

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	シンバイオ製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	ベンダムスチン塩酸塩
	販売名	トレアキシ点滴静注用 100mg
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 checked="" 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。)	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
	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)
	希少疾病用医薬品の該当性 (推定対	<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)によると、非ホジキンリンパ腫の総患者数

<p>象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>は約 54,000 人であり、Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists¹⁾ の報告によると、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が非ホジキンリンパ腫全体の各々 28%、2.7% を占めることから、患者数は各々 15,000 人、1,500 人程度と推定され、両病型を合わせた対象患者数は 5 万人未満と限定される。</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"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)</p>
<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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <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)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</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>低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者の生存期間中央値は 7~10 年と比較的経過は長いものの、再発・再燃を繰り返しつつ寛解期間は徐々に短縮し組織学的進展を生じて、やがては死に至ることが知られている²⁾。また、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、一般に診断確定時には Ann Arbor 分類³⁾ による臨床病期 III 又は IV 期の進行期であることが多い。</p> <p>マントル細胞リンパ腫は、化学療法での生存期間中央値が 5~7 年^{4,5)} と、他の低悪性度に分類される組織型よりも予後不良であり、従来の化学療法では治癒が期待できない難治性リンパ腫の代表的病型である。約 9 割の症例が初発時に病期 III/IV の進行期で、表在リンパ節腫大以外に 70% 程度の症例は節外病変を有し、骨髄浸潤は半数以上、脾腫は 30% 以上、消化管浸潤は 20~30% に認められる⁶⁾。</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>ドイツで実施された第 3 相試験 (StiL NHL 1-2003 試験) において、ベンダムスチンとリツキシマブ併用 (BR) 療法 (274 例) とリツキシマブと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</p>

ン併用 (R-CHOP) 療法 (275 例) 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、追跡期間中央値 45 ヶ月で、R-CHOP 群と比較し、BR 群で有意な延長を示し、低悪性度 NHL 及び MCL 患者の初回治療における BR 療法の R-CHOP 療法に対する優越性が示された。また、副次的評価項目である CR 率についても、BR 群の R-CHOP 群に対する優越性が示された。BR 群の忍容性は良好であり、R-CHOP 群と比較して骨髄抑制、脱毛症、末梢性感覚ニューロパチー、口内炎、及び細菌感染の発現頻度が低かった。軽度から中等度の発疹、過敏症及び疲労の割合は BR 群でやや高かったものの、これらは臨床的に管理可能なものであった。

以上の結果は低悪性度 NHL 及び MCL 患者に対する初回治療として、BR 療法の利用を支持するものであった⁷⁾。

これらのことを受けて、豪国において 2014 年に、以下の適応症について薬事承認されている。

「未治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫 (リツキシマブ併用療法)」

「自家造血幹細胞移植が適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫 (リツキシマブ併用療法)」

米国の診療ガイドラインである「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2014」において以下の二つの病型について記述されている。「濾胞性リンパ腫」の初回治療並びに二次治療の治療選択肢として BR 療法又は本薬単剤による治療が推奨されている。また、「マントル細胞リンパ腫」の less aggressive な初回療法の選択肢として BR 療法、二次治療の治療選択肢として BR 療法又は本薬単剤による治療が推奨されている⁸⁾。

欧州における診療ガイドライン「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)」において、「濾胞性リンパ腫」ならびに「マントル細胞リンパ腫」の初回治療選択肢として BR 療法が推奨されている⁹⁻¹⁰⁾。

英国における診療ガイドライン「Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma」において、「高齢患者または大量化学療法が適応されないマントル細胞リンパ腫」の初回治療選択肢として BR 療法が推奨されている¹¹⁾。

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

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。)	<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 checked="" 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に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認はない
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認はない
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認はない
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認はない
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認はない
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)	Ribomustin (Janssen-Cilag Pty Ltd)	
	効能・効果	① 未治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫 (リツキシマブとの併用療法) ② 自家造血幹細胞移植が適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫 (リツキシマブとの併用療法)	
	用法・用量	① 4 週間を 1 サイクルとし、1 日目及び 2 日目に 90 mg/m ² を静脈内投与する。	

