

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	藤本製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-69
	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
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	未治療多発性骨髄腫
	用法・用量 (要望された 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) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<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 <u>7,525</u> 人 <推定方法> 全国がん登録 罹患数・率 報告、2016年の多発性骨髄腫の罹患数 は7,525人と発表されている。 available from https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000553552.pdf (最終アクセス日：2019年10月29日)</p>
<p>現在の 国内の 開発状 況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 [<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない [<input type="checkbox"/>承認済み <input checked="" type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし]</p> <p>(特記事項等) 「未治療の多発性骨髄腫」の効能追加を目的とし、2010年から2016 年にかけて未治療移植非適応多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I/II相試験を実施した。薬食審査発第1101001号「抗悪性腫瘍薬の臨 床評価方法に関するガイドライン」に従い、本試験結果を以て医薬品 医療機器総合機構と承認申請に向けた相談を実施したが、申請には第 III相試験結果が必要との結論に至った。その結果を受け、第III相試 験実施の可能性について検討した結果、国内で第III相試験に必要な 症例数を確保することは困難と考え、本剤の開発を中止した。</p>
<p>企業 として の 開発 の 意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由) 未治療多発性骨髄腫に対する本剤の有効性及び安全性は、海外での多 くの試験成績に加え、国内第I/II相試験の結果から明らかとなった。 また本剤の主要各国での承認状況や、国内外の教科書、ガイドライン での位置付け及び第III相試験の実施可能性を考慮すると、要望書に 記載のとおり、公知申請が妥当と考える。</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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

「多発性骨髄腫（MM）」は、形質細胞の単クローン性（腫瘍性）増殖とその産物である単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）の血清・尿中増加により特徴付けられる造血器腫瘍であり、造血障害、腎臓障害、溶骨性病変などの多彩な臨床症状を呈する。厚労省調査による本邦での平成 29 年（2017 年）における総患者数は約 25,000 人と推定されており、平成 26 年（2014 年）の総患者数の約 18,000 人から増加している。

MM は大量化学療法の開発と支持療法の発達に加え、ボルテゾミブ、サリドマイド（本邦では再発又は難治 MM のみ保険適応）やレナリドミドなどの新規薬剤が使用されるようになったため、既存療法と比較して予後が著明に改善した。さらに、最近第 3 世代の免疫調節薬であるポマリドミド、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬のパノビノスタット、第 2 世代のプロテアソーム阻害薬であるカルフィルゾミブ及びイキサゾミブ、モノクローナル抗体治療薬であるエロツズマブ及びダラツムマブなどの次世代の薬剤の導入により生存期間等の治療成績の更なる向上は認められている。しかし、いまだ治癒例は報告されておらず、治癒可能な疾患とは言えない。

以上の理由から本疾患の重篤性は「ア」に該当すると考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

欧米各国では未治療多発性骨髄腫の適応でサリドマイドを含む治療法が既に承認されている。

- ・米国、豪州：サリドマイド、デキサメタゾン併用（TD）療法
- ・欧州、加国、豪州：メルファラン、プレドニゾロン、サリドマイド併用（MPT）療法

	<p>また、米国の NCCN ガイドライン (Version 2.2020) 【企業 1】では、移植適応患者の初期治療として VTD 療法、VTD-PACE 療法及び Dara-VTD 療法が「特定の状況下で有用」と位置づけられている。さらに欧州の ESMO 診療ガイドライン (2017) 【企業 2】では、サリドマイドを含む治療法が移植適応および移植非適応患者の初期治療として推奨されており、標準療法の一つとして位置づけられている。一方、本邦では保険承認はないが、国内のガイドラインには欧米と同様に標準療法の一つとされている。また、国内第 I/II 相試験において、欧米での臨床報告と同様に MPT 療法は MP 療法に比べ、有意な有効性 (奏効率の上乗せ効果) 及び忍容性が示された。【企業 3】以上のことから、欧米と同様に日本人においても未治療多発性骨髄腫の初期治療としての本剤の有用性が期待できることから、医療上の有用性は「ウ」に該当すると考える。</p>
備考	該当なし

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	要望書の記載内容と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	添付文書 2019 年 6 月 7 日改訂【企業 4】
	英国	販売名 (企業名)	要望書の記載内容と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	添付文書 2019 年 8 月 19 日改訂【企業 5】
	独国	販売名 (企業名)	要望書の記載内容と同様
		効能・効果	
用法・用量			
備考		EU 圏として同様	

	仏国	販売名（企業名）	要望書の記載内容と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	EU 圏として同様
	加国	販売名（企業名）	要望書の記載内容と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	添付文書 2019 年 8 月 19 日改訂【企業 6】
	豪国	販売名（企業名）	要望書の記載内容と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	添付文書 2019 年 8 月 14 日改訂【企業 7】

