(NCCN ガイドライン (Ver.4) の引用文献 117)

移植非適応未治療多発性骨髄腫患者

TD (サリドマイド、デキサメタゾン) 療法

1 1) Ludwig H, et al: Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. Blood.2009;113(15):3435-42.³¹⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：初回治療を 1 サイクル 4 週間とし 9 サイクル実施し (毒性が発現した場合はサイクルを 6 週間に延長した)、その後サリドマイドまたはインターフェロン α -2b を維持療法として実施した。TD 群 (142 例) にはサリドマイド $50 \sim 400 \text{ mg/日}$ を連日経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日 を偶数サイクルで 1～4 日、15～18 日、奇数サイクルで 1～4 日に経口投与した。MP 群 (141 例) にはメルファラン 0.25 mg/kg 、プレドニゾン 2 mg/kg を 1

～4日に経口投与した。

- ・結果：TD群はMP群に比べ全奏効率が有意に増加した（68% vs 50%, $p=0.002$ ）。また、追跡期間中央値 28.1 ヶ月において、TTP 中央値（21.2 vs 29.1m, $p=0.2$ ）、PFS 中央値（16.7 vs 20.7m, $p=0.1$ ）は両群間で差はなかった。しかしながら、OS は TD 群で有意に短かった（41.5 vs 49.4m, $p=0.024$ ）。MP 群で Grade 3 以上の白血球減少症（3% vs 15%, $p<0.001$ ）、血小板減少症（1% vs 12%, $p<0.001$ ）有意に発現したが、Grade 3 以上の PN（7% vs 1%, $p<0.001$ ）、便秘（7% vs 3%, $p<0.001$ ）は TD 群で有意に高かった。

TD 群において特に 75 歳以上の全身状態の悪い患者に有害事象の発現率が高かったことから、高齢で全身状態の悪い患者には高用量のデキサメタゾンとサリドマイド併用で治療を開始すべきではない。これらの患者には低用量のデキサメタゾンとサリドマイドあるいは MPT を用いた緩和な治療がより適切な治療戦略である。

（造血器腫瘍ガイドライン（2013）の移植非適応の初発症候性骨髄腫 CQ3 の参考文献 2）、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 84）

MPT（メルファラン、サリドマイド、プレドニゾン）療法

- 1 2) Facon T, et al: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet. 2007;370(9594):1209-18.¹⁹⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：1 サイクル 6 週間とし 12 サイクル実施した。MPT 群（125 例）では、メルファラン 0.25 mg/kg、プレドニゾン 2 mg/kg をそれぞれ 1～4 日に経口投与、サリドマイド 200 mg/日を連日経口投与した（最大 400mg/日）。MP 群（196 例）ではメルファランとプレドニゾンは MPT と同様にした。また、メルファラン 100 mg/m²による骨髄非破壊的自家幹細胞移植群（MEL 100；126 例）を設けた。
- ・結果：追跡調査期間中央値 51.5 ヶ月において、PFS 中央値は MPT 群で 27.5 ヶ月、MP 群で 17.8 ヶ月、MEL 100 群で 19.4 ヶ月であり、MPT 群は、MP 群（ $p<0.0001$ ）や MEL100 群（ $p=0.0002$ ）よりも有意に PFS を延長させた。また OS の中央値は MPT 群で 51.6 ヶ月、MP 群で 33.2 ヶ月、MEL 100 群で 38.3 ヶ月であり、MPT 群は、MP 群（ $p=0.0006$ ）や MEL100 群（ $p=0.027$ ）よりも有意に OS を延長させた。全奏効率においても MPT 群は MP 群よりも有意に高かった（76% vs 35%, $p<0.0001$ ）。Grade 3 以上の血液学的毒性は MEL100 で最も高かった。好中球減少症については MPT 群の方が MP 群よりも高かったが（48% vs 26%, $p<0.0001$ ）、貧血や血小板減少症は MPT 群と MP 群は同程度であった。MPT 群は MP 群よりも血栓/肺塞栓が有意に発現（12% vs 4%, $p=0.008$ ）したが、死亡に至った例はいなかった。PN

は MPT 群で 55% 発現したが、Grade 3 以上の PN は 6% であった (MP 群 0%, $p=0.001$)。その他、便秘、傾眠、疲労が MPT 群において高い割合で発現した。

(BSH/UKMF (2013) の References (p.61)、NICE technology appraisal guidance 228 の引用文献、造血器腫瘍診療ガイドライン (2013) の移植非適応の初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 2)、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 72))

- 1 3) Hulin C, et al: Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J Clin Oncol. 2009;27(22):3664-70.²⁰⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
- ・治療法：1 サイクル 6 週間とし 12 サイクル実施した。MPT 群 (113 例) では、メルファラン 0.2 mg/kg、プレドニゾン 2 mg/kg をそれぞれ 1~4 日に経口投与、サリドマイド 100 mg/日を連日経口投与した (50 mg/日に減量可)。MP/P 群 (116 例) ではメルファラン、プレドニゾンとプラセボは MPT 群と同様とした。
- ・結果：追跡調査期間中央値 47.5 カ月において、OS の中央値は MPT 群 44.0 カ月、MP/P 群 29.1 カ月であり MPT 群で有意に延長し ($p=0.028$)、PFS も有意に延長した (24.1 vs 18.5m, $p=0.001$)。また、全奏効率は MPT 群で有意に高かった (62% vs 31%, $p<0.001$)。有害事象は、PN と好中球減少症は有意に MPT 群で高かった。

(BSH/UKMF (2013) の References (p.58)、NICE technology appraisal guidance 228 の引用文献、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 74))

- 1 4) Palumbo A, et al: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet. 2006; 367(9513): 825-31.²²⁾

- 1 5) Palumbo A, et al: Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. Blood. 2008;112(8):3107-14.²³⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：初期治療を 1 サイクル 4 週間として 6 サイクル実施し、その後 MPT 群にはサリドマイドによる維持療法を行った。MPT 群 (167 例) では、メルファラン 4 mg/m²、プレドニゾン 40 mg/m² をそれぞれ 1~7 日に経口投与、サリドマイド 100 mg/日を連日経口投与した。MP 群 (164 例) ではメルファラン、プレドニゾンは MPT 群と同様にした。
- ・結果：全奏効率において MPT 群は MP 群に比べ増加し (76.0% vs 47.6%)

た。追跡調査中央期間 17.6 ヶ月において、2 年 EFS は MPT 群が有意に増加した (54% vs 27%, $p=0.0006$) が、3 年 OS は両群間で差はなかった (80% vs 64%, $p=0.19$)。Grade 3 以上の有害事象は MPT 群で有意に高かった (48% vs 25%, $p=0.0002$)。血栓/肺塞栓、PN、感染症、胃腸障害は MPT 群で有意に高く発現した。追跡調査中央期間 38.4 ヶ月において、PFS 中央値は MPT 群で有意に延長し (21.8 vs 14.5m, $p=0.004$) たが、OS に差はなかった (45.0 vs 47.6m, $p=0.79$)。

(BSH/UKMF (2013) の References (p.65)、NICE technology appraisal guidance 228 の引用文献、造血器診療腫瘍ガイドライン (2013) の移植非適応の初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 1)、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 73,77))

1 6) Wijermans P, et al: Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. J Clin Oncol. 2010;28(19):3160-6.³²⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：初期治療を 1 サイクル 4 週間として 8 サイクル実施し、その後 MPT 群にはサリドマイドによる維持療法を行った。MPT 群 (165 例) では、メルファラン 0.25 mg/kg、プレドニゾン 1 mg/kg をそれぞれ 1~5 日に経口投与、サリドマイド 200 mg/日を連日経口投与した。MP 群 (168 例) ではメルファラン、プレドニゾンは MPT 群と同様にした。
- ・結果：追跡期間中央値は 39 ヶ月であった。全奏効率は、MP 群と比べ MPT 群の方が有意に高かった (66% vs 45%, $P < 0.001$)。EFS 中央値は、MPT 群は MP 群に比べ有意に延長した (13 vs 9m, $P < 0.001$)。OS 中央値は MPT 群で延長した (40 vs 31m, $P = 0.05$)。Grade 2 以上の有害事象は MPT 群で 87%、MP 群で 60%発現した。MPT 群に多く発現した主な有害事象は PN (Grade 3/4 ; 23%) であった。

(BSH/UKMF (2013) の References ASH abstract (p.72) の論文の内容を記載、造血器腫瘍ガイドライン (2013) の移植非適応の初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 4)、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 76))

1 7) Waage A, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood. 2010;116(9):1405-12.³³⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
- ・治療法：初期治療を 1 サイクル 6 週間としてプラトーまで実施し、その後 MPT 群にはサリドマイドによる維持療法を行った。MPT 群 (182 例) では、メルファラン 0.25 mg/kg、プレドニゾン 100 mg/日をそれぞれ 1~4 日に経口投与、サリドマイド 200 mg/日を 1 週間、その後は 400 mg/日を連日経口投与した。MP/P 群 (175 例) ではメルファラン、プレドニゾン、プラセボは MPT 群と同様にした。

