

ベンダムスチンの多発性骨髄腫に対する開発について

ベンダムスチンの多発性骨髄腫（MM）に対する開発については、平成 21 年 6 月から 8 月の要望募集において要望が提出され（要望者：日本臨床腫瘍学会）、平成 22 年 8 月 3 日に開催された第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性高いと判断され、平成 22 年 12 月 13 日に開発要請を行ったところである。今般、本開発について、開発要請先企業（シンバイオ製薬株式会社）より下記のとおり見解が提出された。

1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容
283	ベンダムスチン	多発性骨髄腫

2. 開発要請先企業からの見解

1. 海外における承認状況

欧州では、進行性Ⅱ期及びⅢ期の MM 患者を対象として、本剤とプレドニゾンの併用（以下、BP）と、メルファラン+プレドニゾンの併用（以下、MP）時の治療成功期間（TTF；time to treatment failure）を主要評価項目とした第 3 相比較試験（94BP01 試験）の成績を根拠に承認されている。94BP01 試験では 4 週間を 1 サイクルとして、1 日目及び 2 日目に本剤 150 mg/m²/日を点滴静注、1 日目～4 日目にプレドニゾン 60 mg/m²/日（点滴静注又は経口）を投与する群（BP 群）と、1 日目にメルファラン 15mg/m²/日を点滴静注、1 日目～4 日目にプレドニゾン 60 mg/m²/日（点滴静注又は経口）投与群（MP 群）を比較した。主要評価項目である治療成功期間中央値（TTF）は、BP 群（14 ヶ月）が MP 群（9 ヶ月）に比べ有意に延長した（P=0.016）（図 5-1）。

欧州で承認された効能・効果及び用法・用量は下記のとおりである。

〔効能・効果〕：65 歳以上で自家末梢血幹細胞移植の適応とならない、診断時に臨床的に神経症状を有しサリドマイド又はボルテゾミブを含む治療が適応されない未治療の多発性骨髄腫（Durie-Salmon 分類病期 II で増悪を認める、もしくは病期 III）患者を対象とし、プレドニゾンとの併用治療を適応とする。

〔用法・用量〕：本剤 120-150 mg/m²/日を 1 日 1 回、2 日間（Day 1 及び Day 2）連日点滴静注、及びプレドニゾン 60 mg/m²/日を 4 日間（Day 1 から Day 4）連日静注または経口投与する。4 週間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。

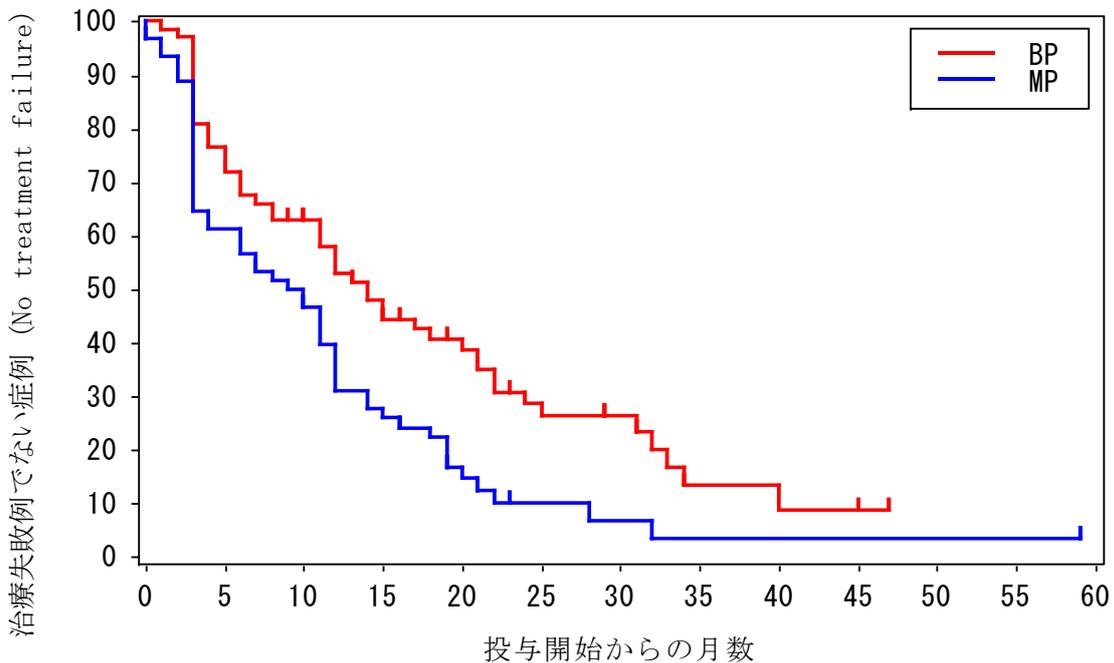


図 5-1 Kaplan-Meier 生存曲線・治療成功期間【94BP01 試験】

一方、米国では、MM に関して薬事承認は得られておらず、承認適応である慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫については、2013 年（平成 25 年）9 月に独占的販売期間が終了することから、MM を対象とした臨床開発はこれまで行われていない。

