

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本リンパ網内系学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ボルテゾミブ</p>
	<p>販売名</p>	<p>ベルケイド®注射用 3mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ヤンセンファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会 (選定理由) 同じ領域を専門とするため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫</p>

	<p>する。)</p> <p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p> <p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫に対し他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m²(体表面積)を週 2 回、2 週間(1, 4, 8, 11 日目)静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬(12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<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>約 <u>150 人</u> <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 22,075 人と推定されている。このうちリンパ形質細胞性リンパ腫は約 0.69%と推定され(Pathol Int 2000; 50:696)、罹患数は約 150 人と推測される。 (http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/fig04.pdf)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m² (体表面積) を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。</p> <p>2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m² (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬 (23~35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。</p>	
<p>「医療上の必要性に係</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p>	

<p>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。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫は、低悪性度(インドレント)B細胞リンパ腫の一病型で、IgM M 蛋白血症による過粘稠症候群、骨髓浸潤や脾腫による貧血・血小板減少症、リンパ節腫大による症状などを来す。IgM M 蛋白の特性によっては、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、末梢神経障害、凝固異常などを来すこともある。他の低悪性度 B 細胞リンパ腫と同様に、従来 of 化学療法では治癒することのない疾患であり、治療後の再発を繰り返し、治療抵抗性を獲得する。また化学療法や原病に関連した血球減少症や免疫不全症による感染症が致命的となることがある。年齢(65 歳以上)、ヘモグロビン値(11.5 g/dL 以下)、血小板数(10 万/μL 以下)、B2MG(>3 mg/dL)、IgM(7.0 g/dL)を予後因子とする原発性マクログロブリン血症の国際予後指数が知られており、5 年生存割合は低リスク群(スコア 0-1, 年齢以外)では 87%と比較的予後良好であるものの、中間リスク群(年齢もしくはスコア 2)では 68%、高リスク群(スコア 3 以上)では 36%と予後不良である。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫は、本来インドレント B 細胞性リンパ腫の一病型であり、それに対する治療薬が有効であるが、過粘稠症候群など IgM M 蛋白血症に起因する症候が問題となることが多く、多発性骨髄腫との類似性があるため、従来より多発性骨髄腫に対する治療も用いられ、実際、その有効性が確認されてきた。ボルテゾミブは原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫のうち、とくに過粘稠症候群をはじめとする IgM M 蛋白血症に関連した症候を呈する患者に対して有効性が高いと考えられており、欧米のガイドライン等では原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫に対してボルテゾミブ併用療法が標準的療法として記載されている。また、日本血液学会による造血器</p>
--	---

Ⅲ－③－1

	腫瘍診療ガイドライン 2013 年版においても本疾患に対してボルテゾミブが有効であることが記載されている。多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ療法は日本国内でも保険診療として広く行われており、これに関連する副作用の対策などについては十分な理解が浸透している。以上をふまえ、「ウ欧米等において標準的治療法に位置付けられており、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出来ると考えられる」に該当すると考える。
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 (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		
	[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)	(承認なし)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	(承認なし)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	(承認なし)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	(承認なし)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	(承認なし)
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名 (企業名)	(承認なし)	
	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 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 Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Waldenstrom's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma (Version 1.2015)[1]
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	●初回治療 (推奨されるレジメン) ボルテゾミブ+/-リツキシマブ(**) ボルテゾミブ/デキサメタゾン ボルテゾミブ/デキサメタゾン/リツキシマブ(**) ●再発/難治性 WM/LPL (推奨されるレジメン) ボルテゾミブ+/-リツキシマブ(**) ボルテゾミブ/デキサメタゾン ボルテゾミブ/デキサメタゾン/リツキシマブ(**) *過粘稠の症状がある患者ではプラズマフェレーシスを優先させる。 **症候性の過粘稠症候群の患者や急速なIgM低下が必要な患者で考慮する。 ***疾患関連する末梢神経障害ある場合には避けるべき。
		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	Ghobrial IM, et al. J Clin Oncol 2010; 28:1422-1428[2] Treon SP, et al. J Clin Oncol 2009; 27:3830-3835[3] Chen CI, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1570-1575[4] Ghobrial IM, et al. Am J Hematol 2010; 85:670-674[5] Chen C, et al. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9:74-76[6] Dimopoulos MA, et al. Blood 2013; 122:3276[7]
	備考		
英国	ガイドライン名	Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia (British	