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	<p>①NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version2.2020 (NCCN ガイドライン)【企業 1】</p> <p>②National Cancer Institute Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (July 19, 2019) (NCI-PDQ®)【企業 8】</p> <p>③Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline (April 1, 2019) (ASCO ガイドライン)【企業 9】</p>
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p><①NCCN ガイドライン> 移植適応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（VTD【企業 10~13】、VTD-PACE【企業 14】、Dara-VTD）が記載されている。</p> <p><②NCI-PDQ®> 要望書の記載内容とは異なり、本版から未治療多発性骨髄腫に対する治療としてのサリドマイドの記載は削除されていた。</p> <p><③ASCO ガイドライン> VTD などのプロテソーム阻害薬と免疫調節薬及びデキサメタゾンの併用療法は、移植適応未治療多発性骨髄腫患者の寛解導入療法として支持</p>

		<p>されているという旨が記載されている【企業15】。移植非適応の高齢の多発性骨髄腫患者に対しては、MP療法と比較してMPT療法が優れている旨が記載されている【企業16】。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><①NCCNガイドライン> 記載なし(根拠となった臨床試験成績の記載あり) <③ASCOガイドライン> 記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p><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(9758):2075-85. 【企業10】 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. 【企業11】 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. 【企業12】 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</p>

		<p>myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. Blood 2015;126(23):393. 【企業 13】</p> <p>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、シクロフォスファミド、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(2):176-85. 【企業 14】</p> <p>Dara-VTD (ダラツムマブ、ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメタゾン) 根拠論文の記載なし</p> <p><③ASCO ガイドライン> VTD Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma. results of the prospective IFM 2013-04 trial. Blood 2016;127(21):2569-74. 【企業 15】</p> <p>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. 【企業 16】</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	要望書と同様
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のあ	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	要望書と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	要望書と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	要望書と同様
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ	

	ンの根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライン名	<p>④Treatment of patients with multiple myeloma who are eligible for stem cell transplantation: position statement of the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. 【企業 17】</p> <p>⑤Treatment of patients with multiple myeloma who are not eligible for stem cell transplantation: position statement of the myeloma foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. 【企業 18】</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>④移植適応未治療多発性骨髄腫患者に対する治療としてサリドマイドを含むレジメン (TD 【企業 19-21】、CTD 【企業 22】、TAD 【企業 23】、BTDC 【企業 10】、BTDC 【企業 24,25】) が記載されている。</p> <p>⑤移植非適応未治療多発性骨髄腫に対する治療としてサリドマイドを含むレジメン (MPT【企業 16】、CTDa【企業 26】、BTP【企業 27】、BMPT 【企業 28】) が記載されている。</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p><④移植適応> TD 【企業 19-21】 サリドマイド 200 mg を連日経口投与；デキサメタゾン 40 mg を各 1~4 日に経口投与；自家造血幹細胞移植 (ASCT) 前に 4 週間毎で 3~4 サイクル繰り返す</p> <p>CTD 【企業 22】 シクロフォスファミド 500 mg を経口／静注で毎週投与；サリドマイド 100 mg 連日経口投与；デキサメタゾン 40 mg を各 1~4, 12~15 日目又は週毎に経口投与；ASCT 前に 28 日毎で 3~4 サイクル繰り返す</p> <p>TAD 【企業 23】 サリドマイド 200 mg 連日経口投与；ドキシソルピシン 9 mg/m² を各 1~4 日目に急速静注；デキサ</p>

			<p>メタゾン 40 mg を各 1~4, 9~12, 17~20 日目に経口投与；ASCT 前に 28 日毎で 3~4 サイクル繰り返す</p> <p>BTD【企業 10】 ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を各 1,4,8,11 日目に静注投与；サリドマイド 200 mg を各 1~21 日目に経口投与；デキサメタゾン 40 mg をボルテゾミブ投与後に経口投与；ASCT 前に 21 日毎で 3~4 サイクル繰り返す</p> <p>BTDC【企業 24,25】 ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を各 1,4,8,11 日目に静注投与；サリドマイド 100 mg を各 1~21 日目に経口投与；デキサメタゾン 40 mg を各 1~4 日目、9~12 日目に経口投与；シクロフォスファミド；400 mg/m² を各 1,8 日目に静注投与；ASCT 前に 21 日毎で 3 サイクル繰り返す、又は ASCT が非適応となった患者には追加で 4 サイクル繰り返す。</p> <p><⑤移植非適応></p> <p>MPT【企業 16】 メルファラン 0.25 mg/kg を 6 週間毎の 12 サイクルのうち各 1~4 日目に経口投与、又は 4 mg/m² を 4 週間毎の 6 サイクルのうち各 1~7 日目に経口投与する；プレドニゾン 2 mg/kg を 6 週間毎の 12 サイクルのうち各 1~4 日目に経口投与、又は 40 mg/m² を 4 週間毎の 6 サイクルのうち各 1~7 日目に経口投与する；サリドマイド 200 mg/day を 12 サイクル（6 週間毎）、又は 100 mg/day を病状進行まで経口投与する</p> <p>CTDa【企業 26】 シクロフォスファミド 500 mg を 3 週間毎の 6~9 サイクルのうち、週毎に経口投与する；サリドマイド 100 mg を 3 週間毎の 6~9 サイクルの間、経口投与する；デキサメタゾン 20 mg を 3 週間毎の 6~9 サイクルのうち 1~4 日目に経口投与す</p>
--	--	--	---