- ・結果：MPT 群 と MP 群の OS 中央値はそれぞれ 32 カ月、29 カ月 ($p=0.16$)、PFS 中央値はそれぞれ 15 カ月、14 カ月で有意な差はなかった。また、TTP 中央値もそれぞれ 13 カ月、12 カ月で有意差はなかった ($p=0.84$)。MPT 群の全奏効率は MP 群よりも有意に高かった (57% vs 40%, $p<0.001$)。両群共に治療開始後に QOL は改善した。有害事象は便秘、PN、PN 以外の神経毒性、皮疹は MPT 群で有意に高く発現した。

(造血器腫瘍ガイドライン (2013) の移植非適応の初発症候性骨髄腫 CQ1 の参考文献 3)、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 75))

- 1 8) Beksac M, et al: Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. Eur J Haematol. 2011;86(1):16-22.³⁴⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：1 サイクル 6 週間として 8 サイクル実施した。MPT 群 (58 例) では、メルファラン 9 mg/m²、プレドニゾン 60 mg/m² をそれぞれ 1~4 日に経口投与、サリドマイド 100 mg/日を連日経口投与した。MP 群 (57 例) ではメルファラン、プレドニゾンは MPT 群と同様にした。
- ・結果：4 サイクル後の全奏効率は、MP 群より MPT 群で有意に高かった (57.9% vs 37.5%, $p=0.030$)。また、MPT 群は 75 歳以上の患者においても有意に全効率がよく (66.7% vs 36.0%, $p=0.047$)、腎機能障害の有無に関わらず効果的であった。追跡期間中央値 23 カ月において、DFS 中央値は MPT 群が MP 群より 7 カ月延長したが有意な差はなく (21 vs 14m, $p=0.342$)、OS も同様に差はなかった (26 vs 28m, $p=0.655$)。血液学的毒性、PN および血栓症を含む重篤な有害事象の発現頻度は両群間で差は無かったが、Grade 3 以上の感染症は MPT 群で有意に高かった (22.4% vs 7.0%, $p=0.033$) た。

- 1 9) Stewart AK, et al: Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. Blood. 2015;126(11):1294-301.³⁵⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：導入療法を 1 サイクル 4 週間とし 12 サイクル実施し、その後 MPT 群にはサリドマイド、mPR 群にはレナリドミドによる維持療法を行った。MPT 群 (154 例) では、メルファラン 9 mg/m²、プレドニゾン 100 mg/日をそれぞれ 1~4 日に経口投与、サリドマイド 100 mg/日を連日経口投与した。mPR 群 (152 例) ではメルファラン 5 mg/m²、プレドニゾンは 100 mg/日をそれぞれ 1~4 日に経口投与、レナリドミド 10 mg/日を 1~21 日経口投与した。
- ・結果：追跡調査期間中央値 40.7 カ月において、PFS 中央値は MPT 群で 21 カ月、mPR 群で 18.7 カ月、OS はそれぞれ 52.6 カ月、47.7 カ月だった

($p=0.476$)。全奏効率は、MPT 群が 63.6%、mPR 群 が 59.9%であった ($p=0.557$)。初期治療終了時の QOL は mPR 群優位であった。Grade 3 以上の有害事象は MPT 群 73.0%、mPR 群 58.0% ($p=0.007$)、Grade 3 以上の非血液毒性は MPT 群 59.5%、mPR 群 40.0%であり ($p=0.001$)、有意に MPT-T 群で高かった。当該試験において mPR 群の劣性は棄却されなかった。すなわち、MPT と比較して mPR は劣っていないことは証明されなかった。

2 0) Zweegman S, et al: Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. Blood. 2016;127(9):1109-16.³⁶⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：導入療法を 1 サイクル 4 週間とし 9 サイクル実施し、その後 MPT 群にはサリドマイド、MPR 群にはレナリドミドによる維持療法を行った。MPT 群 (318 例) では、メルファラン 0.18 mg/kg、プレドニゾン 2 mg/kg をそれぞれ 1~4 日に経口投与、サリドマイド 200 mg/日を連日経口投与した。MPR 群 (319 例) ではメルファラン 0.18 mg/m²、プレドニゾンは 2 mg/日をそれぞれ 1~4 日に経口投与、レナリドミド 10 mg/日を 1~21 日経口投与した。維持療法ではサリドマイド 100 mg/日、レナリドミド 10 mg/日を投与した。
- ・結果：MPT 群と MPR 群の PFS 中央値は同程度であり (20 vs 23m, $p=0.12$)。4 年 OS は MPT 群 52%、MPR 群 56%であった ($p=0.13$)。全奏効率は MPT 群 81%、MPR 群 84%であり、奏効までの期間はそれぞれ、2.7 ヶ月、2.8 ヶ月と同程度であった。Grade 3 以上の全有害事象に両群の差はなかったが、Grade 3 以上の血液毒性は MPR 群で多く ($p<0.001$)、PN は MPT 群で有意に多かった ($p<0.001$)。

2 1) Benboubker L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):906-17.³⁷⁾

2 2) Facon T, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018;131(3):301-310.³⁸⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：1 サイクル 4 週間とし、Rd 継続群 (535 例) は再発まで、Rd18 群 (541 例) は 18 サイクル実施し、MPT 群 (547 例) は 1 サイクル 6 週間とし 12 サイクル実施した。Rd 継続群にはレナリドミド 25 mg/日を 1~21 日経口投与、デキサメタゾン 40 mg/日を 1、8、15、22 日に経口投与した。Rd18 群は Rd 継続群と同様にした。MPT 群にはメルファラン 0.25 mg/kg、プレドニゾン 2 mg/kg を 1~4 日間経口投与、サリドマイド 200 mg/日を連日経口投与した。
- ・結果：追跡調査期間中央値 37.0 ヶ月における PFS 中央値は、Rd 継続群 25.5 ヶ月、Rd18 群 20.7 ヶ月、MPT 群 21.2 ヶ月であった。また、4 年 OS はそれぞれ、59%、56%、51%であった。追跡調査期間中央値 67 ヶ月において、

Rd 継続群は MPT 群に比べ PFS 中央値が有意に延長し (26.0 vs 21.9 m, $p<0.00001$)、Rd18 群とは同程度であった (21.0)。OS 中央値も Rd 継続群が MPT 群に比べ 10 ヶ月延長し (59.1 vs 49.1m, $p=0.0023$)、Rd18 群とは同程度であった (62.3m)。また、全奏効率は、Rd 継続群は 81%、Rd18 群は 79%、MPT 群は 67%であった。Grade3 以上の好中球減少症は Rd 継続群で 30%、Rd18 群で 26%、MPT 群で 45%であったが、感染症はそれぞれ、32%、22%、17%であった。

(ESMO (2017) の引用文献 13.)

CTD 療法 (シクロフォスファイド、サリドマイド、デキサメタゾン)

2 3) Morgan GJ, et al: Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. Blood. 2011;118(5):1231-8.³⁹⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン試験 (多因子要因)
- ・治療法：1 サイクル 28 日とし、6~9 サイクル後、サリドマイド維持有りまたは無し群にて実施した。CTDa 群 (426 例) にはシクロフォスミド 500 mg/週を経口投与、サリドマイド 50 mg/日から開始し 4 週間ごとに増量し最大 200 mg/日を連日経口投与、デキサメタゾン 20 mg/日を 1~4 日、15~18 日に経口投与した。MP 群 (423 例) にはメルファラン 7 mg/m²、プレドニゾン 40 mg/日を 1~4 日に経口投与した。
- ・結果：CTDa 群は MP 群に比べ、CR 率 (13.1% vs 2.4%)、VGPR 率 (16.9% vs 1.7%) とともに増加し、全奏効率も有意に増加した (63.8% vs 32.6%, $p<0.0001$)。また、追跡調査期間中央値 44 ヶ月において PFS (それぞれ、13 vs 12.4m, $p=0.01$)、OS (それぞれ、33.2 vs 30.6m, $p=0.24$) はいずれも両群間で同程度であった。CTDa 群は血栓、便秘、感染症や PN が MP 群より高く発現した。

(BSH/UKMF (2013) の References ASH abstract (p.63) の論文の内容を記載、ESMO (2017) の引用文献 19.)

