

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	セルジーン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ - ② - 10
	成分名 (一般名)	レナリドミド水和物
	販売名	レブラミドカプセル 5mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	クレアチンクリアランスが 60 mL/min 以上の患者に対しては、レナリドミド 25 mg を 1 日 1 回 21 日間投与し (1 サイクル 28 日)、クレアチンクリアランス 30 mL/min 以上で 60 mL/min 未満の患者にはレナリドミド 10 mg を 1 日 1 回 21 日間投与 (1 サイクル 28 日)。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 700 人 <推定方法> 国立がん研究センターがん対策情報センターの提供する“地域がん登録全国推計によるがん罹患データ”より、2011年の悪性リンパ腫 (ICD-10: C81-85 C96) の罹患数は 24,778 人と推定されている。このうちマンツル細胞リンパ腫は約 3%と推定され、罹患数は約 700 人と推測される。 (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)	

現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし (特記事項等) 特になし
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (公知申請を希望) (開発が困難とする場合、その特段の理由) 以下の理由により、再発又は難治性マンツル細胞リンパ腫 (RR-MCL) に対し、本邦での医療上の必要性を考慮した短期間での臨床試験の完了及び承認申請は困難であると考えている。一方、現在得られている海外臨床試験成績から、日本人 RR-MCL 患者に対するレナリドミドの有用性が期待できることから、これらの臨床試験成績を用いて早期に公知申請することを希望する。 <u>マンツル細胞リンパ腫に対するレナリドミド単剤療法の将来的な医療ニーズ</u> RR-MCL に対する第一選択の標準治療法は、国内外共に確立していない。しかしながら、すでに本疾患に対して複数の治療薬が本邦にて製造販売承認されている。また、t(11;14)(q13;q32)染色体異常による CyclinD1 の逸脱制御を特徴とする均一な疾患であることから、現在も多くの分子標的治療薬が開発中であり、近い将来も新たな薬剤が承認されることが見込まれている。したがって、RR-MCL は悪性リンパ腫の中でも希少な疾患群でありながらも、すでに多くの治療選択肢が存在し、新薬開発の進歩が極めて顕著であるという特徴を持つ。 日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインによると、RR-MCL に対してフルダラビン、クラドリピン、ベンダムスチンの各単剤療法、もしくはこれらの薬剤とリツキシマブ又は他の抗腫瘍薬との併用療法、放射免疫療法薬 (⁹⁰ Y イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)) 単剤療法など複数の治療法が記載、推奨 (推奨度 2B) されている。さらに 2015 年 6 月ボルテゾミブが承認され、現在開発中で今後承認申請が見込まれるイブルチニブが将来的には治療選択肢に加わることが予想される。さらに PI3K 阻害剤や CDK4 阻害剤をはじめとする多くの新規薬剤が RR-MCL を対象として開発が進められている。レナリドミド単剤療法は、2012 年 12 月に米国で承認されており、RR-MCL の治療選択肢の一つではあるが、実臨床では上記の複数の治療後、もしくは上記薬剤が副作用などで使用できない場合に使用される薬剤であり、事実上 RR-MCL のラストラインとして使われることが予想される。米国の適応もボルテゾミブを含む 2 種類の前治療後に再発・再燃した患者が対象である。したがって、日本においても、レナリドミド単剤療法は現状は要望書のとおり「複数の前治療後の RR-MCL のセカンドラインの選択肢のひとつ」ではあるが、今後はボルテゾミブの承認により更に後方のラインにおける選択肢として使用されるものと考えられる。さらに、数年後に承認される可能性のある複数の新規薬剤 (特にイブルチニブ) の登場により本剤のニーズが現在よりもさらに低くなる可能性がある。 このように今後数年の間でレナリドミド単剤療法への医療ニーズは大きく変化する可能性がある。 <u>臨床試験の患者登録に対する現状と臨床試験が長期の実施となった場合の影響について</u> RR-MCL を対象とした非盲検臨床試験を計画した場合の対象症例数及び実施期間を概算した。国立がん研究センターがん対策情報センターのデータに基づき、悪性リンパ腫患者が現在約 2 万 5 千人罹患しており、そのうちマンツル細胞リンパ腫は、悪性リンパ腫の約 3% 程度を占るとした場合、日本全国で年間罹患数が約 700 例程度と推定される。さらに、本剤の試験に組み入れられる対象患者は、化学療法に不適もしくは、既存の治療法がすべて不応のラストラインの患者が該当すると考えられ、治験対象症例数は約 200-300 例ほどではないかと予測される。さらに複数の競合品目の開発状況を考慮する

