

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	4位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	シンバイオ製薬株式会社
	国内関連学会	日本リンパ網内学会 (選定理由) 同じ領域を専門とするため
	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 (要望する効能・効果について記載)	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	3週間を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120 mg/m ² (体表面積) を1日1回点滴静注する。
	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 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>19,440人</u> <推定方法> 本邦の非ホジキンリンパ腫の総患者数は、平成23年の厚生労働省の患者調査によると54,000人である。Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists ¹⁾ の報告によると、DLBCLは非ホジキンリンパ腫の約36%を占めることから、患者数は約19,440人と推定され5万人以下である。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果：再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫 用法・用量：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m ² (体表面積) を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	
「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、該当すると考えた根拠について記載する。)	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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) は、一般的に化学療法の感受性が高く、R-CHOPによる初回治療によって70%以上の症例が完全奏効 (CR) を示し、4年生存率は67%である。残りの1/3の症例は、再発もしくは初回治療不応例であり、寛解導入療法が不成功であった場合は、極め難治性であり治癒を得ることは困難である。これらの症例に対しては、救援化学療法により再寛解導入を行うことが一般的であるが、患者の過半数は65歳以上であり、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (HD-ASCT) の恩恵を受ける再発患者は限られる。高齢や合併症のためにHD-ASCTの適応とならない患者の標準的治療は確立していないことから、これらの患者に関して、より有効な救援化学療法ならびに地固め療法の開発が求められる ²⁻⁴⁾ 。	

	<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 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>以下の根拠より、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当する。</p> <p>ウ.の根拠</p> <p>ベンダムスチンは欧米等6カ国における承認状況としては、現在までにDLBCLを適応症とした薬事承認を有する国はない。しかし、国内外における臨床試験結果ならびにレトロスペクティブ調査結果が複数報告されており、医学的理由からR-CHOPの適応とならない未治療の患者ならびに複数の前治療歴を有する患者の治療に、リツキシマブとの併用(BR)療法が用いられている⁵⁻¹⁴⁾。また、後述のように診療ガイドラインに記載(NCCNガイドライン)があり³⁾、DLBCLの救援化学療法として推奨され保険償還されている。</p>
備考	

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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</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>[欧米等6か国での承認内容]</p>																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 1469 504 1518"></th> <th colspan="2" data-bbox="505 1469 1383 1518">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="405 1520 504 1711" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="505 1520 762 1570">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="764 1520 1383 1570">承認はない</td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1572 762 1621">効能・効果</td> <td data-bbox="764 1572 1383 1621"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1624 762 1673">用法・用量</td> <td data-bbox="764 1624 1383 1673"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1675 762 1711">備考</td> <td data-bbox="764 1675 1383 1711"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1713 504 1904" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="505 1713 762 1762">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="764 1713 1383 1762">承認はない</td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1765 762 1814">効能・効果</td> <td data-bbox="764 1765 1383 1814"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1816 762 1865">用法・用量</td> <td data-bbox="764 1816 1383 1865"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1868 762 1904">備考</td> <td data-bbox="764 1868 1383 1904"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1906 504 1998" rowspan="2">独国</td> <td data-bbox="505 1906 762 1955">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="764 1906 1383 1955">承認はない</td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1957 762 1998">効能・効果</td> <td data-bbox="764 1957 1383 1998"></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)	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	
	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)	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		
	豪国	販売名（企業名）	承認はない	
		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 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	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)	大量化学療法に適応とならない再発又は難治性の DLBCL	
		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	1) Weidmann E, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002; 13: 1285-1289. 2) Vacirca J, et al. Bendamustine + rituximab as treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010; 116: Abstract 2806. 3) Ogura M , et al. Feasibility and pharmacokinetic study of		

		<p>bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Sci. 2011;102:1687-92</p> <p>4) Ohmachi K et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31:2103-2109.</p>
	備考	
英国	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	
独国	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	
仏国	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)	