		<p>る</p> <p>BTP【企業 27】 ボルテゾミブ 1.3 mg/m²を6週間毎の1サイクル目で1,4,8,11,22,25,29,32日目、5週間毎の2~6サイクル目で1,8,15,22日目に静注投与する；サリドマイド 100 mg/dayを6サイクル経口投与する；プレドニゾン 60 mg/m²を6サイクルの各1~4日目に経口投与する</p> <p>BMPT【企業 28】 ボルテゾミブ 1.3 mg/m²を6週間毎の9サイクルのうち、各1,8,22,29日目に静注投与する；メルファラン；9 mg/m²を6週間毎の9サイクルのうち各1~4日目に経口投与する；プレドニゾン 60 mg/m²を6週間毎の9サイクルのうち各1~4日目に経口投与する；サリドマイド 50 mg/dayを9サイクル経口投与する</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p><④移植適応></p> <p>TD</p> <p>Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood. 2005;106(1):35-9. 【企業 19】</p> <p>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. 【企業 20】</p> <p>Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol. 2002;20(21):4319-23. 【企業 21】</p>

		<p>CTD Wu P, Davies FE, Horton C, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. Leuk Lymphoma. 2006;47(11):2335-8. 【企業 22】</p> <p>TAD 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. 【企業 23】</p> <p>BTD 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(9758):2075-85. 【企業 10】</p> <p>BTDC Ludwig H, Viterbo L, Greil R, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2013;31(2):247-55. 【企業 24】</p> <p>Ludwig H, Greil R, Masszi T, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with</p>
--	--	---

		<p>or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. Br J Haematol. 2015;171(3):344-54. 【企業 25】</p> <p><⑤移植非適応></p> <p>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. 【企業 16】</p> <p>CTDa Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. Clin Cancer Res. 2013;19(21):6030-8. 【企業 26】</p> <p>BTP 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. 【企業 27】</p> <p>BMPT 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.</p>
--	--	--

		J Clin Oncol. 2014;32(7):634-40. 【企業 28】
	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) 第 IV 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-69）では PubMed データベースで検索されていた。そこで、要望書の検索時点である 2018 年 1 月 9 日から 2019 年 10 月 17 日時点までを、要望書と同じキーワード（"multiple myeloma" "newly diagnosed (untreated, upfront, first line)" "thalidomide"）を用いて PubMed で検索し、66 報の文献を得た。この 66 報に対し、①"Japanese"、"clinical trial"のキーワードで再検索し 7 報、②"clinical trial"、"not Japanese"のキーワードで再検索し 0 報の計 7 報の文献を得た。
- 2) また、Embase データベースを用いて、2019 年 10 月 17 日時点で以下の検索式で検索した。

【検索式】

"multiple myeloma"×(newly p/0 diagnosed or untreated or upfront or first p/0 line)×"thalidomide"×"clinical trial"

上記検索式にて、934 報の文献を得た。

- 1)、2) を合わせた 941 報のうち、開発要望に関連すると考えられた未治療多発性骨髄腫に対する本剤の第 III 相試験、RCT（無作為化比較試験）を目視で抽出し、新たに以下の 2 報を得たので追加する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Moreau P et al: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSOPIEA): a randomized, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10192):29-38. 【企業 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：18～65 歳の移植適応未治療多発性骨髄腫患者を対象とし、1 サイクル 4 週間で、寛解導入療法を 4 サイクル、移植後の地固め療法を 2 サイクル実施した。D-VTd 群、VTd 群ともにボルテゾミブ 1.3 mg/m² を 1、4、8、11 日目に皮下注、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 を寛解導入療法 1、2 サイクル目の 1、2、8、9、15、16、22、23 日目及び 3、4 サイクル目の 1、2 日目に、20 mg を寛解導入療法 3、4 サイクル目の 8、9、15、16 日目と地固め療法の 1、2、8、9、15、16 日目に経口投与又は静注した。D-VTd 群はダラツムマブ 16 mg/kg を寛解導入療法の