	<p>と、概算で 10 例の症例を登録するために 10 施設の協力下で、約 1.5～3 年が必要とされたと考えられた。したがって、本剤の臨床試験を実施後、追加効能・効果の承認を取得するまでに数年が必要とされ、来年度より治験を開始した場合でも、承認は早くとも 2019 年度以降になる可能性が高い。</p> <p>上述のとおり、RR-MCL に対するレナリドミド単剤療法の医療ニーズは現時点ではあるものの、新薬開発の急速な進歩に伴い、今後医療ニーズや標準治療法の体系が数年後には大きく変化している可能性がある。実際現在までに、本薬を上回る腫瘍反応性がイブルチニブをはじめとして複数の新薬開発試験結果において報告されている (Wang ML et al. 2013¹、Morschhauser F et al. 2014²、Kahl BS et al. 2014³)。日本で臨床試験を実施した場合、承認申請に要する期間を考慮すると、最もニーズのある現時点では薬剤を提供できないため、今後の治療体系や医療ニーズの変化等のリスクにより、将来的には医療上のアンメットニーズや患者の要望を満たすことができないことが強く懸念される。したがって、RR-MCL を対象とした臨床試験を本邦で実施する意義は低いと考える。</p>
<p>(該当するものに「医療上の必要性に係る基準」への該当性について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p>□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>MCL は、非ホジキンリンパ腫の中でも難治性として知られており、治癒が極めて難しい疾患である。最も頻度の高いびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) とは違い、R-CHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) 療法による治癒も期待できず、CHOP 療法に対するリツキシマブの生存改善における上乘せ効果も認められていない。ごく稀に認められる限局型に対しては、放射線と化学療法の併用が効果を示す。しかし、大部分の患者は初発から浸潤性であり、若年者では AraC 大量療法を組み入れた HyperCVAD/MA 療法とそれに続く自家移植により生存期間の延長が認められるが、高齢者の多い本疾患ではその適応は限られる。現状ではいまだ確立した標準療法がない状況である。RR-MCL に対してはプリンアナログ、ベンダムスチン、放射線免疫療法、さまざまな抗がん剤の併用など複数の治療選択肢があるものの、治療による生存期間の延長は短く、MCL 全体として 10 年生存を見込めるのは 8% である。RR-MCL においても基本的に第一選択となる確立した標準療法はなく、再発を繰り返しながら死亡に至る臨床経過を辿る。以上より、本疾患は、生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>米国では、海外第 II 相試験 (MCL-001) の結果に基づき、ボルテゾミブを含む 2 種類の前治療後に再発・再燃した MCL 患者を適応として 2012 年 12 月に承認を取得している。また、NCCN ガイドラインでは、レナリドミド単剤療法は、RR-MCL に対する標準療法の一つとして推奨されている (推奨度カテゴリー 2A)。また、欧州では、RR-MCL の適応にて承認は取得されていないが、欧州各国のガイドラインでは RR-MCL の標準治療の一つとして記載されている。一方、本邦のガイドラインでは RR-MCL に対する治療法としてレナリドミドの記載はないが、ガイドラインにおいて記載されている治療体系に関しては、欧米と大きく異なる点はなく、その他の使用薬剤、承認薬剤に関しても医療上のギャップは認められておらず、医療環境に大きな違いはないと考える。</p>

	<p>本邦では、レナリドミドは、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「5番染色体長腕欠失を伴う骨髄異形成症候群（MDS）」を効能・効果として承認されており、広く臨床で使用されている。これまでに日本人、アジア人、欧米人との間で、臨床薬理特性、薬剤の有効性、安全性に差異は認められていない。また MCL で予測される用法・用量もすでに広く骨髄腫で使用されている用法・用量と同じである。さらに、レナリドミドのポピュレーション薬物動態（PK）解析の結果から骨髄腫、MDS、MCL といった疾患別による薬物動態プロファイルの違いは認められず、安全性プロファイルにも大きな差異は認められていない。現在、セルジーン主導の国際共同治験において、DLBCL や Indolent リンパ腫患者に対してレナリドミド単剤、もしくはレナリドミドとリツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンとの併用療法が実施され、日本も参加している。2015年6月時点で、本試験に登録された日本人患者48例に本剤が投与されたが、特有な安全性の懸念は報告されていない。また、MCL を対象とした他社の臨床試験においても同様に MCL に特異的に懸念される安全性事項は報告されていない。したがって、MCL での本剤の安全性プロファイルはリンパ腫の他の病型と大きな違いはないと考えている。</p> <p>上述の理由より、「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」に該当すると判断した。</p>
備考	

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>	<input checked="" type="checkbox"/> 米 国 <input type="checkbox"/> 英 国 <input type="checkbox"/> 独 国 <input type="checkbox"/> 仏 国 <input type="checkbox"/> 加 国 <input type="checkbox"/> 豪 州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米 国	販売名（企業名）	Revlimid（Celgene Corporation）
		効能・効果	マンテル細胞リンパ腫 2レジメンの前治療（そのうち1つはボルテゾミブを含む）の後に再発又は進行がみられたマンテル細胞リンパ腫患者の治療
		用法・用量	1日1回25mgを28日サイクルの1～21日目に連日経口投与する。病勢進行又は許容できない毒性が観察されるまで治療を継続すること。
		備考	米国添付文書 ⁴ を添付
	英 国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	独 国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
仏 国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	承認なし	
加 国	販売名（企業名）		