		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	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 (または効能・ 効果に関連のあ 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 DLBCL または aggressive lymphoma で検索したところ、62論文が検索された。その中で

DLBCL に対する bendamustine 単独療法の治療成績または、リツキシマブを含む併用療法に関する論文で、日本および欧米から報告されたものについて記載する。また、無作為化試験の報告はこれまでなされていないため、DLBCL に対する bendamustine 単独療法の治療成績または、リツキシマブを含む併用療法に関する論文で、日本および欧米から報告されたものについて記載する。また、無作為化試験の報告はこれまでなされていないため、今回記載する論文は、lenalidomide 併用 及び ibrutinib 併用の試験を除いては、すべて単アーム I 相・II 相もしくは後方視的研究の論文である。また、各試験への登録は最低 10 症例の組み入れがあるものを選択した。

1) DLBCL に対するベンダムスチン単剤の評価

Weidmann E, et al (文献番号 5) . Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002;13(8):1285-9.

第II相試験、再発・難治性非ホジキンリンパ腫、ベンダムスチン 120mg/m² (第2、3日)、21日サイクルで実施。21例が登録され、18例が評価可能であった。10例は治療抵抗性であった。DLBCL は 12例 (67%) であった。DLBCL だけの治療成績は記載がないが、評価可能 18例中全奏効割合 (ORR) 44%、完全奏効割合 (CR) 17% であった。G3 の非血液学的毒性が 17% にみられたが、G4 の非血液学的毒性はみられなかった。これらの結果よりベンダムスチンは治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫に有効である。

2) DLBCL に対するベンダムスチン+リツキシマブ併用療法 (RB 療法)

Weidmann E, et al (文献番号 6) . Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. Ann Oncol. 2011;22(8):1839-44.

第II相試験、80歳以上の未治療DLBCL患者で、R-CHOP療法に不適な患者14例。リツキシマブ 375mg/m² (第1日)、ベンダムスチン 120mg/m² (第2、3日)、21日サイクルで実施。年齢中央値は85歳。13例が治療効果の評価可能であった。54%で完全奏効 (CR) で、15%が部分奏効 (PR) であった。生存期間中央値と無増悪期間中央値は7.7カ月で、43%が無病生存している。有害事象も軽度であった。

Paydas S (文献番号 7). Bendamustine and rituximab is effective and cost-effective in older cases with aggressive lymphomas? Ann Oncol. 2011;22(12):2694-5.

Weidmann(文献番号 6)の論文に対するコメント。著者らは以前、80歳以上の同様の患者 150例に対して、減量 R-CHOP 療法 (mini-R-CHOP 療法) の成績

を出し、80歳以上では mini-R-CHOP 療法が標準治療であることを報告している。そのため BR 療法ではなく mini-R-CHOP 療法の利点も述べている。

Ogura M, et al. (文献番号 8) ; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group (文献番号). 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

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。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と相違は認められないと結論された。

Ohmachi K, et al (文献番号 9). Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2013 10;31(17):2103-9.

日韓共同臨床第 2 相試験。再発又は難治性 DLBCL を対象、リツキシマブ併用時のベンダムスチン 120 mg/m²/日投与時の有効性、安全性及び薬物動態パラメータを検討。年齢中央値は 67 歳。治験薬が投与された 59 例の奏効率は、62.7%、完全寛解率 (CR 率) は、37.3%であった。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 6.6 か月であった。また、薬物動態についても検討され、日本人と韓国人の薬物動態パラメータに相違は認められなかった。安全性については、Grade 4 の有害事象のほとんどは血液毒性の事象であり回復した。また、サイトメガロウイルス感染が 4 例に認められたが、臨床的に管理可能であった。以上のことから、高齢者患者を含む再発・難治性 DLBCL 患者治に対する BR 療法の有効性と安全性が示された⁶⁾。

Vacirca JL, et al (文献番号 10). Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol. 2014 ;93(3):403-9.