		4週間を1サイクルとし、1日目及び2日目に90 mg/m ² を静脈内投与する。	
	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、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 ガイドライン Ver2. 2014
		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"> ・濾胞性リンパ腫 (grade 1-2) ・マントル細胞リンパ腫
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	4週間を1サイクルとし、リツキシマブとの併用において、ベンダムスチンを1日目及び2日目に90 mg/m ² を静脈内投与する。
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203-1210⁷⁾.
		備考	
	英国	ガイドライン名	Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高齢患者または大量化学療法が適応にならないマントル細胞リンパ腫
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	4週間を1サイクルとし、リツキシマブとの併用において、ベンダムスチンを1日目及び2日目に90 mg/m ² を静脈内投与する。
		ガイドラインの根拠論文	McKay P et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012;159(4):405-26 ¹¹⁾ .
		備考	
	独国	ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> ・「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)」 ・「Newly diagnosed and relapsed mantle cell

			lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)』
		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"> ・濾胞性リンパ腫 ・マントル細胞リンパ腫
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	4週間を1サイクルとし、リツキシマブとの併用において、ベンダムスチンを1日目及び2日目に90 mg/m ² を静脈内投与する。
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Dreyling M, et. al. Ann Oncol 2014 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92⁹⁾. ・ Dreyling M, et. al. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii76-82¹⁰⁾.
		備考	
	仏国	ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> ・「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)」 ・「Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)」
		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"> ・濾胞性リンパ腫 ・マントル細胞リンパ腫
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	4週間を1サイクルとし、リツキシマブとの併用において、ベンダムスチンを1日目及び2日目に90 mg/m ² を静脈内投与する。
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Dreyling M, et. al. Ann Oncol 2014 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92⁹⁾. ・ Dreyling M, et. al. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii76-82¹⁰⁾.
		備考	
	加国	ガイドライン名	記載なし
		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	記載なし
		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>

検索方法

1) 文献の検索方法

PubMedにて bendamustine を key word として検索した。1980年から2014年12月までに577論文が検索された。さらに bendamustine と indolent または low grade lymphoma、follicular lymphoma、mantle cell lymphoma で検索したところ206論文が検索された。さらに臨床試験に限定したところ30論文が検索された。その中で未治療例に対する bendamustine 単剤または rituximab あるいは他剤との併用に関する論文で、無作為化比較試験は下記の3報であった。

1) 未治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する
ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法 (BR 療法)

1: Flinn IW, et al. (参考文献 12)

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in
first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study.

Blood. 2014;123(19):2944-52.

第Ⅲ相比較試験、進行期の低悪性度非ホジキンリンパ腫 (NHL) 及びマントル細胞リンパ腫 (MCL) 患者に対する初回治療として、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ (BR 療法) とリツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾン (R-CVP 療法) 又はリツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン (R-CHOP 療法) を比較した。年齢、性別、人種、体重及び体表面積 (BSA) について、BR 群と R-CHOP/R-CVP 群に差はみられなかった。平均年齢は BR 群 60.0 歳、R-CHOP/R-CVP 群 58.2 歳、男性の比率は BR 群 61%、R-CHOP/R-CVP 群 59%、平均 BSA は両治療群とも 2.0 m²であった。

447 例の低悪性度 B-NHL 患者又は MCL 患者を無作為に割付けた (BR 群 224 例、R-CHOP/R-CVP 群 223 例)。436 例 (98%) が 1 回以上の治験薬投与を受け、安全性解析対象集団とされた。有効性については 419 例 (94%) で評価可能であった。BR 群の 203 例 (92%) 及び R-CHOP/R-CVP 群の 196 例 (88%) が 6 サイクルの投与を完遂した。