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
	米国	ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 2.2015. Mantle Cell Lymphoma ⁵
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Second-line therapy <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine ± rituximab • Bortezomib ± rituximab • Cladribine+rituximab • FC (fludarabine, cyclophosphamide) ± rituximab • FCMR (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab) • FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab) • Ibrutinib • Lenalidomide ± rituximab • PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) • PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide) ± rituximab • second-line therapy for DLBCL without regard to transplantability
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	Habermann TM et al. Br J Haematol 2009; 145:344 ⁶ Witzig TE et al. Ann Oncol 2011; 22:1622 ⁷ Goy A et al. J Clin Oncol 2013; 31:3688 ⁸ Wang M et al. Lancet Oncol 2012; 13:716 ⁹ Wiernik PH et al. J Clin Oncol 2008; 26:4952 ¹⁰ Reeder CB et al. J Clin Oncol 2009; 27:Abstract 8569 ¹¹ Zinzani PL et al. Blood 2012; 120:Abstract 2738 ¹² Eve HE et al. Br J Haematol 2012; 159:154 ¹³ Wang L et al. Blood 2009; 114:Abstract 2719 ¹⁴
		備考	
	英国	ガイドライン名	British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma ¹⁵
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Lenalidomide is an oral immunomodulatory agent that exhibits activity in a range of haematological malignancies. Two trials have included patients with relapsed/refractory MCL. The first, NHL-002, treated 15 patients with single agent lenalidomide, producing an ORR of 53% with a 20% CR rate and a duration of response of 13.7 months ⁶ . A second larger study included 57 MCL patients, with an ORR of 42% (CR rate of 21%) ⁷ . The major toxicity with this drug is haematological with just over 50% patients requiring dose reductions in the study reported by Habermann et al. ⁶ As a well-tolerated oral agent, lenalidomide is being explored within multiple combinations in MCL.
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし

		る記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	Habermann TM et al. Br J Haematol 2009; 145:344 ⁶ Witzig TE et al. Ann Oncol 2011; 22:1622 ⁷
		備考	
独国	ガイドライン名	欧州臨床腫瘍学会ガイドライン Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ¹⁶	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic recommendations: Higher relapse Targeted approaches: Tamsirolimus, Bortezomib*, Ibrutinib, Lenalidomide*(preferable in combination) Repeat previous therapy (long remissions) *currently not registered in this indication in the European Union (EU). • Summary of recommendations : In relapse (Combined) targeted approaches (bortezomib, ibrutinib, tamsirolimus, lenalidomide) should be considered. 	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし	
	ガイドラインの 根拠論文	Zinzani PL et al. Ann Oncol 2013; 24:2892 ¹⁷ Goy A et al. J Clin Oncol 2013; 31:3688 ⁸ Wang M et al. Lancet Oncol 2012; 13:716 ⁹ Zaja F et al. Haematologica 2012; 97:416 ¹⁸	
	備考		
仏国	ガイドライン名	欧州臨床腫瘍学会ガイドライン 独国の項に記載	
	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	なし	
	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	なし	
	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) 平成 26 年 7 月 15 日、PubMed において、“lenalidomide[ti]”、“mantle cell lymphoma[ti]”のキーワードにて文献検索を行い、得られた 25 件について文献精査し、前向き臨床試験として下記の 7 報を得た。この際、Lenalidomide と、rituximab, ステロイド以外の薬剤との併用療法の臨床試験の文献は除いた。あわせて、関連した文献として Witzig et al. Ann Oncol 2011; 22:1622 を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) 以下に再発・難治性 MCL に対する臨床試験の報告を記載する。有害事象としてはグレード 3 以上の主な有害事象を頻度とともに記載するが、他の適応症においてレナリドミドに関連した second primary malignancies (SPMs) や血栓塞栓症が問題となっているので、これらの有害事象については報告に記載があるものは取り上げた。

●レナリドミド単剤投与

1) Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, Bouabdallah R, Haioun C, Tilly H, Guo P, Pietronigro D, Ervin-Haynes AL, Czuczman MS. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2011;22(7):1622-7.⁷

(米国 NCCN ガイドラインの引用文献（文献番号なし、lenalidomide 単剤療法の項 2 番目）、英国 BCSH ガイドラインの引用文献（文献番号なし））

Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, Tilly H, Zhang L, Prandi K, Li J, Witzig TE. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. Ann Oncol. 2013;24(11):2892-7.¹⁷

(欧州 ESMO ガイドラインの引用文献（文献番号 41））。

国際共同多施設単群非盲検第 II 相試験（NHL-003 試験; NCT00413036; ICH-GCP 下で実施）とそのサブグループ解析。

対象：再発・不応性アグレッシブリンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、MCL、濾胞性リンパ腫グレード 3、組織学的形質転換をきたした低悪性度リンパ腫）を対象として行われた第 II 相試験のサブグループ解析。

方法：レナリドミド 25 mg、1 日 1 回、day 1-21、28 日毎経口投与が疾患進行か不耐容となるまで継続された。

結果：57 人の MCL 患者が対象。

年齢中央値 68 歳で、診断後期間中央値 3.9 年、前治療レジメン中央値 3（1-13）、直近の治療に対して不応性 35%、直近の化学療法に対して不応性 30%、リツキシマブ併用化学療法歴 95%、R-CHOP 治療歴 47%、リツキシマブ単剤療法歴 39%、シタラビン治療歴 35%、ボルテゾミブ治療歴 32%、自家移植の既往 25%。

主要評価項目の全奏効割合（1999 年の International Workshop Lymphoma Response Criteria による）は 35%（95%信頼区間 23-49%）、完全奏効割合 12%（95%信頼区間 5-24%）。

奏効までの期間中央値 1.9 ヶ月。

奏効期間中央値 16.3 ヶ月、無増悪生存期間中央値 8.8 ヶ月。

主なグレード 3-4 の有害事象は好中球減少（46%）、血小板減少（30%）、貧血（13%）。血栓塞栓症は 3 人にみられた。内訳は表在性血栓性静脈炎グレード 1 が 1 人、血栓症グレード 2 が 1 人、深部静脈血栓症グレード 3 が 1 人。