第 II 相試験、再発・難治性の DLBCL 患者を対象に 61 例が登録され、59 例が評価可能であった。ベンダムスチン 120mg/m² (第 2、3 日)、28 日サイクルで実施。年齢中央値は 74 歳。57 例が治療効果の評価可能で全奏効割合 (ORR) 45.8%、

15.3%で完全奏効 (CR)、30.5%が部分奏効 (PR) であった。奏効期間中央値は17.3カ月で無増悪期間中央値は3.6カ月であった。G3・4の血液毒性としては、好中球減少 (36%)、白血球減少 (29%)、血小板減少 (22%)、貧血 (12%) が認められたが、RB併用療法は、再発・難治性のDLBCL患者に対して有効であり、その毒性も許容可能であった。

Rigacci L, et al (文献番号 11). Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). Ann Hematol. 2012 ;91(7):1013-22.

後方視的観察研究、複数の治療歴を有する再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 175 例について検討した。2007 年 1 月－2009 年 12 月の間に RB 併用療法を 1 サイクル以上受けた患者 175 例。ベンダムスチン 90mg/m² 2 日連続 4 週間毎、ベンダムスチン 90mg/m² 2 日間+リツキシマブ 375mg/m² (第 1 日) 4 週間毎、及びベンダムスチン 60mg/m² 2 日間+リツキシマブ 375mg/m² (第 1 日) 3 週間毎の治療が報告された。年齢中央値は 69 歳 (26-87 歳)。DLBCL は 34 例 (19%) で、全奏効割合 (ORR) 32%、完全奏効割合 (CR) 12%、部分奏効割合 (PR) 20%であった。全生存期間 (OS) は 7 ヶ月時点で 35%、無増悪生存期間 (PFS) は 3 ヶ月時点で 0%であった。G3/4 の血液毒性は、好中球減少症 31 例 (18%)、貧血 14 例 (8%)、血小板減少症 18 例 (10%) に認められたが、ベンダムスチンの忍容性は、前治療歴のある非ホジキンリンパ腫患者に対し、概ね良好であった。

Horn J, et al. (文献番号 12) Treatment option of bendamustine in combination with rituximab in elderly and frail patients with aggressive B-non-Hodgkin lymphoma: rational, efficacy, and tolerance. Ann Hematol. 2012 Oct;91(10):1579-86.

後方視的観察研究、未治療又は R-CHOP 投与後に再発例で 2003 年－2010 年の間に、R-B 投与を受けた中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 20 例。R-B を 2 サイクル以上投与(1 サイクルは、リツキシマブ 375mg/m² (第 1 日), ベンダムスチン 90mg/m²/day(第 2, 3 日)4 週間毎)。年齢中央値は 72 歳(51-86 歳)。DLBCL は 15 例 (75%) で、全奏効割合 (ORR) 67%、完全奏効割合 (CR) 27%、部分奏効割合 (PR) 40%であった。全患者 20 例の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 8.3 ヶ月、生存期間 (OS) の中央値は 19.4 ヶ月であった。合計で R-B は 68 サイクル投与され、CTCAE G3/4 の血液毒性は 5 例に発現、非血液毒性は 4 例に発現し、うち 1 例が G4 の血栓塞栓症であった。R-B の先行する報告と比較したところ、本研究における毒性プロファイルは、優れており高齢者や虚弱患者の安全で有効な治療選択肢であると考察している。

Walter E, et al. (文献番号 13) Rituximab and bendamustine in patients with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma not eligible for cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone-like chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(11):2290-2.