有効性評価において、低悪性度 NHL 患者及び MCL 患者における完全寛解 (CR) 率は、BR 群で 31% (67/213 例)、R-CHOP/R-CVP 群で 25% (52/206 例) と R-CHOP/R-CVP 療法に対する BR 療法の非劣性が確認された (p=0.0225)。また、奏効率 (ORR) は BR 群で 97% (206/213 例)、R-CHOP/R-CVP 群で 91% (187/206 例) と両治療群とも高かった。これらの結果により、NHL1-2003 試験の結果の再現性が確認され、低悪性度 NHL 患者及び MCL 患者に対する初回治療として、BR 療法は R-CHOP 及び R-CVP 療法の妥当な代替治療であることが示された。

安全性においては、BR 群と R-CHOP/R-CVP 群では有害事象の発現に相違がみられ、BR 群では血小板減少症、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、薬物過敏症、食欲減退、発疹、注射に関連する事象及びそう痒症の発現頻度が R-CHOP/R-CVP 群より高かった。一方、R-CHOP/R-CVP 群では好中球減少症、発熱性好中球減少症、便秘、粘膜炎症、錯感覚、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、筋骨格系の有害事象及び脱毛症の発現頻度が BR 群より高かった。重度の非血液毒性は両治療群とも発現頻度が低かった。

以上の結果は、有効性、安全性の両面から低悪性度 NHL 患者及び MCL 患者に対する初回治療として、BR 療法の利用を支持するものであった。

2: Rummel MJ, et al. (参考文献 7)

Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line

treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.

Lancet. 2013;381(9873):1203-10.

第 III 相比較試験（医師主導試験）、進行期の低悪性度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に初回治療としてベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ（BR 療法）とシクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（CHOP）+リツキシマブ（R-CHOP 療法）の二つの治療法を比較した。ドイツの 81 施設で実施され、計 549 例を組入れ、BR 群（274 例）又は R-CHOP 群（275 例）に無作為割付けし、519 例（95%）が 1 回以上の治験薬投与を受けた。BR 群及び R-CHOP 群の患者背景に差はなく、年齢；平均 62.1 歳及び 61.9 歳、性別；男性 52%及び 55%、体重；平均 76.3 kg 及び 77.3 kg 及び体表面積（BSA）；両群とも平均 1.9 m²であった。主要評価項目である

無増悪生存期間（PFS）において、PFS 中央値は BR 群 61 ヶ月に対し、R-CHOP 群では 31 ヶ月と、BR 群の R-CHOP 群に対する優越性が示された（ハザード比=0.607、 $p<0.0001$ ）。副次的評価項目である完全寛解（CR）率についても、BR 群の R-CHOP 群に対する優越性が示された。また、BR 群の忍容性は良好であり、R-CHOP 群と比較して骨髄抑制、脱毛症、末梢性感覚ニューロパチー、口内炎、及び細菌感染の発現頻度が低かった。軽度から中等度の発疹、過敏症及び疲労の割合は BR 群でやや高かったものの、これらは臨床的に管理可能なものであった。

また、治験終了 7 年後の追跡調査において、次治療開始期間（TTNT）ならびに全生存期間（OS）について報告され、CHOP-R 群では TTNT 中央値が 42.3 ヶ月に対して、BR 群では未だに中央値に達しておらず次治療開始期間を有意に延長した。OS については、両群に有意差は認められず、初回治療を受けた患者のうち疾患進行により二次治療に移行した症例は R-CHOP 群で 55%に対して、BR 群では 36%と少なく、また R-CHOP 群の再発例のうち 49%の症例は、二次治療として BR 療法を受けていた。（参考文献 13）

以上の結果から、低悪性度 NHL 及び MCL 患者に対する初回治療として、BR 療法の利用を支持するものであった。

2) 未治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対するベンダムスチン併用療法（BOP 療法）

Herold M, et al. （参考文献 14）

Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19).

J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132(2):105-12.