VTP 療法 (ボルテゾミブ、サリドマイド、プレドニゾン)

2 4) Mateos MV, et al: Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. Lancet Oncol. 2010;11(10):934-41.⁴⁰⁾

2 5) Mateos MV, et al: GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? Blood. 2014;124(12):1887-93.¹³⁾

- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験

- ・治療法：初回治療として1サイクル6週または5週間とし6サイクル実施し、その後VMP群はVP維持療法、VTP群はVT維持療法を実施した。VMP群（130例）には、1サイクル目は6週間としボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を1、4、8、11、22、25、29、32日に静注（2~6サイクルは1、8、15、22日/5週間）、メルファラン 9 mg/m^2 、プレドニゾン 60 mg/m^2 を1~4日に経口投与した。VTP群（130例）にはボルテゾミブ、プレドニゾンはVMP群と同様にし、サリドマイド 100 mg/日 （1サイクル目の1~15日は 50 mg/日 ）を連日経口投与した。
- ・結果：初回治療における全奏効率はVTP群とVMP群間に差はなかった（81% vs 80%, $p=0.9$ ）。追跡調査期間中央値32ヵ月におけるVTP群およびVMP群のPFS中央値（25 vs 34m, $p=0.1$ ）、3年OS（65% vs 74%, $p=0.3$ ）で両群間に差を認めなかった。血液毒性はVMP群で多く、特にGrade 3以上の好中球減少症（22% vs 39%, $p=0.008$ ）、血小板減少症（12% vs 27%, $p=0.0001$ ）は有意にVMP群で多かった。一方、非血液毒性として、感染症がVMP群で多く（1% vs 7%, $p=0.01$ ）、VTD群で心イベントが多かった（8% vs 0%, $p=0.001$ ）。また重篤な有害事象の発現頻度（31% vs 15%, $p=0.01$ ）および有害事象による治療中止（17% vs 12%, $p=0.03$ ）はVTP群で有意に多かった。追跡期間中央値72ヵ月におけるOSは有意にVMP群で延長した（43 vs 63m, $p=0.01$ ）。

（NCI-PDQ®（2018.3.16）の引用文献 61.）

VMPT療法（ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾン、サリドマイド）

- 2 6) Palumbo A, et al: Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010;28(34):5101-9.⁴¹⁾
- 2 7) Palumbo A, et al: Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. J Clin Oncol. 2014;32(7):634-40.¹⁴⁾
- ・試験デザイン：多施設共同無作為化比較対照オープン並行群間試験
- ・治療法：初回治療を1サイクル6週間として9サイクル実施後、VMPT群にはボルテゾミブとサリドマイドによる維持療法を実施した。VMPT群（250例）にはボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を1、4、8、11、22、25、29、32日に静注（5~9サイクルは1、8、22、29日）、メルファラン 9 mg/m^2 、プレドニゾン 60 mg/m^2 を1~4日に経口投与、サリドマイド 50 mg/日 を連日経口投与した。VMP群のボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾンはVMPT群と同様とした。ただし、安全性の中間解析の結果を踏まえ、最初の139例を組み入れ後、両群ともに投与スケジュールを変更した。すなわち、1

サイクルを 5 週間に変更し、かつボルテゾミブの投与スケジュールを 1、8、15、22 日に変更した。

- ・結果：追跡調査期間中央値 23.2 カ月において、3 年 PFS は VMPT 群が VMP 群に比べ有意に延長した (56% vs 41%, $p=0.008$)。初回治療中の全奏効率は VMPT 群で高く (89% vs 81%, $p=0.01$)、特に CR 率は VMPT 群で有意に高かった (38% vs 24%, $p<0.001$)。また、追跡調査期間中央値 54 カ月において、PFS 中央値は VMPT 群で有意に延長した (35.3 vs 24.8m, $p<0.001$)。5 年 OS も VMPT 群優位で (61% vs 51%, $p=0.01$)、再発後の OS も両群間に差はなかった ($p=0.63$)。VMPT 群で高頻度に発現した Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 (38% vs 28%, $p=0.01$)、血小板減少症 (22% vs 20%, $p=0.5$)、PN (11% vs 5%, $p=0.02$)、心イベント (11% vs 5%, $p=0.02$) であり、血小板減少症を除き、有意な発現頻度を示した。

(NCI-PDQ® (2018.3.16) の引用文献 62、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 70))

<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) Hicks LK, et al: A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2008;34(5):442-52.⁴²⁾

未治療の骨髄腫患者におけるサリドマイドの有効性および毒性を決定するために、系統的レビューおよびメタアナリシスを行った。サリドマイドによる寛解導入または維持の無作為化比較試験 (RCT) について、Medline、Embase、Cochrane Controlled Trials Register、および米国血液学会および米国臨床腫瘍学会の要旨を検索し、寛解導入療法の 9 つの RCT、維持療法の 3 つの RCT、および寛解導入と維持療法の 1 つの RCT が同定された (4144 例)。

移植非適応の寛解導入としてサリドマイドを用いた場合 (TD、MPT、VTD-PACE、VAD-doxil-T)、対照群 (MP、Dex、VD-PACE、VAD、VAD-doxil) と比べ、全奏効率 (RR1.50, 95%CI ; 1.33-1.68)、CR 率 (RR2.82, 95%CI ; 1.80-4.41) が高く、OS も延長した (HR 0.67; 95%CI 0.56~0.81)。寛解導入としてサリドマイドを用いた時の静脈血栓塞栓症 (VTE) の相対リスクは 2.56 (95%CI 1.88-3.49) であった。VTE 予防として低分子量ヘパリン (LMWH) を投与していた試験/サブグループのメタアナリシスでは、コントロール群に比べサリドマイド投与群で VTE の相対リスクの増加が示唆された (RR 1.54, 95%CI ; 1.07-2.22)。サリドマイドは未治療多発性骨髄腫

患者の OS を改善するが、毒性、特に VTE のリスクが有意に増加した。

- 2) Kumar A et al: Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. Am J Hematol. 2011;86(1):18-24.⁴³⁾

MP を介して MPB 対 MPT の治療効果を評価する間接メタ解析を行った。総合的な文献検索 (MEDLINE と灰色文献) が行われた。最初の検索で 1,013 件が得られ、そのうちの 6 件の RCT が基準を満たした (2,798 例)。MPB と MPT の間にすべてのアウトカムで差は見られなかったが、CR (RR2.34,95%CI1.12~4.90) および Grade 3、4 の有害事象 (RR0.53,95%CI 0.38-0.73) は MPB が有利であった。

(多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 78))

- 3) Kapoor P, et al: Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Leukemia. 2011;25(4):689-96.⁴⁴⁾

ランダム効果モデルの下で同定されたすべての RCT で報告された全奏効率、PFS および OS の結果をプールすることにより、MP および MP の有効性を比較するメタ解析を行った。全体として、6 つの試験から抽出可能なデータを有する 5 つの前向き RCT (1568 例) が同定された。MPT 対 MP による治療に対する全奏効率のプールオッズ比は 3.39 であった ($P < 0.001$, 95%CI : 2.24-5.12)。PFS と OS のプールされたハザード比は、それぞれ MPT に有利な 0.68 ($P < 0.001$; 95%CI: 0.55-0.82) および 0.80 ($P = 0.07$; 95%CI : 0.63-1.02) であった。Grade 3 以上の PN および DVT のオッズ比は、それぞれ MP が好ましい 6.6 および 2.4 であった。RCT 間にはかなりの異質性があった。本メタアナリシスは、未治療の移植非適応の高齢骨髄腫患者において、MP と比較して MP に T を加えると、全奏効率および PFS が有意に改善され、OS は改善傾向を示した。

(多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 78))

- 4) Fayer PM, et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239-47.¹²⁾

2000 年以降に実施された MP と MPT を比較した 6 件の RCT における 1685 例個々の患者のメタアナリシスを実施した。主要評価は OS とし、副次的に PFS と 1 年奏効率を評価した。MP にサリドマイドを加えると OS は、32.7 ヶ月から 39.3 ヶ月と 6.6 ヶ月の有意な延長 (ハザード比 = 0.83; 95%CI 0.73-0.94、 $p = 0.004$) を示した。MPT は PFS (ハザード比 = 0.68, 95%CI 0.61-0.76、 $p < 0.0001$) と 1 年奏効率 (MPT 59%、MP 37%) とともに良好であった。臨床試験間で、患者のベースライン特性およびサリドマイドレジメンは異なるが、予後因子が OS に異なる影響を与えることはなかった。サリドマイドが MP に追加されたことで、未治療の多発性骨髄腫患者の OS

および PFS が改善され、生存期間中央値が平均 20%延長された。

(NCI-PDQ® (2018.3.16) の引用文献 51、ESMO (2017) の引用文献 13、多発性骨髄腫の診療指針 IV 章の引用文献 34))

- 5) Wang L, et al: Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol.* 2012;30(2):57-61.⁴⁵⁾

未治療の多発性骨髄腫患者の ASCT 前の寛解導入療法としてのボルテゾミブ、レナリドミドおよびサリドマイド効果を調べるため、RCT のメタアナリシスを行った。Medline、Embase、Cochrane controlled trial register および Science Citation Index を検索し、RCT を検索した。3 つのボルテゾミブ RCT、2 つのサリドマイド RCT における合計 2,316 例の患者を対象とした (レナリドミドの RCT は同定されなかった)。CR のリスク比は、ボルテゾミブ 4.25 [95%CI: 2.44-7.41] ($p < 0.001$)、サリドマイド 1.66 [95%CI: 1.15-2.38] ($p = 0.007$) であった。PFS のハザード比は、ボルテゾミブ 0.73 [95%CI: 0.59-0.89] ($p = 0.002$)、サリドマイド 0.68 [95%CI: 0.59-0.79] ($p < 0.001$)。OS のハザード比は、それぞれ 0.87 [95%CI: 0.64-1.18] ($p = 0.37$) および 0.88 [95%CI: 0.73-1.05] ($p = 0.14$) であった。さらに、CR ($p = 0.005$) についてはサブグループ (サリドマイドおよびボルテゾミブ) 間に統計的に有意な異質性があったが、PFS ($p = 0.64$) および OS ($p = 0.97$) では有意ではなかった。結論として、ASCT 前のサリドマイドやボルテゾミブを用いた寛解導入療法は CR および PFS を改善したが、OS は改善しなかった。