Second primary malignancy は 4 人に認められた。内訳は急性骨髄性白血病 (AML) 1 人、前立腺癌 1 人、皮膚扁平上皮癌 2 人。AML と前立腺癌はレナリドミド開始からそれぞれ 137、38 日後に診断されており、レナリドミドの因果関係がない可能性がある。

- 2) Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig TE. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3688-95.⁸
(米国 NCCN ガイドラインの引用文献 (lenalidomide 単剤療法の項 3 番目)、欧州 ESMO ガイドラインの引用文献 (文献番号 49))。

国際共同多施設単群非盲検第 II 相試験 (MCL-001 試験; NCT00737529)。米国における pivotal trial、ICH-GCP 下で実施 (データカットオフ日: 2012 年 7 月 2 日)。

対象: 再発・不応性 MCL。アントラサイクリン又はミトキサントロン、シクロホスファミド、リツキシマブによる治療歴があり、ボルテゾミブを含む治療後に再発・不応性・進行となった患者と規定。

方法: レナリドミド 25 mg、1 日 1 回、day 1-21、28 日毎経口投与が疾患進行か不耐容となるまで継続され、6 サイクル後又は治療終了時に効果判定が行われた。

結果: 134 人が登録された。

年齢中央値 67 歳で、前治療レジメン中央値 4、前治療に対して不応性 55%、自家移植または HyperCVAD 療法のような強力な化学療法の既往 29%、自家移植の既往 29%、前治療から 6 ヶ月未満 72%。

主要評価項目の全奏効割合 (中央判定。1999 年の International Workshop Lymphoma Response Criteria による) は 28% (95%信頼区間 20-36%) で、全奏効割合>15%以上という仮説に合致した。

完全奏効・不確定完全奏効割合 7.5% (95%信頼区間 4-13%)。

奏効までの期間中央値 2.2 ヶ月、奏効期間中央値 16.6 ヶ月 (95%信頼区間 7.7-26.7 ヶ月)、無増悪生存期間中央値 4.0 ヶ月 (95%信頼区間 3.6-5.6 ヶ月)、全生存期間中央値 19.0 ヶ月 (95%信頼区間 12.5-23.9 ヶ月)。

主なグレード 3, 4 の有害事象は好中球減少 (43%)、血小板減少 (28%)、貧血 (11%)、肺炎 (8%)、倦怠感 (7%)。血栓塞栓症は 10 人 (7%、うち 7 人がグレード 3-4) にみられ、そのうち 5 人がグレード 3-4 深部静脈血栓症、3 人が肺塞栓症。血栓塞栓症予防を行わなかった 35 人中 2 人 (6%) が血栓塞栓症を発症し、血栓塞栓症予防 (うち 81%がアスピリン) を行った 99 人中 8 人 (8%) が血栓塞栓症を発症した。

観察期間 13.4 ヶ月の時点で 6 件 (4.5%) の second primary malignancy (SPM) が報告されている。そのうち invasive SPM の内訳は骨髄異形成症候群 (MDS) 1 人 (自家移植の既往有り)、固形癌 (転移性結腸癌 1 人、頸部リンパ節転移を伴う皮膚扁平上皮癌 1 人) で、それぞれの発症はレナリドミド開始から 3.1 ヶ月、7.3 ヶ月、9.7 ヶ月であった。Non-invasive SPM の内訳は皮膚癌 (非黒色腫) 4 人。

- 3) Goy A, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Robertson MJ, Avivi I, Rowe JM, Herbrecht R, Van Hoof A, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig T. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001 (EMERGE) pivotal trial. *Br J Haematol.* 2015 Apr 28¹⁹

国際共同多施設単群非盲検第 II 相試験 (MCL-001 試験; NCT00737529)。米国における pivotal trial、ICH-GCP 下で実施 (データカットオフ日: 2013 年 3 月 20 日)。

対象: 再発・不応性 MCL。アントラサイクリン又はミトキサントロン、シクロホスファミド、リツキシマブによる治療歴があり、ボルテゾミブを含む治療後に再発・不応性・進行となった患者と規定。

方法: レナリドミド 25 mg、1 日 1 回、day 1-21、28 日毎経口投与が疾患進行か不耐容となるまで継続された。

結果: 134 人が登録された。

年齢中央値 67 歳で、前治療レジメン中央値 4、前治療に対して不応性 55%。

主要評価項目の全奏効割合（中央判定。1999年のInternational Workshop Lymphoma Response Criteriaによる）は28%。

完全奏効・不確定完全奏効割合8%。

奏効までの期間中央値2.3ヶ月、奏効期間中央値16.6ヶ月（95%信頼区間9.1-26.7ヶ月）、無増悪生存期間中央値4.0ヶ月（95%信頼区間3.6-6.9ヶ月）、全生存期間中央値20.9ヶ月（95%信頼区間13.7-24.4ヶ月）。

主なグレード3,4の有害事象は好中球減少（44%）及び血小板減少（28%）であった。

invasive second primary malignancy (SPM)が4人に報告されており、骨髓異形成症候群(MDS)1人、固形癌（転移を伴う扁平上皮癌1人、転移性結腸癌1人、肝転移を伴う膀胱癌1人）で、それぞれの発症（最良効果）はレナリドミド開始から3.1ヶ月（SD）、7.3ヶ月（PR）、9.7ヶ月（PR）、40.8ヶ月（CRu）であった。