1、2 サイクル目は週 1 回、3、4 サイクル目と地固め療法時には 2 週に 1 回
静注した。

結果：欧州 111 施設で 1085 例を登録し、D-VTd 群 (543 例) と VTd 群 (542
例) に割り付けた。主要評価項目である地固め療法後に厳密な完全奏効
(sCR) を達成した割合は、D-VTd 群 157 例 (29%)、VTd 群 110 例 (20%)
であった (オッズ比 1.60、95%CI 1.21-2.12、 $p=0.0010$)。完全奏効 (CR) 以
上を達成した割合は、D-VTd 群 211 例 (39%)、VTd 群 141 例 (26%) であ
った ($p<0.0001$)。無作為化からの無増悪生存期間 (PFS) は D-VTd 群で有意
に改善されており (ハザード比 : 0.47、95%CI 0.33-0.67、 $p<0.0001$)、18
ヵ月の PFS は D-VTd 群 93%、VTd 群 85%であった。PFS の中央値は両群
とも未到達であった。

Grade 3 以上の主な有害事象 (10%以上) は、好中球減少 (D-VTd 群 28%、
VTd 群 15%)、リンパ球減少 (D-VTd 群 17%、VTd 群 10%)、口内炎 (D-VTd
群 13%、VTd 群 16%)、血小板減少 (D-VTd 群 11%、VTd 群 7%) であった。
投与中止に至った有害事象は、D-VTd 群 40 例 (7%)、VTd 群 45 例 (8%)
であった (詳細不明)。治療に関連して死亡に至った有害事象は、D-VTd
群 1 例 (心停止)、VTd 群 9 例 (心停止 1 例、心筋炎 1 例、大腸穿孔 1 例、
死亡 3 例、肺腺癌 1 例、NK 細胞リンパ芽球性リンパ腫 1 例、肺塞栓症 1
例) であった。

<日本における臨床試験等* >

1) Suzuki K et al: Report of 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;110(4):447-457. 【企業 3】

試験デザイン：第 I 相試験 多施設共同オープン試験、第 II 相試験 多施
設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

治療法：20 歳以上の移植非適応未治療多発性骨髄腫を対象とし、両試験と
も 1 サイクル 4 週とし、メルファラン 6 mg/m²、プレドニゾロン 40 mg/m²
を各サイクルの 1-4 日目に経口投与した。第 I 相試験ではサリドマイド各
用量 (50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg) に 3 例ずつ、低用量か
ら順に組み入れ、1 サイクル経口投与した。用量制限毒性が 2 例発現した 1
段階下の用量を推奨用量 (100 mg) とした。第 II 相試験ではサリドマイド
100 mg/日を 6 サイクル経口投与した。Grade 3 の血液毒性 (貧血を除く)
及び Grade 2 の非血液毒性 (便秘を除く) が発現した場合は、用量を 1 段
階下げ、投与量がすでに 50 mg/日の場合は投与を中止した。

結果：第 II 相試験では、103 例が登録され、MP 群 (51 例) 及び MPT 群 (52
例) に割り付けた。主要評価項目である全奏効率は、MP 群で 19.6% (95%CI;

9.8-33.1)、MPT 群で 40.4% (95%CI; 27.0-54.9%)であり、有意に MPT 群で高かった ($p=0.022$)。さらに time to response の中央値は、MP 群が到達していないのに対し、MPT 群では 89 日と有意に短かった ($p<0.001$)。

また、安全性では、死亡に至った症例が 1 例存在するが薬剤との因果関係は不明であった。投与中止に至った有害事象は、MPT 群で 21 例 (血液毒性 7 例、霧視 3 例、血栓塞栓症 2 例、感染症 2 例、肺炎 2 例、皮疹 1 例、その他 4 例)、MP 群で 17 例 (血液毒性 10 例、血栓塞栓症 2 例、感染症 1 例、皮疹 2 例、その他 2 例)であった。Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少 (MPT 21 例、MP 20 例)、白血球減少 (MPT 8 例、MP 12 例)、好中球減少 (MPT 11 例、MP 13 例)、血小板減少 (MPT 1 例、MP 7 例)、貧血 (MPT 5 例、MP 7 例)、便秘 (MPT 1 例、MP 1 例)、感染症 (MPT 5 例、MP 3 例)、皮疹 (MPT 2 例、MP 2 例)、傾眠 (MPT 1 例)、心血管イベント (MPT 1 例)、ニューロパチー (MPT 1 例)、血栓塞栓症 (MPT 1 例)、胃癌 (MP 1 例)であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

※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) Blommestein HM, et al: Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation – A network meta-analysis. *Hematologica*. 2019;104(5):1026-35. 【企業 30】

系統的文献レビューにより移植非適応未治療多発性骨髄腫に対する 21 の治療法を含む 24 試験を抽出し、ネットワークメタ解析を実施した。デキサメタゾンに対照治療とし、PFS に対するハザード比 (HR) からその治療効果を比較した。メタ解析の結果、Dara-VMP 併用療法 (HR:0.19, 95%CI:0.08-0.45) 及び VMPT-VT 併用療法 (HR:0.22, 95%CI:0.10-0.51) が、最も効果的な治療法として特定された。また、現在推奨されている治療法である VRd (ボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾン)、VMP (ボルテゾミブ/メルファラン/プレドニゾン)、及び Rd (レナリドミド/デキサメタゾン) 療法のデキサメタゾンに対する HR 及び 95%CI は、0.31 (0.16-0.59)、0.39 (0.20-0.75) および 0.44 (0.29-0.65) であった。

- 2) Sekine L, et al: Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis.