第Ⅲ相比較試験、BOP（ベンダムスチン、ビンクリスチン、プレドニゾン）群と COP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）群の比較試験、未治療、進行期の低悪性度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 164 例。BOP 群；ビンクリスチン 2 mg（第 1 日）、プレドニゾン 100 mg/m²（第 1～5 日）、ベンダムスチン 60 mg/m²（第 1～5 日）、COP 群；BOP 群のベンダムスチンをシクロホスファミド 400 mg/m²（第 1～5 日）に変更。完全奏効割合は、BOP 群で 22%、COP 群で 20%、5 年生存率は BOP 群で 61%、COP 群で 46%であった。安全性は、両群共に忍容しうるものであったが、脱毛及び白血球数減少は COP 群において重度の割合が高かった。

3) BR 併用療法の薬物動態試験に関する報告

海外における未治療例を対象とした薬物動態試験の報告が 1 報、国内における再発・難治例を対象とした第 I 相試験の 1 報が検索された。

Darwish M, et al. (参考文献 15)

An evaluation of the potential for drug-drug interactions between bendamustine and rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73(6):1119-27.

薬物動態試験、低悪性度 B 細胞性 NHL 及び MCL 患者を対象にベンダムスチンとリツキシマブ併用における薬物相互作用を評価した。PK 解析は、PPK 解析により行った。リツキシマブ併用時におけるベンダムスチンのクリアランス (CL) について、ベンダムスチン単独投与時の PPK モデルから推定された CL と比較したところ、両者に差は認められなかった。

また、リツキシマブ単独投与とベンダムスチン併用時におけるリツキシマブ血清中濃度について、点滴終了後 24 時間及び 7 日目の濃度を比較したが、両者に差は認められなかったことから、両薬剤の併用において相互に薬物動態に影響する可能性は低いと結論された。

Ogura M, et al. (参考文献 16)

Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2010;101(9):2054-8.

国内臨床第 1 相試験、再発又は難治性の中高悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象。年齢中央値は 65 歳。組み入れられた 9 例（90 mg/m²/日投与群：3 例、120 mg/m²/日投与群：6 例）において、用量制限毒性は認められず、最大耐量 (MTD) に達しなかった。主な有害事象は血液毒性であり、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少が全例に認められた。主な非血液毒性は、消化器毒性であり Grade 4 以上の非血液毒性は認められず、リツキシマブ 375

mg/m²併用において、本剤 120 mg/m²/日までの忍容性が確認された。また、薬物動態については、リツキシマブ併用によるベンダムスチンの薬物動態への影響は小さく、ベンダムスチン単剤投与時の薬物動態パラメーターと相違は認められないと結論された。

<海外における臨床試験等>

- 1) ドイツ ; (参考文献 7) Prospective Randomized Multicenter Study for Therapy Optimization (First Line) of Advanced Progressive Indolent Non-Hodgkin Lymphomas and Mantle Cell Lymphoma (Study NHL 1-2003)
- 2) 米国 ; (参考文献 12) An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study of Bendamustine Hydrochloride and Rituximab (BR) Compared With Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL) (Study C18083/3064/NL/MN) 【ICH-GCP 準拠】

<日本における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験の報告はない。
- 2) 単アーム試験

①再発又は難治性の中高悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした BR 併用による国内臨床第 I 相試験 (参考文献 16) 【ICH-GCP 準拠】

②未治療例の低悪性度 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を対象とした BR 併用による第 II 相臨床試験 (参考文献 17) 【ICH-GCP 準拠】

国内第 II 相臨床試験、2011 年 10 月より未治療例の低悪性度 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を対象に実施。海外の第三相試験で採択されている用法用量[ベンダムスチン 90 mg/m²/日を 2 日間 (Day 1 及び Day 2) 及びリツキシマブ 375 mg/m² (Day 1) を点滴静脈内投与、これを 1 サイクル (28 日間) とし、最大 6 サイクル繰り返す]について検討。抗腫瘍効果及び安全性の検討を行い、試験は既に完了しているが、試験成績については公表されていない。

※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) Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD. (参考文献 18)
Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview.

Leuk Lymphoma. 2014; 55(7):1471-78.

2) Gil L et al. (参考文献 19)

Bendamustine-based therapy as first-line treatment for non-Hodgkin lymphoma. Med Oncol. 2014; 31(5):944.

