

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

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	
	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
要望内容	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 type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	再発または難治性の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。)	1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
	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	約 600 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、2008年の悪性リンパ腫(ICD-10:C81-85 C96)の罹患数は22,055人と推定されている。このうちマントル細胞リンパ

象患者数、推定方法についても記載する。)	腫は約3%と推定され、罹患数は約600人と推測される。 (http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)
「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。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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) <p>マンテル細胞リンパ腫 (MCL) は CD5 陽性、CCND1 陽性、t(11;14)(q13;q32)転座を特徴とするリンパ腫である。</p> <p>発症年齢の中央値が60歳代と高齢で、およそ90%の患者が診断時から進行病期(Ⅲ/Ⅳ期)である。</p> <p>現状では治癒を期待できる治療法は未だ確立していない。初回治療として、R-CHOP療法、シタラビン大量療法や自家造血幹細胞移植などを含む強力な化学療法が選択されるが、これらによりいったん奏効が得られる場合が多いが、その後、再発をきたす患者が大半である。再発に対してサルベージ化学療法が行われるが、その奏効割合、奏効期間も限定的で、やがて死に至る可能性が高い難治性のリンパ腫である。</p> <p>MCLの予後予測モデルとして、Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI)が用いられている。MIPIは全生存期間の予後予測モデルで、年齢、身体活動度、血清LDH、白血球数が予後因子となっている。最近、北欧から報告されたpopulation-based studyではMIPI低リスク、中等リスク、高リスクの患者がそれぞれ全体の12%、23%、44%を占め、3年全生存割合はそれぞれ83.8%、78.6%、40.4%であった¹。European MCL Networkの前向き試験に登録した患者での検討では、MIPI低リスク、中等リスク、高リスクの患者がそれぞれ全体の33%、32%、35%で、5年全生存割合はそれぞれ83%、63%、34%であった²。MCLの30-50%程度を占めるMIPI高リスクの患者では生存期間中央値が3年未満と悪性リンパ腫の中でも予後が厳しい病型である。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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</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>レナリドミドは、米国においてボルテゾミブを含む2種類の前治療後に再発・再燃を来した MCL が適応症として承認されており、NCCN ガイドラインでも標準的なセカンドライン治療の一つとして位置づけられている。また、欧州各国では適応症として承認はされていないものの、各国のガイドラインにおいてセカンドライン治療の一つとして掲載されている。</p> <p>MCL の治療体系は本邦において欧米諸国と大きく異なることはない。またレナリドミドは本邦でも再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群を対象として承認され、広く臨床応用されている薬剤である。このため、本邦においても諸外国と同様に本薬の再発・難治性 MCL に対する有用性が期待できると考えられる。催奇形性に対する懸念が知られているが、RevMate (レブラミド適正管理手順) が定められており、胎児への曝露を回避するための手順が確立している。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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												
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="406 1639 1386 1684">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1684 507 1966">米国</td> <td data-bbox="507 1684 762 1729">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1684 1386 1729">Revlimid (Celgene Corporation)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1729 762 1966">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1729 1386 1966">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) 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を適応とする。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1966 762 2011">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1966 1386 2011">推奨開始用量は 1 日 1 回 25mg を、28 日サイ</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) 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を適応とする。		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) 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を適応とする。											
	用法・用量	推奨開始用量は 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		
	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		
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
用法・用量				
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。)	<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を下線）		
米国	ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 5.2014. Mantle Cell Lymphoma. ³		
	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 • FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab) • ibrutinib • <u>lenalidomide</u> ± rituximab • PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) 		

		<ul style="list-style-type: none"> • PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide) • 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 ⁴ . Witzig TE et al. Ann Oncol 2011; 22:1622 ⁵ Goy A et al. Blood 2012; 120:Abstract 905 Wang M et al. Lancet Oncol 2012; 13:716 ⁶
	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 ⁷
	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 ⁴ . A second larger study included 57 MCL patients, with an ORR of 42% (CR rate of 21%) ⁵ . The major toxicity with this drug is haematological with just over 50% patients requiring dose reductions in the study reported by Habermann et al ⁴ . 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
	ガイドラインの根拠論文	Habermann TM et al. Br J Haematol 2009; 145:344 ⁴ Witzig Ann Oncol 2011; 22:1622 ⁵
	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. ⁸
	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: Temsirolimus, 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, temsirolimus, <u>lenalidomide</u>) 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 ⁹ Goy A et al. J Clin Oncol 2013; 31:3688 ¹⁰ Wang M et al. Lancet Oncol 2012; 13:716 ⁶ Zaja F et al. Haematologica 2012; 97:416 ¹¹
	備考	
	仏国	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	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 12 月 18 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 23 件について文献精査し、前向き臨床試験として下記の 6 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):1622-7.⁵

(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):2892-7.⁹

(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):3688-95.¹⁰

(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。

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 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 サイクル後また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) 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):154-63.¹²

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 25 mg、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 15 mg、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。

4) 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):344-9.⁴

(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 25 mg、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%、植物アルカロイド使治療歴 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

5) 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.

(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20mg/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。25mg/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、20mg/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

6) 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.