- 6) Wang L, et al: Postrelapse survival rate correlates with first-line treatment strategy with thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2012;30(4):163-9.⁴⁶⁾

新規診断多発性骨髄腫患者の upfront でサリドマイド暴露が再発後生存率 (PRS) に悪影響を及ぼすかどうかを調査するために、RCT のメタアナリシスを実施した。Medline、Embase、Cochrane controlled trial register と Science Citation Index を検索した。13 試験 (6097 例) が特定され、PRS データは 8 試験から入手可能であった。PRS のハザード比 (サリドマイド対コントロール) は 1.23 [95%CI: 1.05-1.45] であった。サリドマイド維持サブグループの HR は、PRS では 0.90 [0.57-1.41]、PFS では 0.61 [0.44-0.83]、OS では 0.54 [0.36-0.80] であった。サリドマイド寛解導入および維持サブグループのハザード比、PRS 1.41 [1.13-1.76]、PFS 0.68 [0.59-0.79]、OS 0.87 [0.73-1.04] であった。サリドマイドは、初期の PFS の延長を部分的に補っている PRS の短さと相関しており、寛解導入期と移植後の維持療法期にサリドマイドに曝露された場合は OS に利益をもたらさなかった。移植後の維持期のみの場合、PRS の短期化は観察されず、OS は改善された。

- 7) Wang A, et al: (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or

lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Ann Hematol. 2012;91(11):1779-84.⁴⁷⁾

新規診断多発性骨髄腫における寛解導入としての（ボルテゾミブ+レナリドミド/サリドマイド）対（ボルテゾミブまたはレナリドミド/サリドマイド）レジメンの RCT を 2 名のレビューアーが適格な研究を評価し、関連するデータを抽出し、5 つの RCT (VTD vs TD、VRDC vs VDC、VTD vs VD、VTMP vs VMP、VTD vs TD : 1,200 例) を検索した。統計的に有意な異質性を有する 5 つの RCT をプールする変量効果モデルを使用した（ボルテゾミブ+レナリドミド/サリドマイド）投与レジメンの CR のリスク比は 1.81 ($p=0.005$; 95%CI : 1.20-2.73) であった。Cavo らの研究（Lancet 376 : 2075-2085、2010）を除くと、統計的に有意な異質性を有さず、CR のプールされたリスク比は 1.59 ($P<0.0001$, 95%CI : 1.29-1.96) であった。主要な Grade 3/4 の有害事象（PN、血栓事象、感染症）のプールオッズ比はそれぞれ 1.76 ($p=0.32$; 95%CI : 0.58-5.31)、0.92 ($p=0.76$, 95%CI : 0.52-1.61)、1.05 ($p=0.82$, 95%CI : 0.70-1.57) であった。新規診断多発性骨髄腫の寛解導入として（ボルテゾミブ+レナリドミド/サリドマイド）含有レジメンにより CR を改善したが、重大な有害事象（PN、血栓性事象および感染症）のリスクは増加しなかった。

- 8) Palumbo A, et al: Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. Haematologica. 2013;98(1):87-94.⁴⁸⁾

MPT と MP を比較した 6 つの RCT における個々の患者 ($n=1680$) からのデータのメタ分析を行った。主要な目的は、重篤な有害事象のリスクおよびその結果への影響を推定することであった。主要エンドポイントは、Grade 3~4 の血液毒性および非血液毒性の 2 年間の累積発生率とした。Grade 3~4 の毒性の少なくとも 75%が、両群において治療の最初の 6 ヶ月間に発現した。Grade 3~4 の血液毒性の累積発生率は、MPT 群で高く (28% vs 22%; HR 1.32, 95%CI 1.05-1.66)、非血液毒性も MPT 群で高かった (39% vs 17%, HR 2.78, 95%CI 2.21-3.50)。Grade 3~4 の非血液毒性は、全身状態が悪い患者で有意に高かった。Grade 3~4 の非血液毒性の発生は、PFS (HR 1.24, 95%CI 1.07-1.45) および OS (HR 1.23, 95%CI 1.03-1.47) に悪影響を及ぼした。PFS や OS は他に ISS stage、高クレアチニンレベル、悪化した全身状態、年齢によって悪影響を受けた。MPT はアウトカムを改善したが、毒性、特に非血液学的毒性を高めた。

- 9) Zou Y, et al: Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2013;54(10):2219-25.⁴⁹⁾

レナリドミド対サリドマイドベースレジメンの治療効果を評価するために MP を介した間接メタ解析を行った。包括的な文献検索を行い 1345 報

が得られ、11 件の RCT (4,162 例) が基準を満たした。MPR-R と MPT-T との間接比較では、MPR-R に統計学的に有意な PFS の延長効果が示された (HR 0.53, 95%CI [0.46,0.60]、 $p < 0.001$) が、OS には差はなかった (HR 0.97, [0.81,1.17]、 $p = 0.74$)。ASCT 後のレナリドミド対サリドマイド維持の間接比較では、観察/プラセボを介した場合、PFS はレナリドミドで有益性を示した (HR 0.75, 95% CI [0.67,0.85]、 $p < 0.001$) が、OS に差はなかった (HR 0.83, [0.63,1.09]、 $p = 0.19$)。さらに、MPT-T と MPR-R 間の治療関連有害事象による中止率の結果についてプールされた試験間の有意な異種性 ($p = 0.007$) は、サリドマイド試験の中止率がレナリドミド試験よりも高いことが考えられた。結論として、レナリドミドは、多発性骨髄腫患者の治療において、サリドマイドよりも強力で低毒性であるようである。

- 1 0) Bringhen S, et al: Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-7.⁵⁰⁾

サリドマイドおよび/またはボルテゾミブをレジメンに含む 4 つの欧州の第 III 相試験に登録された 1435 例の高齢患者からのデータをレトロスペクティブに解析した。追跡期間中央値 33 ヶ月 (95%CI: 10-56 ヶ月) で、1435 例のうち 513 例 (36%) が死亡し、OS 中央値は 50 ヶ月 (95%CI: 46-60 ヶ月) であった。死亡リスクは、75 歳以上の患者 (HR 1.44, 95%CI: 1.20-1.72; $p < 0.001$)、腎不全患者 (HR 2.02, 95%CI: 1.51-2.70; $p < 0.001$)、治療中の Grade 3-4 の感染症、心臓や消化管の有害事象を呈した患者 (HR 2.53, 95%CI: 1.75-3.64; $p < 0.001$)、および有害事象による投与中止を必要とした患者 (HR 1.67, 95%CI: 1.12-2.51; $p = 0.01$) で増加した。このリスクは、有害事象または投与中止後の最初の 6 ヶ月に限られ、経時的に減少した。ボルテゾミブとサリドマイドの併用など、より治療強度の高い治療アプローチは結果に負の影響を及ぼす。ボルテゾミブベースの組み合わせは、腎不全の負の影響を克服する可能性がある。75 歳以上での腎不全、感染の発生、心臓または胃腸に関する有害事象は生存に悪影響を及ぼした。高齢の unfit な患者においては、高齢者機能評価、臓器機能評価および低強度の個別化されたアプローチが示されている。

- 1 1) Zou Y, et al: Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*. 2013;24(5):527-33.⁵¹⁾

新規診断多発性骨髄腫患者の治療において、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびサリドマイドのような新規薬剤の継続治療 (寛解導入と地固/維持) としての役割を調べるために、RCT のメタアナリシスを行った。包括的な文献検索 (Medline、Embase、Cochrane Controlled Trials、および Science Citation Index) を実施した。検索で 849 件が得られ、そのうち 11 の RCT (4775 例) が登録基準を満たした。ASCT の前後で従来の治療法にボルテゾミブを継続的に追加すると、OS が有意に延長した (HR 0.80, 95%CI

[0.64,0.99]、 $p=0.04$)であった。新規薬剤による継続治療は、従来の薬剤の単独による治療と比較して、一貫して PFS を改善した。移植非適応患者において、継続的サリドマイド治療による PFS のハザード比は 0.69 (95%CI [0.56,0.85]、 $p<0.001$)であり、レナリドミド治療では 0.47 (95%CI [0.33,0.68]、 $p<0.001$)であった。移植適応患者における継続的サリドマイド治療による PFS のハザード比は 0.68 [0.59、0.79] ($P<0.001$)であり、継続的なレナリドマイド治療では 0.72 [0.61、0.85] ($P<0.001$)であった。新規の薬剤による継続的治療は、PFS を一貫して改善し、ボルテゾミブは、標準的移植療法に継続的に追加されたときに新たに診断された骨髄腫患者の OS を改善し得る。

- 1 2) Wang L, et al: Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1479-88.⁵²⁾