		Committee for Standards in Haematology (BCSH), Br J Haematol 2014; 165:316-33.[8]
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>●初回治療 ボルテゾミブの使用は臨床試験外では推奨されない(grade B2)</p> <p>●再発時 ボルテゾミブ併用療法は再発時に適している。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	再発時：週2回投与による神経毒性が問題となるので、週1回レジメンが望ましい。帯状疱疹予防が推奨される (grade B1)
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Dimopoulos MA, et al. Haematologica 2005; 90:1655-1658.[9]</p> <p>Chen CI, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1570-1575.[4]</p> <p>Treon SP, et al. Clinical Cancer Res 2007; 13:3320-3325.[10]</p> <p>Agathocleous A, et al. Br J Haematol 2010; 151:346-353.[11]</p> <p>Ghobrial IM, et al. J Clin Oncol 2010; 28:1422-1428.[2]</p>
	備考	
独国	<p>ガイドライン名</p>	<p>Waldenstrom's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Ann Oncol 2013; 24 (Supplement 6): vi155-vi159)[12]</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>初回治療 ボルテゾミブ単剤(III,B) ボルテゾミブ/デキサメタゾン(III,B) ボルテゾミブ/リツキシマブ(III,B) ボルテゾミブ/デキサメタゾン/リツキシマブ</p> <p>再発時 初回治療がリツキシマブ+アルキル化薬の場合の治療選択枝の一つがリツキシマブ+ボルテゾミブ。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	記載なし
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>BR: Ghobrial IM, et al. Am J Hematol 2010; 85:670-674.[5]</p> <p>BDR: Treon SP, et al. J Clin Oncol</p>

		2009;27:3830-3835.[3]
	備考	<p>主要著者がドイツ人のため本欄に記載した。欧州臨床腫瘍学会によるガイドラインであり、欧州全域で支持されると考える。</p> <p>また、本ガイドラインの内容を日本臨床腫瘍学会が支持している(These Clinical Practice Gulidelines are endorsed by the Japanese Society of Medical Oncology (JSMO))。</p>
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)	
	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	

Ⅲ－③－1

	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) PubMed において、“bortezomib”, “macroglobulinemia (macroglobulinaemia)”のキーワードにて検索をかけ、得られた結果について文献精査し、主に前向き臨床試験として下記の8報を得た。

<海外における臨床試験等>

1) Dimopoulos MA, et al. Haematologica 2005; 90:1655[9]

対象：再発・難治性 WM に対してボルテゾミブ単剤療法が行われた連続症例。
方法：ボルテゾミブ 1.3 mg/m² (静脈内投与), day 1, 4, 8, 11 を 21 日周期、4 サイクルまで。

結果：対象患者 10 人、前治療歴 3 レジメン(中央値)。奏効割合 60% (6/10)、奏効までの期間中央値 1 カ月、奏効例での time to progression>11 カ月。主な有害事象は軽度～中等度の血小板減少、発熱、倦怠感。末梢神経障害は 3 人にみられ、1 人は重症の麻痺性イレウスを生じた。

2) Chen CI, et al. (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) J Clin Oncol 2007; 25:1570[4]