- 4) Eve HE, Carey S, Richardson SJ, Heise CC, Mamidipudi V, Shi T, Radford JA, Auer RL, Bullard SH, Rule SA. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. Br J Haematol. 2012;159(2):154-63.¹³

多施設単群非盲検第II相試験。

対象：再発・不応性MCL。アントラサイクリンまたはミトキサントロン、シクロホスファミド、リツキシマブによる治療歴があり、ボルテゾミブを含む治療後に再発・不応性・進行となった患者と規定。

方法：レナリドミド25mg、1日1回、day 1-21、28日毎経口投与を6サイクル行い、奏効例では15mg、1日1回、day 1-21、28日毎経口投与による維持療法をリンパ腫の進行まで継続する。

結果：26人が登録された。

年齢中央値66歳で、前治療レジメン中央値3（2~7）、前治療に対して不応性23%、自家移植の既往23%。

主要評価項目の全奏効割合（1999年のInternational Workshop Lymphoma Response Criteriaによる）は33%、完全奏効割合7.7%。

奏効期間中央値22.2ヶ月（95%信頼区間0.0-53.6ヶ月）、無増悪生存期間中央値3.9ヶ月（95%信頼区間0.0-11.1ヶ月）。

11人で維持療法が行われた11人の無増悪生存期間中央値は14.6ヶ月（95%信頼区間7.3-21.9ヶ月）。

主なグレード3,4の有害事象は好中球減少（62%）、血小板減少（42%）、貧血（15%）、感染症（39%）、主なグレード4の有害事象は好中球減少（12%）、血小板減少（27%）。血栓塞栓症はグレード2の深部静脈血栓症が1人にみられた。SPMに関する記載はなし。

- 5) Habermann TM, Lossos IS, Justice G, Vose JM, Wiernik PH, McBride K, Wride K, Ervin-Haynes A, Takeshita K, Pietronigro D, Zeldis JB, Tuscano JM. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2009;145(3):344-9.⁶

（米国NCCNガイドラインの引用文献（文献番号なし、lenalidomide単剤療法の項1番目、英国BCSHガイドラインの引用文献（文献番号なし））

多施設単群非盲検第II相試験（NHL-002試験（ICH-GCP下で実施））のサブグループ解析。

対象：再発・不応性アグレッシブリンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、MCL、他のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫の病型）を対象として行われた第II相試験のサブグループ解析。

方法：レナリドミド25mg、1日1回、day 1-21、28日毎経口投与が52週を上限として疾患進行か不耐容となるまで継続された。

結果：15人のMCL患者が対象。

年齢中央値66歳で、診断後期間5.1年、前治療レジメン中央値4、直近の化学療法に対して不応性42%、アントラサイクリン治療歴93%、リツキシマブ治療歴87%、アルキル化薬治療歴100%、植物アルカロイド治療歴87%、リツキシマブ・アルキル化薬・植物アルカロイ

ド・アントラサイクリン全てによる治療歴 73%、ボルテゾミブ治療歴 33%、自家移植の既往 33%、前治療から 6 ヶ月未満 72%。

主要評価項目の全奏効割合（1999 年の International Workshop Lymphoma Response Criteria による）は 53%（95%信頼区間 20-36%）、完全奏効割合 20%。

奏効期間中央値 13.7 ヶ月、無増悪生存期間中央値 5.6 ヶ月。

主なグレード 4 有害事象は血小板減少（13%）、グレード 3 有害事象は好中球減少（40%）、白血球減少（27%）、血小板減少（20%）。血栓塞栓症としてはグレード 4 肺塞栓症が 1 人にみられた。SPM に関する記載はない。

●レナリドミド・リツキシマブ併用投与

6) Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, Samaniego F, McLaughlin P, Fanale M, Younes A, Cabanillas F, Fowler N, Newberry KJ, Sun L, Young KH, Champlin R, Kwak L, Feng L, Badillo M, Bejarano M, Hartig K, Chen W, Chen Y, Byrne C, Bell N, Zeldis J, Romaguera J. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):716-23.⁹
（米国 NCCN ガイドラインの引用文献（lenalidomide・rituximab 併用療法の項）、欧州 ESMO ガイドラインの引用文献（文献番号 50））。

単施設単群非盲検第 I/II 相試験（NCT00294632）。

対象：再発・不応性 MCL。1~4 ラインの前治療歴がある患者。

方法：レナリドミド 1 日 1 回、day 1-21、28 日毎経口投与とリツキシマブ 375 mg/m²、週 1 回、4 回投与（レナリドミド 1 サイクル目のみ）が併行して行われた。第 I 相パートでは一般的な 3+3 デザインでレナリドミドの投与量を 1 回あたり 10、15、20、25 mg と漸増し、最大耐用量（MTD）を決定し、第 II 相パートではレナリドミドを第 I 相パートで決定された MTD で投与した。両パートともレナリドミドをリンパ腫の進行、幹細胞移植、不耐容となるまで継続した。

結果：52 人が登録された。うち第 I 相パートには 14 人、第 II 相パート（第 I 相パートで MTD である 20 mg/日で治療された患者 6 人を含む）には 44 人が登録された。

第 I 相パートに登録された患者の年齢中央値は 72 歳で、前治療歴 2（中央値）であった。25 mg/日で治療された患者 1 人がグレード 4 の非好中球減少性感染症による死亡をきたしたため、20 mg/日が MTD と決定された。