Hematol Oncol. 2019;37(11):62-74. 【企業 31】

系統的文献レビューにより選択した移植適応未治療多発性骨髄腫に対する 21 試験 (6,474 例) における 11 の治療法の生存期間、奏効、安全性をネットワークメタ解析により比較した。

全生存期間 (OS) において、CRD (シクロフォスファミド/レナリドミド/デキサメタゾン) は、TD ベース (HR:0.76, 95%CI:0.62-0.90)、VAD ベース

(ビンクリスチン/ドキシソルビシン/デキサメタゾン) (0.71, 0.52-0.90) 及び Z-Dex (イダルビシン/デキサメタゾン) (0.37, 0.17-0.76) よりも優れていた。また、PFS では、VTD が TD ベース (0.66, 0.51-0.84)、VAD ベース (0.61, 0.46-0.82)、Z-Dex (0.42, 0.22-0.78) 及び高用量デキサメタゾン (0.62, 0.41-0.90) のレジメンよりも優れていた。CR 及び全奏効率 (ORR) は他の療法と比べ VTD が最も優れていた。

安全性では、Grade 3, 4 の血栓症、神経障害、感染症、血液毒性、胃腸障害及び心イベントについて評価した。血栓は TAD (サリドマイド/ドキシソルビシン/デキサメタゾン)、神経障害は PAD (ボルテゾミブ/ドキシソルビシン/デキサメタゾン)、感染症はデキサメタゾン、血液毒性は Z-Dex、胃腸障害は VTD、心イベントは PAD 療法でリスクが高かった。

以上より、移植適応未治療多発性骨髄腫の初期治療として免疫調節薬とプロテアソーム阻害薬を含む 3 剤併用の有用性が示された。

3) Sekine L, et al: Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials

Crit Rev Oncol Hematol.. 2019;143:102-116 【企業 32】

系統的文献レビューにより選択した移植非適応未治療多発性骨髄腫に対する 29 試験 (14,533 例) における 25 の治療法の OS、PFS、CR、ORR 及び安全性をネットワークメタ解析にて比較した。OS は、レナリドミドとボルテゾミブを含む治療法がサリドマイドを含む治療法よりも優れていた (Rd/CTD-HR:0.7,95%CrI:0.53-0.93, VMP/TD-HR:0.45,95%CrI:0.29-0.69)。PFS は、Dara-VMP (ダラツムマブ-VMP) がレナリドミド (Dara-VMP/MPR-0.52,0.34-0.77)、ボルテゾミブ/サリドマイド (Dara-VMP/VTd-0.56,0.37-0.65)、サリドマイド (Dara-VMP/CTD-0.34,0.23-0.49) を含む治療法より優れた結果を示した。また、VRd と VMPT-VT は他の治療法よりも優れていた。Dara-VMP は奏効率に対するリスク比 (RR) でレナリドミド (ORR Dara-VMP/MPR-RR:6.27,95%CrI:2.18-18.5、CR Dara-VMP/MPR-RR:1.53,95%CrI:1.21-1.96) とサリドマイドを含む治療法 (ORR Dara-VMP/MPT-T- 4.05, 1.19-13.26、CR Dara-VMP/MPT-T- 1.42, 1.09-1.85 ; ORR Dara-VMP/CTD-2.72, 1.2-6.31、CR Dara-VMP/CTD- 1.2, 1.05-1.36) を上回った。安全性において、血栓は RD (レナリドミド/デキサメタゾン) と CPR (シクロフォスファミド/プレドニゾン/レナリドミド)、神経障害は VTd、VTP (ボルテゾミブ/サリドマイド/プレドニゾン) と VMPT-VT、感染症は RD と VAD、血液毒性は MPR-R (メルファラン/プレドニゾン/レナリドミドーレナリドミド) と VAD、胃腸障害は Vd と VTd、心イベントは VAD、VMPCc (ビンクリスチン/メルファラン/プレドニゾン/シクロフォスファミド) と RD 療法でリスクが高かった。

以上より、新規薬剤を含む 4 剤併用と 3 剤併用 (Dara-VMP、VRd、VMPT-

VT) の有用性が示された。

(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20版:2018年)【企業33】

MULTIPLE MYELOMAの章において、未治療多発性骨髄腫患者に対する寛解導入療法としてTD療法が記載されている。また、移植適応未治療多発性骨髄腫患者に対する寛解導入療法として、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未治療多発性骨髄腫患者に対する治療法としてMPT療法が記載されているが、標準治療としてRd療法が推奨されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学(改訂第5版:2018年)【企業34】

