

(別添様式)

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	シンバイオ製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-②-4
	成分名 (一般名)	ベンダムスチン塩酸塩
	販売名	トレアキシシン点滴静注用 100mg
	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。)	未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	28 日間を 1 サイクルとし、1 日目及び 2 日目にベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m ² (体表面積) を、1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² を点滴静注し、最大 6 サイクル繰り返し投与する。
	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)

<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><u>低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 約 15,000 人</u> <u>マントル細胞リンパ腫 約 1,500 人</u> <推定方法> 厚生労働省の患者調査(2011年)及び Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists の報告(2000年)に基づき、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者数は 約 15,000 人、マントル細胞リンパ腫の患者数は約 1,500 人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input 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 type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) 承認申請準備中 </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 (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>) </p>
<p>「医療上の必要性に係る基</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫はリツキシマブ併用化学療法による導入療法と維持療法により、予後は改善されているものの治癒を得ることは困難であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えた。 </p>

<p>準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ク シ 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>海外において、ベンダムスチン+リツキシマブ（以下、BR）併用による複数の第3相臨床試験が行われ、国内においても同様に第2相臨床試験が終了し、その有用性が示されていること、また、欧米の診療ガイドラインにおいて、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫に対する初回治療の選択肢として、本剤の単独又はリツキシマブとの併用療法が推奨されており、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判断した。</p>
<p>備 考</p>	

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><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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）		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量	
	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）																												
	効能・効果																												
	用法・用量																												
	備考																												
英国	販売名（企業名）																												
	効能・効果																												
	用法・用量																												
	備考																												
独国	販売名（企業名）																												
	効能・効果																												
	用法・用量																												

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔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	
		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	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 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	
		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	
		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	
		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	
	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>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等[※]>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

ドイツで実施された未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした第 3 相試験（StiL NHL 1-2003 試験）において、BR 併用療法とリツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾン併用（以下、R-CHOP 併用）療法の比較が行われた。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）中央値は、R-CHOP 群と比較し、BR 群において有意な延長を示し、初回治療における BR 療法の高い有用性が示されたことから、本要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

国内外の臨床試験において、28 日間を 1 サイクルとし、1 日目及び 2 日目にベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 （体表面積）、1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 を点滴静注し、最大 6 サイクル繰り返し投与された。主な毒性として骨髄抑制がみられるものの臨床的に管理可能であり、欧米人と日本人の間に安全性、有効性のプロファイルに相違は見られないことから、国内においても本治療法の有用性は期待できると考える。

<臨床的位置づけについて>

BR 療法は、以下に示す理由から低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者の初回治療における治療選択肢の一つとなりえると考えられる。

1. 標準的治療と位置付けられる R-CHOP 療法と比較し、高い CR 率や PFS の延長をもたらすことが示されている。
2. R-CHOP 療法では、しばしば骨髄抑制、脱毛症、末梢性ニューロパチー、心機能障害等の副作用によって、患者の QOL が損なわれることがある。BR 療法は、これらの副作用発現頻度が比較的 low 忍容性が良好である。
3. 高齢や合併症などの医学的理由により R-CHOP 療法が適応されない、リスク

を有する患者に対しても BR 療法は適応可能であり、初回治療として幅広い患者層においてベネフィットが得られる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内外において第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験が既に行われており、追加すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