(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25mg、1日1回、day1-21、28日毎経口投与をデキサメタゾン40mg、day1, 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塞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¹³。

<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; 167:3-18¹⁴

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^{4,5,10}、レナリドミド・リツキシマブ併用療法⁶、レナリドミド・デキサメタゾン併用療法¹¹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¹⁰。

Rajguru S, et al. Emerging therapy for the treatment of mantle cell

lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12:1311-1318.¹⁵

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¹⁰、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⁶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; 88:1082-8¹⁶

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^{9,10}。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⁶。

Williams ME, et al. Transplantation for mantle cell lymphoma: is it the right thing to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013:568-574¹⁷

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¹⁰、NHL-003 試験の結果⁵、レナリドミド・リツキシマブ併用療法の試験結果⁶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):185-90¹⁸

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):91-101.¹⁹

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。

<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。

（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¹⁾。
- 3) 欧州においては、ESMO ガイドライン⁸⁾、英国 BCSH ガイドライン⁷⁾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。

<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²⁰、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) 米国での現時点での MCL に対する承認はボルテゾミブを含む 2 種類の前治療後に再発・再燃を来した患者が対象である。これは、米国での pivotal trial の患者組み入れ基準を反映している¹⁰。しかし、本邦においてはボルテゾミブが MCL に対して 2014 年 12 月時点で未承認である。また、再発・難治性 MCL を効果・効能とする抗腫瘍薬として、トレアキシシン(ベンダムスチン)、フルダラ(フルダラビン)、ロイスタチン(クラドリビン)、ゼヴァリン(90Y 標識イブリツモマブ・チウキセタン)などがあるが、これらの薬剤の効能・効果においても前治療の内容の限定条件は設けられていない。よって前治療歴の数、種類に関わらず再発・難治性 MCL を要望の効能・効果とすることは妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 要望用法・用量 (レナリドミド 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。) 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⁶、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(2014 年 12 月現在、本邦ではボルテゾミブの MCL に対する適応承認は得られていない)を含む 2 種類の前治療後に再発・再燃を来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・再燃を来した患者に対して、通院治療として実施可能な二次治療の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意義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

1) これまでの海外での臨床試験の結果から、レナリドミドが再発・難治性 MCL に対して一定の有効性を示すことが確認されている^{10,13}。

レナリドミドは、本邦でも再発又は難治性の多発性骨髄腫、5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群を対象として承認され、広く臨床応用されている薬剤である。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象としたレナリドミドの用法・用量(1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す)は、今回の再発・難治性 MCL に対する要望用法・用量とも同一である。よって、日本人患者におけるこの用法・用量でのレナリドミドの安全性は少なくとも多発性骨髄腫患者において確立しているといえる。これまでの再発・難治性 MCL の患者に対するレナリドミドの臨床試験の報告では、有害事象のプロファイルは、多発性骨髄腫の患者におけるそれと比較して目立った相違はない。

本邦では、悪性リンパ腫の患者を対象としたレナリドミドの臨床試験として、濾胞性リンパ腫未治療例を対象としたレナリドミド・リツキシマブ併用療法とリツキシマブ併用化学療法の無作為化対照比較試験(NCT01650701)、インドレント B 細胞リンパ腫再発例を対象としたレナリドミド・リツキシマブ併用療法とプラセボ・リツキシマブ併用療法の無作為化対照比較試験(NCT01938001)が国際共同治験として行われている。これらの試験でのレナリドミドの用量は 1 日 1 回 20 mg である。これまでのところ日本人の再発・難治性 MCL 患者を対象とした薬事承認を目的とした臨床試験は行われていない。前述のように、MCL は稀少疾患であり、本邦における患者数は約 600 人と極めて少ない。よって本邦独自で MCL 患者を対象としてレナリドミドの有効性を検討する通常の規模の第 II 相試験を実施することは困難である。よって、少数例(10 例前後)の MCL を対象とした第 II 相試験で米国もしくは欧州ですすでに行われた pivotal study と同様の用法・用量での有効性と安全性を確認することが望ましい。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et al: Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 124:1288-95, 2014
2. Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al: Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 32:1338-46, 2014
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 5.2014. 2014
4. 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* 145:344-9, 2009
5. 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* 22:1622-7, 2011
6. 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* 13:716-23, 2012
7. McKay P, Leach M, Jackson R, et al: Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 159:405-26, 2012
8. 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* 25 Suppl 3:iii83-92, 2014
9. 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* 24:2892-7, 2013
10. 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* 31:3688-95, 2013
11. 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* 97:416-22, 2012
12. 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* 159:154-63, 2012

13. 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* 124:abstract 626, 2014
14. Chen Y, Wang M, Romaguera J: Current regimens and novel agents for mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 167:3-18, 2014
15. Rajguru S, Kahl BS: Emerging therapy for the treatment of mantle cell lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 12:1311-8; quiz 1318, 2014
16. Vose JM: Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* 88:1082-8, 2013
17. Williams ME: Transplantation for mantle cell lymphoma: is it the right thing to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:568-74, 2013
18. Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F: The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL). *Best Pract Res Clin Haematol* 25:185-90, 2012
19. Desai M, Newberry K, Ou Z, et al: Lenalidomide in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: overview and perspective. *Ther Adv Hematol* 5:91-101, 2014
20. in 日本血液学会編 (ed): 「造血器腫瘍 診療ガイドライン」2013年版, 金原出版株式会社, 2013