移植適応未治療多発性骨髄腫患者に対する初回導入療法として、BTd療法が記載されている。移植非適応未治療多発性骨髄腫患者に対する初回治療の項には、MPT療法とLd(レナリドミド+デキサメタゾン)療法との第III相比較試験で、Ld継続治療群がMPT療法より有意にPFSで優れていた旨が記載されている。

(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 2.2020) (米国)【企業1】

移植適応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)【企業10~13】、VTD-PACE療法【企業14】及びDara-VTD療法が記載されている。

2) MSAGガイドライン(豪州)【企業17】【企業18】

移植適応未治療多発性骨髄腫患者の寛解導入療法にサリドマイドを含むレジメンとして、TD療法、CTD療法、TAD療法、BTD療法、及びBTDC療法が挙げられており【企業10, 19~25】、以下の記載がある。2剤併用より3剤併用がより効果が得られるが(推奨グレードB、エビデンスレベル2A)、4剤併用は毒性が高くなり推奨されていない(推奨グレードA、エビデンスレベル1B)。神経障害の症状が投与前から発現している患者には注意してサリドマイドやボルテゾミブを投与する。

一方、移植非適応未治療多発性骨髄腫患者の寛解導入療法として、MPT療法【企業16】が推奨されている(推奨グレードA、エビデンスレベル1A)。また、MPT療法と治療効果が同等な治療法としてCTDa療法【企業17】が推奨されている。その他、サリドマイドを含むレジメンとしてBTP療法【企業27】、BMPT療法【企業28】が記載されている。一方、Ludwigらの報告

【企業 35】を引用し、TD 療法は MP 療法と差がなかったことが記載されている。

「効能・効果、用法・用量」については、「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」を参照。

3) ASCO ガイドライン (米国) 【企業 9】

移植適応未治療多発性骨髄腫患者の寛解導入療法に対しては、VTD vs VCD 【企業 15】の無作為化試験の結果を示し、プロテソーム阻害薬と免疫調節薬及びデキサメタゾンの併用療法は、投与から 4 サイクル後に VGPR 以上の奏効が得られ、移植適応患者の寛解導入療法として支持されている旨が記載されている。

移植適応がない高齢の多発性骨髄腫患者に対しては、MP 療法と比較して MPT 療法が優れている旨が記載されている【企業 16】。治療選択においては、患者の年齢やリスク区分などを考慮し、個々に選択すべきと記載されている。

4) The Selection and Use of Essential Medicines (WHO) 2019.10 【企業 36】

WHO が公表した「必須医薬品リスト」の 2019 年改訂版に、ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドとメルファランは移植適応・移植非適応未治療多発性骨髄腫の治療薬として追加された。これらの薬は、許容可能な安全性を備えた生存率の大幅な改善を実証し、多発性骨髄腫の必須医薬品リストに関する最初の薬であると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

要望書と同様

(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) 本邦における臨床試験成績

追記する臨床試験はない。

2) 本邦における臨床使用実態

追記する臨床使用実態の報告はない。

(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) サリドマイド製剤は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能として世界 24 カ国で承認されており広く使用されている。さらに要望書に記載のとおり、欧米の主要各国では「未治療多発性骨髄腫」の効能・効果でも承認されており、臨床現場では再発又は難治性の患者のみならず未治療患者に対し広く使用されている。未治療多発性骨髄腫は、移植療法の適・不適で治療方法が異なるが、移植療法の適・不適に関わらずサリドマイドを含む種々の

併用レジメンの有効性と安全性が、多くの海外臨床試験及びメタ解析により示されている。さらに、ガイドライン及び教科書でも未治療多発性骨髄腫の治療選択肢としてサリドマイドを含む併用レジメンが記述されており、既に海外では未治療多発性骨髄腫の標準治療の一つとしてコンセンサスが得られている。本邦では保険承認は得られていないが、当社が実施した移植非適応未治療多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、MP 療法にサリドマイドを併用した MPT 療法は、MP 療法と比較し、全奏効率が有意に高いという結果が得られ、未治療多発性骨髄腫の日本人患者に対しても欧米各国と同様な効果が得られることが示された【企業 3】。

現在、本邦で未治療多発性骨髄腫患者に対して使用できる薬剤は、ボルテゾミブ、レナリドミド又はダラツムマブのみとなっており、本剤が海外と同様に、未治療多発性骨髄腫の効能を得る必要性は高いと考える。