2. 国内における開発状況について

1) 未治療の多発性骨髄腫の開発

弊社は MM に対する開発計画を策定し、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの助言を踏まえ欧州で実施された第 3 相比較試験成績の利用を前提とする国内開発を平成 22 年 7 月から開始した。欧州での承認用量に準じ、本剤 150 mg/m²/日（2 日間連日点滴静注）及びプレドニゾン（60 mg/m²/日の 4 日間連日経口投与）併用時の未治療 MM に対する抗腫瘍効果及び安全性を検討する国内第 2 相試験（2010002 試験）を開始したが、忍容性を確認するステップにおいて、感染症による死亡例が認められ日本人における忍容性に海外成績と相違が認められたため当該治験を中止した。

その後、開発計画の見直しを行い、平成 23 年 5 月に医薬品追加相談

を実施したところ、機構からは日本人で推奨用量を求めたうえで、新たに検証試験を実施することが必要との見解が示された。機構の意見に基づき専門医の意見を聴取したが、既にボルテゾミブやサリドマイド等の新規薬剤を含む多剤併用療法が未治療MM患者の初期治療として確立されつつある医療状況から、未治療例を対象とした臨床試験の実施は困難であるとの見解が示された。弊社はこれらのMMを取り巻く医療環境の変化を踏まえ、本剤の開発選択肢が非常に限られたものになったとの判断から、対象集団を再発・再燃又は治療抵抗性のMM患者に変更することとした。

2) 再発・再燃又は治療抵抗性の多発性骨髄腫の開発

弊社は再発・再燃又は治療抵抗性のMM患者を対象とする新たな国内第2相試験（2011004試験：本剤90 mg/m²/日2日間連日点滴静注）を計画し、平成23年11月より開始した。本試験では、中間評価は計画していなかったが、評価可能な16例（目標症例44例）までの経過観察において有効症例が認められないことから、症例登録を一旦中断し安全性及び有効性に関する評価を行った。治験実施計画書検討委員を招集し、試験継続について検討を行った結果、それまでに集積された症例において奏効例が認められないことから、最終的に本試験で設定する期待奏効率に到達することは困難であり、被験者に不利益を与える可能性があるため試験を中止することが妥当と判断された。弊社はこの意見を受け、社内において本治験の中止を決定した。

3. 今後の開発について

未治療例のMMに対する治療法としては、従来のMP療法やビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾンの併用療法（VAD）に加えて、ボルテゾミブが平成23年9月以降臨床使用可能となり、海外においては、サリドマイドやレナリドミド等の新規薬剤を含む多剤併用療法の臨床試験も進められている。直近数年における新規薬剤の未治療のMM患者における治療成績の進歩は目覚ましいものがあり、本剤の開発着手時と比べ治療選択肢は大きく広がっている。このような医療環境の変化から、今後未治療のMM患者を対象にプレドニゾンと本剤の併用試験を実施することは困難であるとの見解が骨髄腫専門家から示された。

同様に、再発・再燃又は難治性の多発性骨髄腫に対しては、サリドマイド、レナリドミドが臨床使用可能となっている中で、国内で実施

した臨床試験成績（2011004 試験）ならびに最近報告されたイタリアのレトロスペクティブな観察研究の結果¹⁾からは、本剤単独及びステロイド併用では高い臨床的有用性を得ることは困難であることが判明した。

上述のとおり、今後の開発計画を種々検討したが、未治療のみならず再発・再燃又は治療抵抗性のMMの治療も大きく進歩していること、ならびに本剤単独での有効性が乏しいことが判明したことから、本剤をキードラッグとする多剤併用レジメンを弊社が開発することは極めて困難な状況にあり、国内開発を断念せざるを得ないとの判断に至った。

引用文献

1) Pellegrino Musto et al. ASH 2012 54th Annual Meeting. Blood 2012;120: Abstracts 2971.

3. 要望者（学会）からの見解について

参考として、要望者である日本臨床腫瘍学会に意見を求めたところ、下記の意見があった。

現在の事情を鑑みると、今回の企業の開発断念は止むを得ないと考えます。

4. 対応（案）について

検討会議における医療上の必要性の評価以降に、新たにボルテゾミブが承認された状況などを踏まえて、本要望については、開発要請を取り下げることで差し支えないと判断したい。