ボルテゾミブおよびサリドマイド (VT)、ボルテゾミブおよびレナリドマイド (VR) およびボルテゾミブおよびドキシソルビシン (VD) の 3 つのクラスのボルテゾミブベースのレジメンに関する文献を系統的に検索および分析した。最初の検索で 4896 件の引用が得られ、そのうち 14 件の RCT (5379 例) が基準を満たしていた。VT レジメンが CR および全奏効率において改善されたが、PFS、OS および主な Grade 3、4 の有害事象 (PN、血栓症および感染症) はそうではなかった。対照的に、VD レジメンは、PFS、OS、全奏効率および他の有害事象は有意差を示さなかったが、血栓症は殆ど発現せず CR が改善した。VR レジメンをボルテゾミブおよびシクロホスファミド (VC) と比較したとき、CR、全奏効率および主な Grade 3、4 の有害事象において有意な差はなかったが、VR レジメン治療を受けている患者は明らかに PFS および OS がより長かった。

- 1 3) Leiba M, et al: Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2014;166(5):702-10.⁵³⁾

新規診断された移植対象の多発性骨髄腫患者では、3 剤による寛解導入療法が標準治療となっている。汎用されている 2 つの療法は、ボルテゾミブ、シクロホスファミドおよびデキサメタゾン (VCD)、またはボルテゾミブ、サリドマイドおよびデキサメタゾン (VTD) である。「VTD」または「VCD」および「新たに診断された多発性骨髄腫の寛解導入レジメン」を用いてデータベースを検索した。主なアウトカム指標は、奏効率と有害事象であった。8 件の臨床試験が基準を満たした。寛解導入療法として 672 例の患者は VCD (157 例) または VTD (515 例) のいずれかで治療された。VTD で治療された患者は、寛解導入療法後、有意に高い VGPR 以上の割合 (62% vs 27%, $p<0.0001$) と CR/near CR 率 (34% vs 6%, $p=0.002$) を示した。VTD

治療中に Grade 3~4 の PN がより高かった (11% vs 6%, $p = 0.057$) が、VCD 治療患者では全体の Grade 3~4 の有害事象がより高かった (74% vs 51%, $p < 0.001$)。VTD 寛解導入療法は、治療後のより深い奏効率を達成する上で優れており、より良好な耐容性を有する。

- 1 4) Huang H, et al: Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res.* 2014;38(9):1048-54.⁵⁴⁾

未治療多発性骨髄腫患者の寛解導入療法におけるボルテゾミブ-サリドマイドベース (VT ベース) 対ボルテゾミブベースまたはサリドマイドベースの (V ベース/T ベース) レジメンの有効性と安全性を比較するために 5 つの第 III 相 RCT (1765 例) が同定された。VT ベースのレジメンは、V ベースまたは T ベースのレジメンと比較して、OS (HR=1.04, 95%CI [0.91,1.19]) は差がなかったが、CR 率 (OR=2.22, 95%CI [1.44,3.43])、全奏効率 (OR=2.19, 95%CI [1.51,3.19]) と PFS (HR = 0.69, 95%CI [0.54,0.88]) は有意に改善した。ボルテゾミブまたはサリドマイドの最も予想される血液学的毒性 (貧血、好中球減少症、血小板減少症)、非血液学的毒性 (PN、VTD、感染症、消化器症状) と寛解導入療法中または療法後の中止率は両群間で差はなかった。これらの結果から、サリドマイドとボルテゾミブの組み合わせは、未治療の骨髄腫患者にとってより良い第一選択である可能性が示唆された。

- 1 5) Kuhr K, et al: First-line therapy for non-transplant eligible patients with multiple myeloma: direct and adjusted indirect comparison of treatment regimens on the existing market in Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):257-65.⁵⁵⁾

研究デザイン時にドイツで承認され、ガイドラインで推奨されている第一選択化学療法と比較する第 III 相 RCT の系統的な文献検索を行った。変量効果メタアナリシス (MA) には、調整間接治療比較のために直接的なブッチャー (Bucher) 法を用いた。

メルファランとプレドニゾンとボルテゾミブ (VMP) 対メルファランとプレドニゾン (MP) の 1 つの RCT と、MP 対 MP とサリドマイド (MPT) を比較した 6 つの RCT の分析を行った。MPT 対 MP については個々の患者データ (IPD) を感度分析に使用した。有効性のエンドポイントに関して VMP と MP は OS (HR 0.70, 95%CI 0.57-0.86)、PFS (HR 0.56, 95%CI 0.39-0.79)、CR (RR: 0.70, 95%CI 0.65-0.75)、MPT 対 MP は OS (HR 0.83, 95%CI 0.66-1.03)、PFS (HR 0.67, 95%CI 0.56-0.81)、CR (RR 0.92, 95%CI 0.88-0.95) であったが、グレード 3-4 の有害事象を発症するリスクが MP に比べ高かった (VMP vs MP : RR 1.13, 95%CI 1.06-1.20、MPT 対 MP : RR 2.06, 95%CI 1.43-2.98)。MP を介した VMP 対 MPT の間接比較は、生存転帰に関して VMP は統計学的に有意な利点を示さず (OS : HR 0.85, 95%CI 0.63-1.14、

PFS : HR0.83, 95%CI0.56-1.23)、CR (RR 0.76, 95%CI0.70-0.83) と有害事象 (RR 0.55,95%CI 0.38-0.80) は VMP にアドバンテージがあった。IPD MA の結果を用いた治療比較は、同様の効果サイズをもたらした。

VMP と MPT は MP よりも効果的と思われ、VMP は奏効率や有害事象に関して MPT よりも優れていた。

- 1 6) Lyu WW, et al: Thalidomide-based Regimens for Elderly and/or Transplant Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2016;129(3):320-5.⁵⁶⁾

このメタアナリシスは、未治療の高齢の骨髄腫患者におけるサリドマイドの有効性および毒性を決定することを目的とし、Medline、Cochrane Controlled Trials、米国血液学会(1995-2014)、米国臨床腫瘍学会(1995-2014)、CBM、VIP、および CNKI データベースの会議議事録から「MM」および「サリドマイド」のキーワードで無作為化対照試験を検索され、2 名の reviewer によって評価された。固定効果モデルを用いてメタ分析を行い、結果の堅牢性をテストするために感度分析を行った。

全体として、7つの試験が特定された(1821 例)。サリドマイド対コントロールのハザード比は OS (HR0.82, 95%CI 0.72-0.94) であり、PFS (HR 0.65, 95%CI 0.58-0.73) でありサリドマイド治療群に有利であった。寛解導入時のサリドマイドの CR のリスク比は 3.48 (95%CI:2.24-5.41) であった。MPT は MP と比較して Grade 3/4 の有害事象発現率が高かった。しかし、静脈血栓塞栓予防として抗凝固剤を投与したサブグループの分析では、2 つの治療間の血栓性事象の相対リスクに差はないことが示唆された (RR =1.47, 95%CI 0.43-5.07、p = 0.54)。有害事象に関連した死亡率において、両群間に統計的差異を示さなかった (RR= 1.24, 95%CI0.95-1.63、p= 0.120)。サリドマイドは、標準的な MP 療法に追加された時、高齢骨髄腫患者および/または移植非適応患者の OS を改善するようである。

- 1 7) Gao M, et al: Thalidomide treatment for patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Tumour Biol. 2016;37(8):11081-98.⁵⁷⁾

MEDLINE、EMBASE および Cochrane Library を、未治療多発性骨髄腫患者の寛解導入療法または維持療法のいずれかで使用されるサリドマイドの RCT について検索した。寛解導入にサリドマイドを用いた 15 RCT、維持療法にサリドマイドを用いた 6 RCT、および寛解導入および維持にサリドマイドを用いた 1 RCT を含む 22 の RCT (9098 例) が同定された。移植非適応患者に対し寛解導入にサリドマイドを用いた場合、全奏効率 (RR1.54, 95%CI 1.30-1.83)、CR (RR3.03, 95%CI 1.91-4.80)、PFS (HR0.65, 95%CI 0.56-0.76) および OS (HR 0.78, 95%CI 0.67-0.91) は改善した。移植適応患者の寛解導入にサリドマイドを用いた場合、ASCT 前の全奏効率 (RR1.20,95%CI 1.11-1.30)、ASCT 前の CR (RR1.47,95%CI 1.12-1.93)、ASCT

後 CR (RR 1.23,95%CI 1.00-1.50) および PFS (HR 0.73,95%CI 0.59-0.91) を改善したが、ASCT 後の全奏効率 (RR 1.04,95%CI 0.99-1.09) および OS (HR 0.91,95%CI 0.79-1.05) は改善しなかった。維持療法にサリドマイドを用いた場合、PFS の改善 (HR 0.61,95%CI 0.53-0.70 および OS 延長 (HR 0.77,95%CI 0.62-0.95) が観察された。サリドマイドを寛解導入療法 (HR 2.15,95%CI 1.58-2.92) または維持療法 (RR 1.96,95%CI 1.13-3.40) として用いた場合、より多くの患者は、Grade 3/4 の静脈血栓塞栓症 (VTE) を経験した。サリドマイド寛解導入時に VTE 予防薬を使用しても VTE のリスクを依然として高めた (RR 1.53,95%CI 1.12-2.08)。

- 1 8) Wang X, et al: Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:6848902.⁵⁸⁾