国内外のガイドライン、臨床報告（文献）、教科書及び海外での承認状況や使用実態により、本剤は未治療多発性骨髄腫の治療に広く用いられていることが確認されていることから、要望書の記載通り本剤の効能・効果に「未治療多発性骨髄腫」を加えることは妥当であると考え。ただし、本邦で承認されているボルテゾミブ、レナリドミド又はダラツムマブなどの同種同効薬の効能・効果を考慮すると、最終的に本剤の効能・効果は既承認の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と未治療多発性骨髄腫を加えた、「多発性骨髄腫」としたいと考えている。

< 要望用法・用量について >

1) 本邦におけるサリドマイドの使用実績（再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する使用成績調査）から、最も使用されていたサリドマイドの用量は「100 mg/日」であった。また、未治療多発性骨髄腫を対象とした国内第 I/II 相試験において、MP 併用下でのサリドマイドの推奨用量は「100 mg/日」であった。

一方、欧米のサリドマイド添付文書において、初期治療の開始用量は「200 mg/日」（75 歳以上では 100 mg/日）となっている。しかし、近年多発性骨髄腫の治療は 3 剤併用療法が主流となっており、VTD 療法、CTD 療法や VTP 療法などガイドライン等で推奨されているサリドマイドを含むレジメンでも 100 mg/日を連日投与しているものが多い。

以上のことから、日本人の未治療患者に対するサリドマイドの投与量は、「100 mg/日」が最も適切な用量であると考えられる。なお、要望書に記載されているように、投与量は患者の状態により適宜増減するが、未治療多発性骨髄腫を対象とした国内第 I/II 相の結果を考慮すると 1 日 200 mg を超えないことが望ましい。

要望する用法・用量について見解を以下に示す。

未治療多発性骨髄腫

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200 mgを超えないこと。

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。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望書の記載や本見解書でも記載したように、米国でのサリドマイドの位置付けは、NCCNガイドラインで移植適応未治療多発性骨髄腫患者に対して、特定の状況下で有用な治療法としてVTD療法、VTD-PACE療法及びDara-VTD療法が推奨されている【企業1】。一方、移植非適応未治療多発性骨髄腫患者に対する治療法としてサリドマイドを含むレジメンの記載はない。同じ米国のガイドラインであるASCOガイドラインでは、移植適応患者には、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬及びデキサメタゾンの併用療法が支持されているという記載があり、移植非適応の高齢患者には、MP療法よりもMPT療法などが優れているとの記載がある【企業9】。一方、欧州のESMOガイドラインでは、移植非適応の高齢患者に対してはMPT療法が主要な寛解導入療法として、またVTD療法は臨床状態の良好な移植適応患者に対する主要な寛解導入療法としての記載がある【企業2】。以上のように海外のガイドラインではサリドマイドを含むレジメンが未治療多発性骨髄腫患者に対する標準療法として位置付けられている。

本邦では日本血液学会が発行している造血器腫瘍診療ガイドラインにおいて、サリドマイドを含むレジメンでは、移植適応未治療多発性骨髄腫患者に対して推奨される寛解導入療法の一つとしてVTD療法が記載されている【企業37】。また、移植非適応未治療患者に対しては、TD療法、MPT療法、VMPT療法、CTd療法がその他の治療法として記載されている【企業36】。

移植非適応未治療患者に対する標準療法であるRd療法は、長期投与すると造血幹細胞採取効率の低下が知られており【企業38】、移植適応患者の寛解導入療法としては制限がある。そのため、レナリドミドではなく、ボルテゾミブ又はサリドマイドなどを併用したレジメン（VTDなど）も必要になると考えられる。また、移植療法の適・不適に関わらず、ボルテゾミブ又はレナリドミドをベースとしたレジメンが推奨されているが、サリドマイドは脆弱な症例や、腎機能障害のためにレナリドミドが選択しにくい症例、骨髄予備能が低下しているためにボルテゾミブ又はレナリドミドを選択できない症例で必要とされると考えられる。さらに、サリドマイドはボルテゾミブ又はレナリドミドと治療強度や副作用が異なるため、患者個々の状態に応じた治療選択肢が増えることは重要な意義があると考え

る。直近では米国で Dara-VTD 療法が承認され、NCCN ガイドラインにも記載された【企業 1】。本邦でもダラツムマブが初発の治療として承認されたことで、今後、本邦においても抗体医薬との併用療法が治療選択肢として増えていくことが予想される。特に Dara-VTD 療法は推奨療法である VTD 療法よりも深い奏効が得られ、PFS も延長している【企業 29】。この結果からも本邦でも Dara-VTD の臨床的位置付けが高くなる可能性がある。また、要望書にも記載されているように、サリドマイドは現在承認されている他の薬剤よりも安価であり、安価な治療を望む患者で選択される可能性があることや、医療費の抑制といった医療経済の観点からも臨床的意義のある薬剤だと考えた。