試験デザイン：多施設共同第 II 相試験。

対象：症候性の未治療/再発 WM 患者。

治療法：ボルテゾミブ 1.3 mg/m² 静注、day 1, 4, 8, 11, 3 週毎を奏効か安定が得られた後 2 サイクルまで継続。

結果：27 人が登録され、中央値 6 サイクル(範囲：2～39 サイクル)の治療が行われた。21 人で 25%以上の IgM 低下がみられ、44%は 50%以上の IgM 低下がみられた。IgM 低下と 2 方向積和を総合的にみる規準により部分奏効 26%、安定 70%、進行 4%であった。IgM 低下は速やかで、リンパ節腫大の縮小には時間を要した。66%の患者でヘモグロビンが 10 g/dL 以上に上昇した。ほとんどの非血液毒性はグレード 1, 2 であったが、74%の患者が末梢神経障害の新出もしくは増悪を来した(うち 5 人はグレード 3)ため、用量減少が必要であった。神経障害の出現は 2～4 サイクルで、大部分が可逆性であった。血液毒性にはグレード 3, 4 の血小板減少症(29.6%)、好中球減少症(19%)などがあった。有害事象による治療中止は 44%にみられ、ほとんどが末梢神経障害であった。

結論：ボルテゾミブは WM に対して有効で、末梢神経障害が用量制限毒性であった。節性病変の反応が緩徐である。

3) Treon SP, et al. (WMCTG 03-248 試験) Clin Cancer Res 2007; 13:3320[10]

試験デザイン：多施設共同第 II 相試験。

対象：再発・難治性 WM 患者。

治療法：ボルテゾミブ 1.3 mg/m² 静注, day 1, 4, 8, 11 を 3 週毎。

結果：最良奏効の時点で血清 IgM(中央値)が 4660 から 2092 mg/dL に低下した。全奏効割合は 85%で、大奏効(major response)は 27 人中 13 人にみられた。奏効発現は 1.4 カ月 (中央値) と早く、time to progression 中央値は 7.9 カ月であった。5%以上の患者でみられたグレード 3 以上の有害事象は、感覚性末梢神経障害(22.2%)、白血球減少(18.5%)、好中球減少(14.8%)、めまい(11.1%)、血小板減少症(7.4%)であった。感覚性末梢神経障害は治療中止により消失もしくは改善した。

結論：ボルテゾミブ単剤療法は再発・難治性 WM に対して有効である。

4) Treon SP, et al. (WMCTG 05-180 試験) J Clin Oncol 2009; 27:3830[3]

試験デザイン：多施設共同第 II 相試験。

対象：未治療 WM 患者。

治療法：ボルテゾミブ 1.3 mg/m² 静注, デキサメタゾン 40 mg を day 1, 4, 8, 11、リツキシマブ 375 mg/m² を day 11 に投与(BDR 療法)。3 週毎、4 サイクルを寛解導入療法として行い、さらに 4 サイクルを 3 カ月毎に維持療法として行う。

結果：23 人が合計 7 サイクル (中央値) の治療を受けた。最良奏効の時点で骨髄中の腫瘍細胞割合が中央値で 55%から 10%、血清 IgM(中央値)が 4830 から 1115 mg/dL に低下、ヘマトクリットが 29.8%から 38.2%に上昇した。全奏効割合 96%、大奏効(major response)割合 83%で、2 人が完全奏効となった。奏効は 1.4 カ月(中央値)でみられた。経過観察期間中央値 22.8 カ月で、23 人中 18 人が無増悪。末梢神経障害が最も多い有害事象であったが、中央値 6 カ月で 16 人中 13 人がグレード 1 以下に改善していた。帯状疱疹が 7 人中 4 人にみられた。

結論：BDR 療法は、未治療 WM に対して速やかに効果がみられ、奏効割合が高く、効果が持続する。可逆性の末梢神経障害が最も多い有害事象であった。帯状疱疹予防は必須と考えられる。

5) Ghobrial IM, et al. J Clin Oncol 2010; 28:1422[2]

試験デザイン：単施設第 II 相試験。

対象：再発・難治 WM 患者。

治療法：ボルテゾミブ 1.6 mg/m² 静注, day 1, 8, 15, 4 週毎、6 サイクル、リツキシマブ 375 mg/m², 週 1 回(1, 4 サイクル目のみ)。