第 II 相パートに登録された患者（44 人）の年齢中央値は 66 歳で、前治療歴 2（中央値）であった。このパートでの主なグレード 3・4 の血液毒性は好中球減少（29 人）、リンパ球減少（16 人）、白血球減少（13 人）、血小板減少（10 人）で、発熱性好中球減少症は 2 エピソードみられた。

血栓塞栓症はグレード 3 が 2 人、グレード 4 が 1 人にみられた。SPM に関する記載なし。

全奏効割合は 57%、完全奏効割合は 36%。奏効期間中央値 18.9 ヶ月（95%信頼区間 17.0 ヶ月～未到達）、無増悪生存期間中央値 11.1 ヶ月（95%信頼区間 8.3~24.9 ヶ月）、全生存期間中央値 24.3 ヶ月（19.8 ヶ月～未到達）。

●レナリドミド・デキサメタゾン併用投与

7) Zaja F, De Luca S, Vitolo U, Orsucci L, Levis A, Salvi F, Rusconi C, Ravelli E, Tucci A, Bottelli C, Balzarotti M, Brusamolino E, Bonfichi M, Pileri SA, Sabattini E, Volpetti S, Monagheddu C, Vacca A, Ria R, Fanin R. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers.

Haematologica. 2012;97(3):416-22.¹⁸

（欧州 ESMO ガイドラインの引用文献（文献番号 51））。

多施設単群非盲検第 II 相試験（NCT00786851）。

対象：再発・不応性 MCL。強力な治療の適応でないか、強力な治療後に再発した患者。

方法：レナリドミド 25 mg、1 日 1 回、day 1-21、28 日毎経口投与をデキサメタゾン 40 mg、day 1, 8, 15, 22、1 日 1 回、経口投与。寛解導入療法期（1-3 サイクル目）で安定（stable disease）以上の反応が得られた場合に地固め療法期（4-12 サイクル目）に移行。最大 12 サイク

ルまでリンパ腫の進行か不耐容となるまで継続。寛解導入療法あるいは地固め療法期に完全奏効となったら3サイクル追加して治療終了とする。

結果：33人が登録された。

年齢中央値68歳で、前治療レジメン中央値3(2~7)、前治療に対して不応性36%、自家移植の既往36%。

主要評価項目の治療終了時の全奏効割合(1999年のInternational Workshop Lymphoma Response Criteriaによる)は52%(95%信頼区間35-68%)、完全奏効割合24%(95%信頼区間13-41%)。

経過観察期間中央値16ヶ月の時点で、無増悪生存期間中央値12ヶ月(95%信頼区間5-19ヶ月)、全生存期間中央値20ヶ月(95%信頼区間12ヶ月-未到達)。

主なグレード3,4の有害事象は好中球減少(53%)、白血球減少(25%)、血小板減少(22%)、感染症(12%)、発熱性好中球減少(12%)。

低分子ヘパリンなどによる深部静脈血栓症予防が規定されていたが、有害事象として血栓症はみられなかった。SPMについての記載なし。

この他に、2014年の米国血液学会年次総会において、ヨーロッパでの国際共同治験として行われた、再発MCLに対するレナリドミド vs investigator's choice (chlorambucil, rituximab, cytarabine, fludarabineのいずれかの単剤療法)のランダム化第II相試験の結果が報告されている(論文として未発表)。学会発表によると、レナリドミド群に170人、investigator's choice群に84人が登録され、主要評価項目の無増悪生存期間において8.7ヶ月 vs 5.2ヶ月(HR 0.61, 95%信頼区間0.44-0.84), P=0.004)とレナリドミド群が優れていた。全奏効割合40%(68/170) vs 11%(9/84)、完全奏効割合5% vs 0%といずれもレナリドミド群が優れていた²⁰。

<日本における臨床試験等*>

1) MCLに対するレナリドミドに対する臨床試験の報告は文献上みられない。

※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) Chen Y, et al. Current regimens and novel agents for mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2014; 167:3-18²¹

Immunomodulatory agents and combinations としてレナリドミドおよびその併用療法の作用機序や、代表的な臨床試験の結果が紹介されている。

再発・難治性MCLに対するレナリドミド単剤療法の有効性を示す報告と^{6,7,8}、レナリドミド・リツキシマブ併用療法⁹、レナリドミド・デキサメタゾン併用療法¹⁸の有効性を示す報告が記載されており、未治療MCLに対してレナリドミド・リツキシマブ併用療法の臨床試験

(NCT01472562)が実施中である。安全性については、末梢神経障害を来すことは稀であるが、軽度~中等度の骨髄抑制をきたし、静脈血栓症を起こすことがあると記載されている⁸。

Rajguru S, et al. Emerging therapy for the treatment of mantle cell lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12:1311-1318.²²

再発・難治性MCL(Therapy for R/R Disease)の項にレナリドミド単剤療法として米国での pivotal trialの結果⁸、レナリドミド・リツキシマブ併用療法としてMD Anderson 癌センターでの第I/II相試験の結果⁹が記載されており、The Future of MCLの項ではレナリドミド・リツキシマブ併用療法を promising combination と記載されている。

Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol 2013; 88:1082-8²³

再発・難治性MCLのマネジメント(Management of relapse/refractory MCL)の項において、レナリドミドが有望な治療成績を示しており、EMERGE試験の結果を受けて、ボルテゾミブ治療後の再発MCLに対するレナリドミドの適応がFDAにより承認されたことが記載されている^{17,8}。また、レナリドミド・リツキシマブ併用療法の結果が紹介されている⁹。

Williams ME, et al. Transplantation for mantle cell lymphoma: is it the right thing to do? Hematology

新規分子標的療法：変化しつつある MCL に対する治療パラダイム

Immunomodulatory drugs

再発・難治性 MCL に対するレナリドミド単剤療法が FDA により承認されていること、作用機序として直接的な増殖抑制効果、腫瘍細胞-支持細胞間の相互作用の抑制、微小環境からのサイトカインループの抑制、免疫調整作用、抗血管新生作用など多様な作用機序が考えられていることが紹介され、EMERGE 試験の結果⁸、NHL-003 試験の結果⁷、レナリドミド・リツキシマブ併用療法の試験結果⁹が紹介されている。

維持療法（maintenance therapy）

現在、米国 Intergroup trial（ECOG 1411）として 60 歳以上の MCL に対してベンダムスチン・リツキシマブ併用療法による寛解導入療法に引き続き、リツキシマブ単独の維持療法とレナリドミド・リツキシマブ併用の維持療法との比較試験が行われている。

Dawar R et al. The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL). Best Pract Res Clin Haematol. 2012 Jun;25(2):185-90²⁵

MCL に対するレナリドミド治療についての総説。

作用機序に関する解説、レナリドミド単剤療法のこれまでの報告のまとめ、実施中のレナリドミド併用療法（+リツキシマブ、+デキサメタゾン、+ベンダムスチン・リツキシマブ）やレナリドミドによる維持療法についての臨床試験の紹介がなされている。

Desai M et al. Lenalidomide in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: overview and perspective. Ther Adv Hematol. 2014 Jun;5(3):91-101.²⁶

MCL に対するレナリドミド治療についての総説。

作用機序、レナリドミド単剤療法の結果、レナリドミド併用療法の結果、今後の展望に関してまとめられている。

(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) 代表的な血液学の教科書である Wintrobe's Hematology (2014 年発刊)には SECTION 4 Lymphoproliferative Disorders の NOVEL AGENTS の項において、レナリドミドが再発・難治性 MCL に対して全奏効割合 53%であり、国際共同第 II 相試験では MCL に対して全奏効割合 42%であったと記載されている。
- 2) Williams Hematology 8th edition (2010 年発刊)には PART XI: Malignant Lymphoid Diseases の Therapy for recurrent and refractory disease の項でレナリドミドが再発・難治性 MCL に対して全奏効割合 53%、完全奏効割合 13%であったと記載されている。
- 3) Hematology: Basic principles and practice 6th edition (2012 年発刊)には Part VII Hematologic Malignancies の Chapter 80 Mantle Cell Lymphoma の Therapy for recurrent and refractory disease の項でレナリドミドが再発・難治性 MCL に対して全奏効割合 53%、完全奏効割合 13%であったことその他、第 II 相試験でレナリドミド・リツキシマブ併用療法が再発・難治性 MCL に対して全奏効割合 56.5%、完全奏効割合 34.8%、部分奏効割合 21.7%、奏効期間中央値 18.9 ヶ月、PFS 中央値 12.4 ヶ月、全生存期間中央値 24.3 ヶ月であり、レナリドミド・リツキシマブ併用療法が再発・難治性 MCL に対して忍容性が良好で優れた効果を示したと記載されている。
- 4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology 10th edition (2014 年発刊)には Chapter 103 Non-Hodgkin's Lymphoma の Mantle Cell Lymphoma の Treatment の項でレナリドミドが再発 MCL に対して奏効割合 (RR) 26% (完全奏効割合 7%)、奏効

期間中央値 17 ヶ月であったと記載されている。

- 5) Goldman Cecil Medicine 25th edition (2015 年発刊) には Chapter 185 Non-Hodgkin Lymphomas の Mantle Cell Lymphoma の項で、レナリドミドが MCL に対して非常に有効で、標準療法の 1 つとなる可能性があるとして記載されている。
- 6) Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition (2015 年発刊) に MCL に対するレナリドミドの記載はない。

<日本における教科書等>

- 1) 代表的な血液学の教科書である三輪血液病学、リンパ腫治療の教科書として広く用いられている悪性リンパ腫治療マニュアル(南江堂)には MCL に対するレナリドミドの記載はない。これらの発刊の後に MCL に対するレナリドミドの臨床試験の結果が公表されている。新臨床腫瘍学 (第 4 版) では、MCL に対するレナリドミドの記載はない。

(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) 上記のとおり、欧米の診療ガイドラインでは再発・難治性 MCL に対するレナリドミドについての推奨の記載がある。
- 2) 米国の NCCN ガイドラインではレナリドミドはセカンドライン治療の一つとして併記されている⁵。
- 3) 欧州においては、ESMO ガイドライン¹⁶、英国 BCSH ガイドライン¹⁵において再発・難治性 MCL に対する治療選択肢の一つとして掲載されている。
- 4) NCI-PDQ²⁷ では Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment-for health professionals の Treatment for Aggressive, Recurrent Adult NHL の項で、再発・難治性 MCL に対するレナリドミド療法の有効性が掲載された論文¹⁰が引用されている。
- 5) ASCO ガイドラインでは MCL に対するレナリドミドの記載はない。