後方視的観察研究、2004年1月－2009年6月の間にB-Rを1サイクル以上投与した未治療又はR-CHOP投与後に再発したDLBCL患者23例(未治療例15例、再発例8例)。リツキシマブ375mg/m²、ベンダムスチン60~120mg/m²(平均90mg/m²)2日間連続、1サイクル21-29日間。未治療DLBCL患者の年齢中央値は79歳

(68-92歳)、再発DLBCL患者の年齢中央値は66歳(39-93歳)であった。未治療DLBCL患者15例のうち13例が奏効例であり、奏効割合(ORR)は62%(8例)、完全奏効割合(CR)又は不確定完全奏効割合(Cru)38%(5例)、部分奏効割合(PR)23%(3例)、無増悪生存期間(PFS)の中央値は6ヵ月、生存期間(OS)の中央値は9ヵ月であった。再発DLBCL患者8例のうち7例が奏効例であり、奏効割合(ORR)は57%(4例)、完全奏効割合(CR)又は不確定完全奏効割合(Cru)29%(2例)、部分奏効割合(PR)29%(2例)であり、無増悪生存期間(PFS)の中央値は5ヵ月、生存期間(OS)の中央値は12ヵ月であった。未治療又は再発DLBCL患者23例のうち6例が感染症を合併し、4例に血液毒性が発現した。

CHOP-likeレジメンに不適応な高齢で虚弱なDLBCL患者に対し、B-Rはある患者において長期の寛解を伴う有効性と毒性は許容可能な治療選択肢であると結論付けている。

Merchionne F, et al. (文献番号 14) Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Res*. 2014 22;38(12):1446-50.

後方視的観察研究、2010年7月－2014年1月の間にRB併用療法を受けた再発・難治性のDLBCL患者29例について検討した。ベンダムスチン90-120mg/m²(第2、3日)、28日サイクルで実施。年齢中央値は71歳。28例が評価可能で全奏効割合(ORR)50%、39.3%で完全奏効(CR)、10.7%が部分奏効(PR)であった。奏効期間中央値は24.7ヵ月で無増悪期間中央値は8ヵ月であった。G3・4の血液毒性としては、好中球減少(32.1%)、貧血(17.2%)、血小板減少(14.2%)が認められたが、RB併用療法は治療選択肢の限られる再発・難治性のDLBCL患者に対し長期間の寛解をもたらし、その毒性も許容可能であった。

3) BR療法+他剤併用療法

Hitz F, et al. (文献番号 15) ; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Rituximab, bendamustine, and lenalidomide in patients with aggressive B cell lymphoma not eligible for high-dose chemotherapy or

anthracycline-based therapy: phase I results of the SAKK 38/08 trial. Ann Hematol. 2013;92(8):1033-40.

第 I 相試験、アンスラサイクリンを含む初回化学療法が不適の未治療 DLBCL 患者 2 例、強化救済療法が不適の再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫 11 例 (DLBCL 7 例)。年齢中央値は 77 歳。リツキシマブ 375mg/m² (第 1 日)、ベンダムスチン 70mg/m² (第 1、2 日)、レナリドミド 10、15mg (第 1-21 日)、28 日サイクルで実施。レナリドミド 10mg (第 1 段階) の 3 例では第 1 サイクルで DLT は認めず、15mg (第 2 段階) 第 1 サイクルで 5 例中 2 例に DLT (G3 好中球減少症の遷延、G4 心筋梗塞) が発現し、レナリドミドの推奨用量を 10mg と決定した。DLBCL だけの治療成績は記載がないが、推奨用量決定後に追加した 5 例 (DLBCL 4 例) では、CRu 1 例、PR 2 例、PD 1 例、NE 1 例 (第 1 サイクル終了後の不明死により評価不能) であった。主な G3/4 の有害事象は好中球減少症 4 例、心臓障害 4 例、血小板減少症 3 例、皮疹 2 例、疲労 2 例であった。

Maddocks K, et al. (文献番号 16) A phase 1/1b study of combined rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 2014 Oct 29. (Epub ahead of print)