3) Brugger W et al. (参考文献 20)

Bendamustine in indolent non-Hodgkin's lymphoma: a practice guide for patient management. Oncologist. 2013; 18(8):954-64.

(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 1848 頁の Stage III and IV indolent lymphoma の項目のところに、初回治療で使用される薬剤としてベンダムスチンが記載されている。

<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にはベンダムスチンの記載はない。これは発刊の後にベンダムスチンが開発されたためである。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 2009 年 155 頁)には、低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する新規治療の記載に未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するベンダムスチン+リツキシマブ併用療法と R-CHOP 療法とを比較する試験が行なわれ、短期的には効果が同等で、毒性は BR 療法の方が軽度であると報告されているという記載がある。

(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) 米国の診療ガイドラインである「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology」の「Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2014」において、「濾胞性リンパ腫」の初回治療における治療選択肢として BR 療法が推奨されている。また、「マントル細胞リンパ腫」の Less aggressive な初回療法の選択肢として BR 療法が推奨されている⁸⁾。
- 2) 欧州における診療ガイドライン「ESMO Clinical Practice Guidelines (2014)」において、「濾胞性リンパ腫」並びに「マントル細胞リンパ腫」の初回治療選択肢として BR 療法が推奨されている⁹⁻¹⁰⁾。
- 3) 英国血液学標準化委員会 (British Committee for Standards in

Haematology (BCSH) の「Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma」において、「高齢患者または大量化学療法が適応にならないマンツル細胞リンパ腫」の初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている¹¹⁾。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本血液学会編造血器腫瘍診療ガイドラインの 177 ページに原発性マクログロブリン血症の初回治療として、ベンダムスチンが有効であるとの記載があるが、保険適応外ということが明記されていない²⁰⁾。

(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) 国内臨床第 1 相試験、再発又は難治性の中高悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象に実施された。年齢中央値は 65 歳。組み入れられた 9 例 (90 mg/m²/日投与群 : 3 例、120 mg/m²/日投与群 : 6 例) において、用量制限毒性は認められず、最大耐量 (MTD) に達しなかった。主な有害事象は血液毒性であり、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少が全例に認められた。主な非血液毒性は、消化器毒性であり Grade 4 以上の非血液毒性は認められず、リツキシマブ 375 mg/m²併用において、本剤 120 mg/m²/日までの忍容性が確認された。また、薬物動態についても検討され、リツキシマブ併用によるベンダムスチンの薬物動態への影響は小さく、ベンダムスチン単剤投与時の薬物動態パラメーターと相違は認められないと結論された。

2) 未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマンツル細胞リンパ腫を対象とした BR 併用による国内第 II 相臨床試験が終了しており、承認申請に向け、現在申請資料の準備段階にある旨、開発会社より報告を受けている。

3) 既に承認されている再発・難治例の適応に関する有用性については、国内においてデータの蓄積が充分にあること、安全性についても、既承認の用量の範囲内であることから、実地診療での使用を制限する必要はないと考える。

(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) 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ツル細胞リンパ腫

<要望用法・用量について>

1) 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/m² (体表面積) を点滴静注し、最大 6 サイクル繰り返し投与する。

【用法・用量の妥当性について】

リツキシマブは、CD20 陽性の B リンパ球を減少させることから、ベンダムスチンとの併用投与により、骨髄抑制が増強される可能性が考えられる。そこで、ベンダムスチンの用量を単剤使用時の 120 mg/m² から 90 mg/m² に減量し、リツキシマブの用量については、モノクローナル抗体療法の用量反応関係が確立していないため、用量調節を行わず通常用量を使用した。

最初の第 II 相試験では、再発・難治性の低悪性度 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を対象として、ベンダムスチン 90 mg/m² 1 日目及び 2 日目、リツキシマブ 375 mg/m² を 1 日目に投与、28 日毎に 4~6 サイクル繰り返し、安全性及び有効性が検討された。同一の用法用量で複数の第 II 相試験（合計組入れ数 117 例）の結果において、全奏効割合 90-92%、完全奏効割合 41-60%と、BR 併用療法は極めて高い抗腫瘍効果が示された。本併用療法の主な毒性は骨髄抑制であり、際立った毒性の増強は認められなかったことから、用法用量の設定は適切であると考えられる²²⁻²³⁾。