メタアナリシスを用いて多発性骨髄腫患者の安全性と有効性に関しボルテゾミブ、サリドマイド、およびレナリドミドを比較した。メタアナリシスには 17 の RCT (6742 例) を同定した。これらの RCT は異なる薬剤に基づくレジメンおよび ASCT に基づいて分離された。CR のリスク比 (RR) は、新規薬剤ベースのレジメンで 3.29 (95%CI : 2.22-4.88、 $p < 0.0001$) であった。新規薬剤ベースのレジメンは、患者が ASCT を受けたかどうかにかかわらず、すべてのサブグループの PFS に関してより大きな利益を示した。PFS のハザード比 (HR) は 0.64 (95%CI : 0.60-0.69、 $p < 0.00001$) であった。OS の改善は ASCT のないボルテゾミブおよびサリドマイドベースのレジメンでのみ認められ、プールされた HR は、それぞれ 0.74 (95%CI:0.65-0.86、 $p < 0.0001$) および 0.80 (95%CI : 0.70-0.90、 $p = 0.0004$) であった。血液学的毒性 (好中球減少症、貧血症および血小板減少症)、胃腸感染症、PN、血栓症および塞栓症事象は対照と比較して、新規の薬剤ベースのレジメンでより頻繁に発現した。結論として、有害事象にもかかわらず、これら新規の薬剤ベースのレジメンは多発性骨髄腫の治療に安全かつ有効である。

- 1 9) Weisel K, et al: A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2017;58(1):153-161.⁵⁹⁾

ASCT 非適応の未治療多発性骨髄腫患者の生存エンドポイントにおける Rd 対他のレジメン (VMP、MPT、MP) の相対的有効性を評価するための系統的文献レビューによって同定された RCT を用いてネットワークメタ解析を行った。この解析では、Rd は他の第一選択治療 (VMP、MPT、MP) と比較して有意な PFS および生存率のアドバンテージを有し、この setting におけるアルキル化剤の役割に異議を唱えた。

- 2 0) Liu X, et al: Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Onco Targets Ther. 2017;10:121-128.⁶⁰⁾

包括的な検索によって 17 の治療レジメンを含む 19 の RCT (7,235 例) が

得られた。奏効、PFS および OS を指標とした。グラフ理論をベースとしたネットワークメタアナリシスと感度分析を行った。

従来のメルファラン+プレドニゾン (MP) レジメンと比較して、主な他の初期レジメンの大半は、高い CR/near CR、全奏効率を示し、良好な PFS ならびに OS を示した。これらの 4 つの結果は、高齢の未治療多発性骨髄腫患者の 2 つの確立された標準治療 (MPT または VMP) を含む他のレジメンに対して、2 つのレナリドマイドとデキサメタゾンレジメン (Rd 連続療法、Rd18 サイクル療法)、特に Rd 連続療法を支持した。

- 2 1) Aguiar PM, et al: Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:195-212.⁶¹⁾

ボルテゾミブ、サリドマイド、またはレナリドミドの有効性および/または安全性を評価した RCT のメタアナリシスによる系統的レビューの包括的文献、2016 年 8 月に Medline/PubMed、Scopus および LILACS データベースから検索した。2 人のレビューアーが AMSTAR と GRADE のツールを用いて試験選択、データ抽出、品質評価を行い、基準を満たしたのは 29 の研究が該当した。3 つの薬物すべてが、全奏効率および PFS を有意に改善した。しかし、ボルテゾミブのみが、対照群と比較して有意に高い OS を示した (寛解導入療法、継続療法、または任意の治療ステージ)。有害事象の主な懸念事項は、血栓症/塞栓症、PN、および第 2 原発性悪性腫瘍であった。系統的レビューで検出された最も一般的な問題は、研究プロトコールの非登録と、明確に認められていない利害の衝突であった。将来の研究は、最良のエビデンスが意思決定に使用できるように、品質評価ツールを遵守すべきである。

- 2 2) Zeng ZH, et al: Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:287-298.⁶²⁾

移植適応の未治療多発性骨髄腫に対する寛解導入療法に関連する RCT について、電子データベースにおける包括的な文献検索を実施した。適格な試験は、方法論的品質について評価される前に、予め定められた選択基準に従って選択された。ネットワークメタ解析の基本特性およびデータは、選択された試験から抽出され、メタ解析にプールされた。エンドポイントは、全奏効率、PFS および OS とした。14 の RCT を解析 (4,763 例) した。寛解導入療法後の全奏効率は他のレジメンに比べてボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン (VTD) レジメンで高かった。OS では、VTD + シクロホスファミド (VTDC) レジメンは他のレジメンより優れた優位性を示したが、その差は統計学的に有意ではなかった。PFS はサリドマイド+ドキシソルビン+デキサメタゾン (TAD) レジメンでより長かった。

本解析により、VTD、VTDC および TAD レジメンが、移植適応の未治療患

者において全奏効率、OS、および PFS に関して最も有益であることを実証した。

(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) Harrison's Principles of Internal Medicine (第 19 版 : 2015 年) ⁶³⁾

MULTIPLE MYELOMA の章において、未治療多発性骨髄腫患者に対する導入療法として TD 療法が記載されている。また、移植適応の患者に対する導入療法として、VTD 療法が記載されている。さらに、65 歳を超える移植非適応の患者に対する治療法として MPT 療法が記載されているが、多くの臨床研究での長期間の安全性や有効性を考え、MP を含まないレジメンでの治療（例えばレナリドミド、デキサメタゾン (Rd) 療法）が推奨されている。

2) Williams hematology (第 9 版 : 2016 年) ⁶⁴⁾

Myeloma の章において、移植適応を含む未治療多発性骨髄腫患者に対する導入治療として TD 療法が記載されている。また、移植非適応患者における標準治療として、MPT 療法が記載されている。

3) GOLDMAN CECIL Medicine (第 25 版 : 2015 年) ⁶⁵⁾

PLASMA CELL DISORDERS の章において、移植適応の未治療多発性骨髄腫患者における一般的な導入療法として、VTD 療法が記載されている。また、移植非適応の未治療多発性骨髄腫患者に対する治療オプションとして、MPT 療法が記載されているが、近年はメルファランを含まない治療が益々好まれるようになってきていると記載されている。

4) Wintrobe's Clinical Hematology (第 13 版 : 2013 年) ⁶⁶⁾

Plasma Cell Dyscrasias の章において、未治療多発性骨髄腫患者に対するサリドマイド単剤での治療について記載されている。また、移植非適応患者に対する導入療法として、MPT 療法、CTDa 療法、TD 療法等の第 III 相試験が紹介されている。さらに移植適応患者に対する導入療法として、VTD 療法、CTD 療法等の他、Total Therapy Approach の一環として導入療法にサリドマイドを含むレジメンが記載されている。

5) Principles & practice of oncology (第 10 版 : 2014 年) ⁶⁷⁾

Leukemias and Plasma Cell Tumors の章において、移植の適否に関わらず未治療多発性骨髄腫患者に対する導入療法として、TD 療法、VTD 療法等が記載されており、加えて移植非適応未治療多発性骨髄腫患者に対する導入療法として、MPT 療法が紹介されている。

<日本における教科書等>

1) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド (第 3 版 : 2015 年) ⁶⁸⁾

多発性骨髄腫の章において、NCCN ガイドラインが引用され、移植適応患

者に対する導入療法として VTD 療法、TD 療法が、移植非適応患者に対する導入治療として MPT 療法、TD 療法が記載されている。

2) 血液疾患最新の治療 2017-2019 (2017 年) ⁶⁹⁾

多発性骨髄腫の章において、移植非適応の初発症候性骨髄腫患者に対する標準治療として、MPT 療法が記載されている。

(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) NCCN ガイドライン：多発性骨髄腫 (Version 4.2018) (米国) ⁵⁾

移植適応のある未治療多発性骨髄腫患者に対して特定の状況で有用な治療法として、VTD 療法 (カテゴリー1) ⁷⁻¹⁰⁾及び、VTD-PACE 療法 (カテゴリー2A) ¹¹⁾が記載されている。

2) NCI-PDQ® (2018.3.16)：多発性骨髄腫 ⁶⁾

移植非適応の未治療多発性骨髄腫患者に対する治療法として、Fayers らの報告 ¹²⁾を引用し、MPT 療法が記載されている (エビデンスレベル 1iiA)。また、65 歳以上の未治療多発性骨髄腫患者に対する治療法として、VTP 療法 ¹³⁾並びに VMPT 療法 ¹⁴⁾が記載されている (エビデンスレベル 1iiA)。

3) BSH/UKMF ガイドライン：多発性骨髄腫 (2013) (英国) ¹⁵⁾

移植適応のある未治療多発性骨髄腫患者に対する大量化学療法前の導入療法として、TAD 療法 ¹⁸⁾並びに CTD 療法 ¹⁷⁾が推奨されている (Grade A1)。また、高齢あるいは移植非適応の多発性骨髄腫患者に対する導入療法として、MPT 療法 ¹⁹⁻²⁴⁾や CTDa 療法 ¹⁷⁾といった本剤とアルキル化剤やステロイドを組み合わせた治療が推奨されている (Grade C2)。