第 I/Ib 試験、未治療 MCL 5 例、再発・難治性非ホジキンリンパ腫 43 名 (DLBCL 16 例)。年齢中央値は 62 歳。リツキシマブ 375mg/m² (第 1 日)、ベンダムスチン 90mg/m² (第 1、2 日)、イブリチニブ 280、560mg (第 1-28 日)、28 日サイクルで 6 サイクル実施し、以降はイブリチニブを病勢進行まで継続。第 I 相試験を 15 例で実施したが、イブリチニブ 280、560mg とともに DLT がみられなかったことから、イブリチニブ 560mg を推奨用量として 33 例 (DLBCL 12 例) 追加した。DLBCL は 16 例で評価可能で、CR 5 例、PR 1 例で奏効割合は 37% であった。主な G3/4 の有害事象は、リンパ球減少症 77%、白血球減少症 33%、皮疹 25%、血小板減少症 19% であった。

< 海外における臨床試験等 >

1) 無作為化比較試験結果の報告はない

2) 単アーム試験

BRENDA study (DSNHL 2010-1)

ドイツで実施中。81 歳以上の患者、又は 61~80 歳かつ CIRS スコアが 6 超で、CHOP による治療に適格でない患者を対象とした試験。治療としてベンダムスチンとリツキシマブの併用投与を受ける。本試験は 2012 年 7 月に開始され、100 例を組み入れる予定である。

<日本における臨床試験等※>

1) 無作為化比較試験結果の報告はない。

薬物動態試験については、「(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績」の項において、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国内臨床第 1 相試験結果【ICH-GCP 準拠】について記載した。

※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

Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD. (文献番号 17) Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1471-8

DLBCLに対するベンダムスチンの有効性は幾つかの再発・難治性もしくは初発の治療として検討されている。ベンダムスチン120mg/m²、第1、2日投与による治療成績で、再発・難治患者において完全奏効17%を含む、全奏効割合44%と報告された(Weidmann2002)。リツキシマブとの併用試験がいくつか報告されており、なかでも年齢中央値73歳の患者を対象にした前向き試験で、超高齢者に対して完全奏効割合54%を示した。リツキシマブとの併用療法4つの臨床試験では完全奏効割合15-37%、全奏効割合44-63%と報告され、ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法はR-CHOP療法に適さない高齢者のDLBCL患者には考慮すべき治療法と記載されている。

(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) がん診療一般に広く用いられている”Cancer, principles and practice of oncology, 9th edition, edited by DeVita VT et al.”、血液学で広く用いられている “Wintrobe’s Clinical Hematology 13th edition” と” Williams Hematology, 8th edition”を調べたが、bendamustine の記載はあるが、DLBCL の使用に関する記載はなかった。

<日本における教科書等>

1) 比較的新しい血液学の教科書 “カラーテキスト血液病学 2 木崎昌弘編著、2013年、第2版、中外医学社”、“みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版 押味和夫編 2011年 医薬ジャーナル社”を検索したが記載はなかった。

(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 guideline in Oncology Non-Hodgkin's Lymphoma Version2. 2014」において、大量化学療法に適応とならない再発又は難治性 DLBCL における、救援化学療法の治療選択肢としてリツキシマブとの併用 (BR) 療法又は本薬単剤による治療が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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⁸⁾。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) 再発又は難治性 DLBCL を対象として、日韓共同の臨床第 2 試験が実施された⁹⁾。リツキシマブ併用時のベンダムスチン 120 mg/m²/日投与時の有効性、安全性及び薬物動態パラメータを検討された。年齢中央値は 67 歳。治験薬が投与された 59 例の奏効率は、62.7%、完全寛解率 (CR 率) は、37.3%であった。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 6.6 か月であった。また、薬物動態についても検討され、日本人と韓国人の薬物動態パラメーターに相違は認められなかった。安全性については、Grade 4 の有害事象のほとんどは血液毒性の事象であり回復した。また、サイトメガロウイルス感染が 4 例に認められたが、臨床的に管理可能であった。

以上のことから、高齢者患者を含む再発・難治性 DLBCL 患者治に対する BR 療法の有効性と安全性が示された。

(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>

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)