以上から、サリドマイド移植適応及び移植非適応未治療多発性骨髄腫の両方の初期治療の選択肢の一つという位置づけであると考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実施すべき試験は、機構から求められた第 III 相試験であると考えられるが、医学専門家等と実施可能性を協議していた段階で、国内で第 III 相を実施できるほどの被験者を確保するのは難しいと判断された。また、海外ではすでに承認されている薬剤であるため、国際共同試験として実施することも困難であると判断し、国内での開発を中止した経緯がある。このような状況から実施可能な試験はないと考えている。

しかし、本剤の有効成分であるサリドマイドは要望効能・効果に対し、要望書の記載及び本見解書に記載の通り、国内外のガイドラインや教科書等で標準治療または治療選択の一つとして記載されている。また、メタ解析も数多く報告されており、その有効性及び安全性は明らかである。さらに当社が実施した「移植非適応未治療多発性骨髄腫患者を対象とした第 I/II 相試験」では、日本人患者での推奨用量の決定及び推奨用量での本剤の有効性、安全性を検討しており、MP 療法に対する“サリドマイドの上乗せ効果”は、これまでに報告されている MPT 療法の海外試験の報告と遜色ないことを明らかにした【企業 3】。このような理由から要望内容に対するサリドマイドの効果は公知であると考え、新たに試験を実施せずとも、公知申請により申請可能であると判断した。

5. 備考

<その他>

1) 該当なし

6. 参考文献一覧

企業 1) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma Version 2. 2020

企業 2)	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;28(suppl_4):iv52-iv61. (要望書 16))
企業 3)	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;110(4):447-57.
企業 4)	米国添付文書_THALOMID [®] (thalidomide) capsules (20190607)
企業 5)	EU 添付文書_Thalidomide Celgene 50 mg hard capsules
企業 6)	加国添付文書_Pr THALOMID [®] 50 mg, 100 mg, 200 mg(20190819)
企業 7)	豪州添付文書_THALOMID [®] CAPSULES(20190814)
企業 8)	National Cancer Institute Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ [®])–Health Professional Version (July 19, 2019)
企業 9)	Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. J Clin Oncol 2019;37:1228-63.
企業 10)	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(9758):2075-85. (要望書 7))
企業 11)	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. (要望書 8))
企業 12)	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. (要望書 9))
企業 13)	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(23):393. (要望書 10))
企業 14)	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):176-85. (要望書 11))

企業 15)	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. <i>Blood</i> . 2016;127(21):2569-74. (要望書 30))
企業 16)	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. <i>Blood</i> . 2011;118(5):1239-47. (要望書 12))
企業 17)	Quach H, Joshua D, Ho J et al. Treatment of patients with multiple myeloma who are eligible for stem cell transplantation: position statement of the myeloma foundation of Australia medical and Scientific advisory group. <i>Intern Med J</i> . 2015;45(1):94-105.
企業 18)	Quach H, Joshua D, Ho J, et al. Treatment of patients with multiple myeloma who are not eligible for stem cell transplantation: position statement of the myeloma foundation of Australia medical and scientific advisory group. <i>Intern Med J</i> . 2015;45(3):335-43.
企業 19)	Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. <i>Blood</i> . 2005;106(1):35-9.
企業 20)	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. <i>J Clin Oncol</i> . 2006;24(3):431-6. (要望書 26))
企業 21)	Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. <i>J Clin Oncol</i> . 2002;20(21):4319-23.
企業 22)	Wu P, Davies FE, Horton C. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide-vincristine-doxorubicin-methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2006;47(11):2335-8.
企業 23)	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. <i>Blood</i> . 2010;115(6):1113-20. (要望書 28))
企業 24)	Ludwig H, Viterbo L, Greil R, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide and dexamethasone with or without

	cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(2):247-55.
企業 25)	Ludwig H, Greil R, Masszi T, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. <i>Br J Haematol.</i> 2015;171(3):344-54.
企業 26)	Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC myeloma IX trial: survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. <i>Clin Cancer Res.</i> 2013;19(21):6030-8.
企業 27)	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. <i>Lancet Oncol.</i> 2010;11(10):934-41. (要望書 40)
企業 28)	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. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32(7):634-40.
企業 29)	Moreau P, Attal M, Hulin C et al: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomized, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2019;394(10192):29-38
企業 30)	Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, et al. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation - A network meta-analysis. <i>Hematologica.</i> 2019;104(5):1026-35.
企業 31)	Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. <i>Hematol Oncol.</i> 2019;37(1):62-74.
企業 32)	Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2019;143:102-16.
企業 33)	C.M.Wiener, C.D.Brown, B.Houston, et al. <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> , 20th ed. MCGRAW-HILL COMPANIES(2018)
企業 34)	日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学改訂第 5 版 南江堂 (2018)

企業 35)	Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. <i>Blood</i> .2009;113(15):3435-42.
企業 36)	The Selection and Use of Essential Medicines (WHO)2019.10
企業 37)	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 (要望書 72))
企業 38)	Kumar S et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. <i>Leukemia</i> 2007;21:2035-2042.