<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 2013 年版では²⁸、MCL に対するレナリドミドについての記載はない。

(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) 本邦での臨床使用実態に関して、文献や学会報告等を検索したが、実際に日本人 MCL 患者に投与した際の有効性及び安全性に関する情報が確認できなかった(公表文献等から裏付けられなかった)。

(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>

- 1) 要望効能・効果：『再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫』
 - 米国では、ボルテゾミブを含む 2 種類の前治療後に再発・再燃した患者を対象に実施された海外第 II 相試験 (MCL-001 試験) の成績に基づき、「2 レジメンの前治療 (そのうち 1 つはボルテゾミブを含む) の後に再発又は進行がみられたマントル細胞リンパ腫」の効能・効果にて承認されている。
 - 本邦では、ベルケイド (一般名: ボルテゾミブ) が「マントル細胞リンパ腫」を効能・効果として、2015 年 6 月に承認を取得した。また、トレアキシチン (一般名: ベンダムスチン塩酸塩)、フルダラ (一般名: フルダラビンリン酸エステル)、ロイスタチン (一般名: クラドリピン)、ゼヴァリンイットリウム (⁹⁰Y) (一般名: イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)) などの薬剤が再発又は難治性マントル細胞リンパ腫に対する治療薬として承認されている。

- 海外臨床試験の対象患者及び国内で承認されている同種同効薬等の効能・効果を参考とし、要望効能・効果を「再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫」と設定することは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量（レナリドミド 25 mg を 1 日 1 回 21 日間投与（1 サイクル 28 日））は、米国で MCL に対して承認されている用法・用量であり、単剤治療としては妥当である。一方、リツキシマブとの併用では、米国で行われた再発 MCL を対象としたレナリドミド・リツキシマブ併用療法の第 I/II 相試験においてレナリドミドの最大耐容量は 20 mg であったため、レナリドミドの 1 日量は 20 mg とするのが妥当である。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 米国では、本医薬品の MCL に対する適応が承認されているが、ボルテゾミブを含む 2 種類の前治療後に再発・再燃した患者が対象である。本医薬品が本邦でも MCL に対する適応が承認された場合、同様に複数の前治療後に再発・再燃した患者に対して、ラストラインの治療選択肢として位置づけられることになると考えられる。
- 2) 海外では MCL に対する初回化学療法後の維持療法としてのレナリドミドの有効性及び安全性を確認するランダム化比較試験が行われている（欧州第 III 相試験 NCT01865110、米国第 II 相試験 NCT01415752）。それらの結果によっては、今後 MCL に対する初回治療後の維持療法としての期待が高まる可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

今般、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に寄せられた要望を受け、本邦における本剤の早期の開発及び承認申請の可能性を検討した結果、臨床試験による開発は困難と判断し、現在得られている海外臨床試験成績に基づく公知申請を希望する。

5. 備考

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

1. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2013; 369:507-16
2. Morschhauser F, Bouabdallah K, Stilgenbauer S, et al. Clinical Activity of Abemaciclib (LY2835219), a Cell Cycle Inhibitor Selective for CDK4 and CDK6, in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood 2014; 124:abstract 3067
3. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase 1 study of the PI3Kδ inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). Blood 2014; 123(22): 3398-405
4. Celgene Corporation Revlimid 米国添付文書
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2. 2015.
6. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2009; 145:344-9
7. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2011, 22:1622-7
8. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 2013; 31:3688-95
9. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for

- patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:716-23
10. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4952-7
 11. Reeder CB, Witzig TE, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003). *J Clin Oncol* 2009; 27:Abstract 8569
 12. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Phase II Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Single-Agent Lenalidomide in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up Analysis of the NHL-003 Study. *Blood* 2012; 120:Abstract 2738
 13. Eve HE, Carey S, Richardson SJ, et al. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. *Br J Haematol* 2012; 159:154-63
 14. Wang L, Fayad L, Hagemester FB, et al. A Phase I/II Study of Lenalidomide in Combination with Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2009; 114:Abstract 2719
 15. McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159:405-26
 16. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii83-92
 17. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013; 24:2892-7
 18. Zaja F, De Luca S, Vitolo U, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers. *Haematologica* 2012; 97:416-22
 19. Goy A, Kalayoglu Besisik S, Drach J, et al. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001 (EMERGE) pivotal trial. *Br J Haematol*. 2015 Apr 28
 20. Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Phase II Randomized, Multicenter Study of Lenalidomide Vs Best Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL-002 (SPRINT) Study. *Blood* 2014; 124:abstract 626
 21. Chen Y, Wang M, Romaguera J. Current regimens and novel agents for mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 167:3-18
 22. Rajguru S, Kahl BS. Emerging therapy for the treatment of mantle cell lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12:1311-8; quiz 1318
 23. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* 2013; 88:1083-8
 24. Williams ME. Transplantation for mantle cell lymphoma: is it the right thing to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 568-74
 25. Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F. The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25:185-90
 26. Desai M, Newberry K, Ou Z, et al. Lenalidomide in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: overview and perspective. *Ther Adv Hematol* 2014; 5:91-101
 27. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment—for health professionals (PDQ®)
 28. 日本血液学会編「造血器腫瘍診療ガイドライン」2013年版, 金原出版株式会社