<要望用法・用量について>

3 週間を 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 120mg/m² を 1 日 1 回点滴静注する。

なお、用量については、既承認の範囲内であり、用法については疾患の重篤性を考慮し妥当性は高いと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 再発又は難治性の DLBCL については、自家造血幹細胞移植による寛解例を除き、治癒が期待できない致死的で重篤な疾患である。現在国内では標準療法がないのが現状であり、特に高齢者には忍容性の点で適応可能な治療法は限られる。

国内で実施された BR 療法の第 2 相臨床試験では、対象症例が複数の前治療歴を有する再発又は再燃 又は治療抵抗性の DLBCL 患者であるにもかかわらず、完全寛解割合 40%と極めて高い効果が示され、PFS 中央値においても 6.6 ヶ月と長期生存に貢献する可能性が期待される⁹⁾。

2) 前述の国内外での臨床試験成績⁸⁻¹⁰⁾から、BR 療法の再発・難治性 DLBCL に対する有用性は高いと考えられ、特に高齢や医学的理由により高用量化学療法が適応されない患者への適応など、実地医療における使用成績の報告もなされており¹¹⁻¹⁵⁾、臨床的有用性が確認されていると考える。

3) 再発又は難治性 DLBCL の救済化学療法は、多くの治療法が提案されているが、治療法間の優劣は明らかとされておらず、患者の全身状態や初回寛解導入治療を勘案して、作用機序が異なる薬剤・治療法が選択されている(造血器腫瘍診療ガイドライン、NCCN ガイドライン)。ベンダムスチンはアルキル化剤に分類されるが、他の薬剤との交叉耐性が認められないことから、難治性悪性リンパ腫の治療戦略上、重要な役割を担うと考えられる。

以上のことから、再発又は難治性 DLBCL 患者に対する救済化学療法における本薬の有効性は、他の抗悪性腫瘍薬との併用下において医学薬学上公知と判断可能と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内臨床試験成績、海外における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発又は難治性 DLBCL 患者に対して本薬の有効性については既に国内外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等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

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 Sep;50(9):696-702.
- 2) 木下朝博ら. びまん性大細胞型 B 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 <http://jshem.or.jp/gui-hemali/table.html> 191-210、2013 年金原出版
- 3) NCCN(National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guideline in Oncology Non-Hodgkin's Lymphoma Version2. 2014
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
- 4) Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011:498-505.
- 5) Weidmann E, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002 Aug; 13(8): 1285-9.
- 6) Weidmann E, et al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. Ann Oncol. 2011;22(8):1839-44.
- 7) Paydas S. Bendamustine and rituximab is effective and cost-effective in older cases with aggressive lymphomas? Ann Oncol. 2011;22(12):2694-5.
- 8) 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 Sep;102(9):1687-92 .
- 9) Ohmachi K et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Jun 10;31(17) :2103-9.

- 10) Vacirca JL, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014 Mar;93(3):403-409.
- 11) Rigacci L, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol.* 2012 Jul;91(7):1013-22.
- 12) Horn J, et al. Treatment option of bendamustine in combination with rituximab in elderly and frail patients with aggressive B-non-Hodgkin lymphoma: rational, efficacy, and tolerance. *Ann Hematol.* 2012 Oct;91(10):1579-86.
- 13) Walter E, et al. Rituximab and bendamustine in patients with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma not eligible for cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone-like chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2012 Nov;53(11):2290-2 .
- 14) Merchionne F, et al. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Res.* 2014 Oct 22;38(12):1446-1450.
- 15) Hitz F, et al.; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Rituximab, bendamustine, and lenalidomide in patients with aggressive B cell lymphoma not eligible for high-dose chemotherapy or anthracycline-based therapy: phase I results of the SAKK 38/08 trial. *Ann Hematol.* 2013;92(8):1033-40.
- 16) Maddocks K, et al. A phase 1/1b study of combined rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 2014 Oct 29.(Epub ahead of print)
- 17) Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD. Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:1471-8