<臨床的位置づけについて>

1) 適応疾患は、治癒が困難な致死的な疾患である。現在、低悪性度 B-細胞性 NHL に対する初回治療として R-CHOP もしくは R-CVP 療法が広く使用されており、一定の抗腫瘍効果が得られるが、治癒を得ることは困難であり最終的には再発するため、より優れた初回治療法の開発が求められている。また MCL に対しては、実施可能であれば Hyper CVAD 療法などの R-CHOP 療法より治療強度の高い初回治療後に、自家造血幹細胞移植などが推奨されている（NCCN ガイドライン、参考文献 8）。しかし、MCL の半数以上の患者が高齢であり、これらの治療を受けることが困難であり、新たな初回治療法の開発が切望されている。

BR 療法は、以下に示す理由から低悪性度 B-NHL 及び MCL の初回治療における治療選択肢の一つとして、有用な治療法であると考えられる。

1. 標準的な治療と位置付けられる R-CHOP 療法などの治療法と比較し、高い CR 率や PFS の延長をもたらすことが示され、寛解期間の持続ならびに後治療の開始時期を遅らせることが可能である。また、全生存期間についても有意差は無いものの BR 治療群においてベネフィットが認められている⁷⁾。
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（ビンクリスチンによるもの）、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 忍容性が良好であり、初回治療としてのリスク・ベネフィットバランスが優れた治療法であること。

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おける BR 療法の有用性が高く評価されている。また、海外の診療ガイドラインにおいて治療選択肢として採択され、臨床的に有望であることが証明されていると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内において第Ⅱ相臨床試験が既に実施されており、現時点で追加すべき試験および調査はないと考える。

5. 備考

<その他>

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

- 1) [No authors listed] The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int.* 2000; 50(9):696-702.
- 2) Horning SJ, et al. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311(23): 1471-5.
- 3) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31(11):1860-1.
- 4) Herrmann A, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(4):511-8.
- 5) Martin P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol* 2008; 19(7):1327-30.
- 6) マントル細胞リンパ腫 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, 2013. (添付は日本血液学会 Web 版)
- 7) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-10.
- 8) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2. 2014
- 9) Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma

- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) *Annals of Oncology* 2014; 25 (Supplement 3): iii76–iii82.
- 10) Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) *Annals of Oncology* 2014; 25 (Supplement 3): iii83–iii92.
 - 11) McKay P, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012; 159(4):405-26.
 - 12) Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014; 123(19):2944-52.
 - 13) Rummel MJ et al. Bendamustine Plus Rituximab (B-R) Versus CHOP Plus Rituximab (CHOP-R) As First-Line Treatment in Patients with Indolent and Mantle Cell Lymphomas (MCL) – 7 Year Updated Results from the StiL NHL1 Study. *Blood*: 124 (21) December 6, 2014; Abstract #4407
 - 14) Herold M, et al. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132(2):105-12.
 - 15) Darwish M, et al. An evaluation of the potential for drug-drug interactions between bendamustine and rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73(6):1119-27.
 - 16) Ogura M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010; 101(9):2054-8.
 - 17) Ogura M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011; 102(9):1687-92 .
 - 18) Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD. Bendamustine: Role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(7):1471-78.
 - 19) Gil L, et al. Bendamustine-based therapy as first-line treatment for non-Hodgkin lymphoma. *Med Oncol.* 2014; 31(5):944.
 - 20) Brugger W, et al. Bendamustine in indolent non-Hodgkin's lymphoma: a

- practice guide for patient management. *Oncologist*. 2013; 18(8):954-64.
- 21) リンパ形質細胞性リンパ腫 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, 2013. (添付は日本血液学会 Web 版)
 - 22) Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15):3383-9.
 - 23) Robinson KS, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26(27):4473-9.