4) ESMO 診療ガイドライン：多発性骨髄腫 (2017) (欧州) ¹⁶⁾

移植非適応の高齢の多発性骨髄腫患者に対する主要な治療レジメンとして、Fayers らの報告 ¹²⁾を引用し、MPT 療法が記載されているが、Benboubker らの報告 ³⁷⁾を引用し、PFS や OS の側面からは Rd 療法に劣っていることが記載されている。

また、移植非適応の高齢の多発性骨髄腫患者に対する治療法として、CTD 療法が MP 療法と比較され、奏効率の面で MP に勝っているが、はっきりした生存有意性は示されていないことが記載されている ³⁹⁾。

一方、移植適応の多発性骨髄腫患者に対する主要な導入療法として VTD 療法が記載されている (エビデンスグレード：I,A) ²⁵⁾。

5) NICE ガイダンス (英国) ⁷⁰⁾

移植適応がある未治療多発性骨髄腫患者の導入療法として VTD 療法、VD 療法が推奨されている (NICE technology appraisal guidance 311) ^{7,9)}。

一方、移植非適応の多発性骨髄腫患者に対する治療法に、サリドマイドとアルキル化剤及びステロイド剤との併用療法は多発性骨髄腫の第一選択レジメンとして推奨されている。また、移植非適応でサリドマイドに不耐

容もしくは禁忌の場合には、ボルテゾミブとアルキル化剤及びステロイド剤との併用療法が推奨されている（NICE technology appraisal guidance 228）^{19,20,22,23,71}）。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン（2018）⁷²⁾

移植非適応患者に対し、患者の状態に応じて選択可能なその他導入療法の一つとして MPT 療法が記載されている^{12,19,20,22,32-34}）。また、サリドマイドはデキサメタゾンとの併用により相乗効果が期待できるが、年齢に応じた減量が勧められる（エビデンスレベル 1iiA）³¹⁾。

移植適応患者に対する推奨導入療法の一つに VTD 療法が記載されている（エビデンスレベル 1iiDiv）^{7,30)}。

2) 日本骨髄腫学会編 多発性骨髄腫の診療指針（第4版：2016）⁷³⁾

移植前の寛解導入療法における3剤併用療法として VTD 療法が推奨され（推奨度 A、エビデンスレベル Ib）^{7,9,29,30)}、新規薬剤を含む治療として TD 療法⁷⁴⁾、TAD 療法¹⁸⁾、CTD 療法²⁸⁾が記載されている。また、移植非適応の未治療多発性骨髄腫患者に対する標準治療として、MPT 療法（推奨度 A、エビデンスレベル Ib）^{12,19,20,22,23,32,33,44)}が挙げられ、加えて新規薬剤を含む治療として Td 療法³¹⁾や VMPT 療法¹⁴⁾、CTd 療法が記載されている。

（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) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療多発性骨髄腫に対するメルファラン・プレドニゾロン・FPF300（サリドマイド）併用療法（MPT 療法）の第 I/II 相試験（Int J Hematol. 2019 (in press)）⁷⁵⁾

試験デザイン：多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

治療法：1 サイクル 4 週間とし、第 I 相試験ではメルファランとプレドニゾロンの併用でサリドマイド 50、100、200、300、400 mg を 1 サイクル、第 II 相試験では第 I 相試験で決定された推奨用量のサリドマイドあるいはプラセボを 6 サイクル、連日経口投与することとした。なお、メルファラン（6 mg/m²）とプレドニゾロン（40 mg/m²）は、各サイクルの 1～4 日目に経口投与した。

結果：第 I 相試験の結果、推奨用量は 100 mg に決定した。第 II 相試験では 103 名が登録され、PR 以上の奏効率は、MPT 群が 40.4%（21/52 例、95%CI：27.0-54.9%）、MP 群が 19.6%（10/51 例、95%CI：9.8-33.1%）であり、MP 群に対して MPT 群は有意に奏効率が増加した（オッズ比：2.777、95%CI：1.145-6.735、 χ^2 検定：p=0.022）。

Grade 3 以上の末梢神経障害や血栓に関連する有害事象の発現は両群間で有意差はなく、その他の Grade 3 以上の有害事象の発現頻度も両群間で有意な差は認められなかった。

2) 本邦におけるサリドマイド初回治療の使用実態を PubMed 及び医中誌で調査し、下記 2 報を得た。

- (1) 縣 宗彦, 鮫島 勇一, 小田 哲朗他. 多発性骨髄腫に対する thalidomide 療法の効果に関与する因子と効果判定時期. 臨床血液 2010 ; 51(3) : 189-195.⁷⁶⁾

試験デザイン：観察研究（単施設）

治療法：高齢の初発例（14 例）と再発難治性多発性骨髄腫患者（26 例）に対し、海外製サリドマイド製剤を 100 mg ないし 200 mg/日を投与した。糖尿病の合併、ステロイドによる副作用の既往、全身状態を考慮し、デキサメタゾン併用の有無を決定した（20～40 mg/日を 4 週間ごとに 4 日間投与）。

結果：初発例 14 例のうちサリドマイド単独は 4 例、デキサメタゾン併用は 10 例で、PR 以上の奏効率はそれぞれ 25%、90%であったが、いずれも CR に達した症例はいなかった。また初発例のデキサメタゾン併用例の PFS は 4 年で 37%（中央値 1.5 年）、OS は 4 年で 48%であった。再発難治例を含めた全症例（40 例）で高頻度に発現した Grade2 以上の副作用はしびれ、便秘、皮疹であった。深部静脈血栓症は再発難治例で 1 例認められた。

- (2) Yagi H. Fujiwara R. Sano K et al. Expiratory phase II trial of once-weekly bortezomib, low dose thalidomide and dexamethasone in MM. 第 74 回日本血液学会学術集会 演題番号 PS-2-233.⁷⁷⁾

試験デザイン：単施設第 II 相試験

治療法：未治療例 3 例を含む高齢多発性骨髄腫患者 5 例（年齢中央値 70 歳）に対し、1 サイクル 4 週間とし、ボルテゾミブ 1.3 mg/m²i.v.（1 日, 8 日, 15 日）、サリドマイド（サレドカプセル）50 mg/日（1～21 日）、デキサメタゾン 20 mg/日 i.v.（1 日, 8 日, 15 日）を投与した。

結果：PR 以上の奏効率は 80%（4 例）に認められた。Grade4 以上の有害事象は認められなかったが、2 例は末梢神経障害の増悪、1 例は Grade3 の末梢神経障害により治療を中止した。血栓症は認められなかった。

(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>

要望する効能・効果は「未治療多発性骨髄腫」とした。多発性骨髄腫の初回治療は、患者年齢と重要臓器機能により異なった治療指針が推奨される。65 歳未満で臓器機能に問題がない場合は、自己造血幹細胞移植の適応となり、高齢、臓器障害、移植拒否などの場合は移植非適応として治療戦略を立てる必要がある。移植適応となりうる患者で、骨髄腫のために全身状態が移植前に不良である場合は、腫瘍量を減少させ移植可能な全身状態に改善し、骨髄の腫瘍細胞を減らして末梢血幹細胞（PBSC）採取率をアップする必要がある。サリドマイ

ドは造血幹細胞に毒性がないので初回治療として用いることで全身状態の改善が期待でき、かつ PBSC 動員にも影響しないことから、かかる handicap を有する移植適応患者の初回治療として有用である。一方、移植適応とならない高齢、臓器障害を有する患者においては、併存疾患が存在している場合や身体機能およびその予備能が低下している場合が多く、治療強度の高い既存薬ではしばしば薬剤の減量や中止が避けられない。

したがって未治療骨髄腫患者の初期治療においては患者の状態や身体・臓器機能に応じて治療強度上の選択肢を増やす必要がある。

以上より、サリドマイドの要望する効能効果は移植適応、移植非適応の有無を問わない未治療多発性骨髄腫とすることにした。

<要望用法・用量について>

1) 欧米で承認されているサリドマイド初回治療の用量は、他剤併用下で 200 mg/日を開始用量（75 歳以上では 100 mg/日開始）としている。

一方、本邦における再発難治性の多発性骨髄腫におけるサリドマイド（商品名サレドカプセル）の製販後調査において、サリドマイドの最終投与量が 100 mg/日であった割合が 78%と最も多かった。また、未治療多発性骨髄腫を対象とした国内 Phase I 試験では 200 mg/日の用量で DLT が認められ、推奨用量を 1 レベル下の 100 mg/日として第 II 相試験を実施し、サリドマイドの有効性が確認され、かつ安全性も対照群と比較して大きな差異がなかった⁷⁵⁾。

したがって、日本人においてサリドマイドの投与量を 200 mg/日を適切とする有効性及び安全性上の理由がないことから、日本人におけるサリドマイドの初回治療時の用量は 100 mg/日とすることが妥当であると考えられる。

2) サリドマイドの初回治療としては、デキサメタゾン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブなどとの併用が行われている。上記に示すような抗悪性腫瘍薬と併用することでサリドマイド単剤療法よりも深い奏効が得られると考えられるが、脆弱な患者などの場合には単剤療法ないしはプレドニゾロンとの 2 剤併用療法でも有用な場合があると考えている。安全性の面でも、他剤と併用することで上乗せされる毒性については、未治療多発性骨髄腫を対象とした国内第 II 相試験、並びに、再発難治性の多発性骨髄腫におけるサリドマイド（商品名サレドカプセル）の市販あるいは製造販売後調査の結果から予測可能な範囲内であり、十分管理可能であると考えられる。

以上より、サリドマイドの初回治療には単剤に加え、他の抗悪性腫瘍薬と併用することが妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

現在、本邦において未治療多発性骨髄腫に適応を有する薬剤及び療法は、従来の conventional therapy（VAD、HDD、MP）に加えボルテゾミブとレナリドミ

ドが承認されているのみである。

移植適応、移植非適応とも、症候性と診断された場合は、速やかな腫瘍量の低下が必要とされる。その点、サリドマイドは **conventional therapy** に比べ有効性は高い。しかしながらボルテゾミブやレナリドミドを含むレジメンと比べると、サリドマイド単剤の効果は決して高くなく、効果発現は緩やかであるが、以下の理由からサリドマイド有用性は高いと考えられる。

- 1) 多発性骨髄腫に合併する腎障害を呈した患者に対し、レナリドミドは用量調整の必要があるが、一方腎排泄の影響を受けないサリドマイドは用量調節の必要がなく、有用である⁷⁸⁾。
- 2) レナリドミドやボルテゾミブに比べ、サリドマイドは血液毒性の程度が軽度のため骨髄機能が低下している患者に対しても使いやすく、かつ持続投与が可能な薬剤である。
- 3) サリドマイドは造血幹細胞に対し毒性を有しないことから、毒性を有するレナリドミドに比べ移植適応患者の導入療法としても安全である。
- 4) 治療コストの観点からサリドマイドはボルテゾミブやレナリドミドに比べ低コストであり、サリドマイドの医療経済的意義は大きい（薬価：ボルテゾミブ（3 mg）；137,409 円、レナリドミド（5 mg）；9,114.2 円、サリドマイド（100 mg）；6,758.1 円）。

以上より、サリドマイドを含むレジメンは、多発性骨髄腫治療において重要な薬剤と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既にサリドマイドは欧米各国において未治療多発性骨髄腫治療薬として承認され、初回治療における標準治療の一つとして用いられていることに加え、以下の理由からも公知申請での承認が望ましい。

- 1) 国内で本効能を対象とした第Ⅲ相試験や追加試験を実施することは困難である。
- 2) 既に未治療多発性骨髄腫を対象とした第Ⅱ相試験にてサリドマイド初回治療の有効性、安全性が確認されている。
- 3) 承認後の市販あるいは製造販売後調査で初回治療におけるサリドマイドの有効性、安全性情報を集積することができる。

5. 備考

<その他>

- 1) なし

6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書_THALOMID® (thalidomide) capsules (20171229)
- 2) EU 添付文書_Thalidomide Celgene 50 mg hard capsules

- 3) 加国添付文書_Pr THALOMID® 50 mg, 100 mg, 200 mg(161123)
- 4) 豪州添付文書_THALOMID® CAPSULES(20171205)
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 4.2018
- 6) National Cancer Institute Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (March 16, 2018)
- 7) Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.
- 8) Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer*. 2010;116(13):3143-51.
- 9) Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96.
- 1 0) Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. *Blood* 2015;126:393.
- 1 1) Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007;138(2):176-185.
- 1 2) Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-47.
- 1 3) Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124(12):1887-93.
- 1 4) Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):634-40.
- 1 5) Jenny M. Bird, Roger G. Owen, Shirley D'Sa, et al. Guidelines for the

- diagnosis and management of multiple myeloma 2013. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum.
- 1 6) Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
 - 1 7) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. The Addition of Thalidomide to the Induction Treatment of Newly Presenting Myeloma Patients Increases the CR Rate Which Is Likely to Translate Into Improved PFS and OS. *Blood* 2009 (ASH Annual Meeting Abstracts) 114:352.
 - 1 8) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;115(6):1113-20.
 - 1 9) Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9594):1209-18.
 - 2 0) Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3664-70.
 - 2 1) Gulbrandsen, N., Waage, A., Gimsing, P., et al. (2008) A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone vs melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. *Haematologica*, 95 (S1), Abstract 0209.
 - 2 2) Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):825-31.
 - 2 3) Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2008;112(8):3107-14.
 - 2 4) Wijermans P, Schaafsma M, Norden Yv, et al. Melphalan + Prednisone Versus Melphalan + Prednisone + Thalidomide in Induction Therapy for Multiple Myeloma in Elderly Patients: Final Analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 Study. *Blood* 2008 (ASH Annual Meeting Abstracts) 112:649.
 - 2 5) Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.*

- 2015 May 14;125(20):3076-84.
- 2 6) Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):431-6.
 - 2 7) Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2171-7.
 - 2 8) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica.* 2012;97(3):442-50.
 - 2 9) Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-8.
 - 3 0) Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-74.
 - 3 1) Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113(15):3435-42.
 - 3 2) Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3160-6.
 - 3 3) Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(9):1405-12.
 - 3 4) Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):16-22
 - 3 5) Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(11):1294-301.
 - 3 6) Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone,

- and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-16.
- 3 7) Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-17.
- 3 8) Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301-310.
- 3 9) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(5):1231-8.
- 4 0) Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-41.
- 4 1) Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5101-9.
- 4 2) Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(5):442-52.
- 4 3) Kumar A, Hozo I, Wheatley K, et al. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol*. 2011;86(1):18-24.
- 4 4) Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(4):689-96.
- 4 5) Wang L, Ran X, Wang B, et al. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol*. 2012;30(2):57-61.
- 4 6) Wang L, Cui J, Liu L, et al. Postrelapse survival rate correlates with

- first-line treatment strategy with thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2012;30(4):163-9.
- 4 7) Wang A, Duan Q, Liu X, et al. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)-vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2012;91(11):1779-84.
- 4 8) Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(1):87-94.
- 4 9) Zou Y, Sheng Z, Niu S, et al. Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(10):2219-25.
- 5 0) Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-7.
- 5 1) Zou Y, Sheng Z, Lu H, et al. Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*. 2013;24(5):527-33.
- 5 2) Wang L, Xu YL, Zhang XQ. Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1479-88.
- 5 3) Leiba M, Kedmi M, Duek A, et al. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2014;166(5):702-10.
- 5 4) Huang H, Zhou L, Peng L, et al. Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*. 2014;38(9):1048-54.
- 5 5) Kuhr K, Wirth D, Srivastava K, et al. First-line therapy for non-transplant eligible patients with multiple myeloma: direct and adjusted indirect comparison of treatment regimens on the existing market in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):257-65.
- 5 6) Lyu WW, Zhao QC, Song DH, et al. Thalidomide-based Regimens for Elderly and/or Transplant Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(3):320-5.

- 5 7) Gao M, Kong Y, Wang H, et al. Thalidomide treatment for patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tumour Biol.* 2016;37(8):11081-98.
- 5 8) Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6848902.
- 5 9) Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(1):153-161.
- 6 0) Liu X, Chen J, He YA, et al. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2017;10:121-128.
- 6 1) Aguiar PM, de Mendonça Lima T, Colleoni GWB, et al. Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:195-212.
- 6 2) Zeng ZH, Chen JF, Li YX, et al. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2017;9:287-298.
- 6 3) C.M.Wiener, C.D.Brown, B.Houston, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. MCGRAW-HILL COMPANIES (2017)
- 6 4) K.Kaushansky, M.A.Lichtman, J.T.Prchal, et al. *Williams Hematology*, 9th ed. MCGRAW-HILL COMPANIES (2016)
- 6 5) L.Goldman, A.I.Schafer. *Goldman-Cecil Medicine*, 25th ed. ELSEVIER (2016)
- 6 6) J.P.Greer, D.A.Arber, B.Glader, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 13th ed. WOLTERS KLUWER (2014)
- 6 7) V.T.DeVita,Jr, T.S.Lawrence, S.A.Rosenberg. *DeVita, Hellman, & Rosenberg's Cancer*,10th ed. - *Principles & Practice of Oncology* WOLTERS KLUWER (2014)
- 6 8) 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 大山 優 編 *What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド*, 改訂 3 版 南山堂 (2015)
- 6 9) 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到 編 *血液疾患最新の治療 2017-2019* 南江堂 (2017)
- 7 0) NICE guidance Myeloma: diagnosis and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>
- 7 1) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan

- and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259-66.
- 7 2) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年度版 Available from: <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>
- 7 3) 多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版, 日本骨髄腫学会[編]
- 7 4) Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone + thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial. *Blood* 108: 22a, abstr. 57, 2006.
- 7 5) Suzuki K, Doki N, Meguro K, et al. Report of the phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination therapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2019, (in press).
- 7 6) 縣 宗彦, 鮫島 勇一, 小田 哲朗他. 多発性骨髄腫に対する thalidomide 療法の効果に関与する因子と効果判定時期. *臨床血液* 2010 ; 51(3) : 189-195.
- 7 7) Yagi H, Fujiwara R, Sano K et al. Expiratory phase II trial of once-weekly bortezomib, low dose thalidomide and dexamethasone in MM. 第 74 回日本血液学会学術集会 演題番号 PS-2-233.
- 7 8) Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-57.