Ⅲ－③－1

結果：37 人が登録され、そのうち 78%がプロトコル治療を完遂できた。小奏効(minor response)以上の奏効が 81%にみられた。そのうち、完全奏効 5%、部分奏効 46%。Time to progression 中央値 16.4 カ月。1 人がウイルス性肺炎で死亡した。グレード 3 以上の有害事象の中で頻度の多いものは、一過性好中球減少症 16%、貧血 11%、血小板減少症 14%。グレード 3 以上の末梢神経障害は 5%の患者でみられたのみ。無増悪生存期間中央値 15.6 カ月で、12, 18 カ月時点での無増悪生存割合はそれぞれ 57%、45%。生存期間中央値は未到達。
結論：BR 療法は再発・難治性 WM に対して高い有効性を示し、末梢神経障害も軽度である。

6) Ghobrial IM, et al. Am J Hematol 2010; 85:670[5]

試験デザイン：単施設第 II 相試験。

対象：未治療 WM 患者。

治療法：ボルテゾミブ 1.6 mg/m² 静注, day 1, 8, 15, 4 週毎、6 サイクル、リツキシマブ 375 mg/m², 週 1 回(1, 4 サイクル目のみ)。

結果：26 人が登録され、小奏効(minor response)以上の奏効が 88%にみられた。そのうち、完全奏効 4%、near 完全奏効 4%、部分奏効 58%。Time to progression は到達せず、1 年無イベント生存割合は 79%。グレード 3, 4 治療関連有害事象は一過性好中球減少症 12%、貧血 8%、血小板減少症 8%。グレード 3 以上の末梢神経障害はみられなかった。

結論：BR 療法は未治療 WM に対して高い有効性を示し、末梢神経障害も軽度である。

7) Agathocleous A, et al. Br J Haematol 2010; 151:346[11]

試験デザイン：多施設共同 I 相/ランダム化 II 相試験。

対象：再発・難治性マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、WM。

治療法：(A 法)ボルテゾミブ 1.3 mg/m² 静注, day 1, 4, 8, 11, 3 週毎、リツキシマブ 375 mg/m², day 1, 各サイクル、合計 8 サイクル (B 法) ボルテゾミブ 1.6 mg/m² 静注, rituximab 375 mg/m², day 1, 8, 15, 22, 5 週毎(リツキシマブは 1, 4 サイクル目のみ)、合計 6 サイクル

結果：42 人中 28 人は途中中止(有害事象による 16 人、原病増悪による 7 人、被験者希望による 5 人)。主な有害事象は末梢神経障害、消化器毒性、血液毒性。全奏効割合は 67%で、WM については 10 人中 9 人が奏効。2 つの用量・用法で有害事象、効果とも同等であった。

8) Dimopoulos MA, et al. Blood 2013; 122:3276[7]

試験デザイン：European Myeloma Network が行った多施設共同第 2 相試験 (NCT00832234)。論文中に GCP に準拠と記載あり。

対象：未治療・症候性 WM の患者。

Ⅲ－③－1

治療法：ボルテゾミブ 1.3 mg/m² 静注, day 1, 4, 8, 11, 21 日毎、1 サイクルを IgM フレアを予防するため先行させ、ボルテゾミブ 1.6 mg/m² 静注, day 1, 8, 15, 22, 35 日毎、4 サイクル、さらに 2、5 サイクル目はデキサメタゾン 40 mg、リツキシマブ 375 mg/m² を day 1, 8, 15, 22 に投与 (BDR 療法)。ボルテゾミブは毒性により 1.3 または 0.8 mg/m² に減量可。

結果：59 人中、WM 国際予後指数で 45.5%が高リスク群、40%が中間リスク群。奏効割合 85% (完全奏効 3%、最良部分奏効 7%、部分奏効 58%)、11%の患者でリツキシマブ投与後に IgM の 25%以上上昇 (IgM フレア) がみられた。経過観察期間 32 カ月以上の時点で、無増悪生存期間中央値 42 カ月、奏効以上が得られた患者での 3 年奏効持続割合は 70%、3 年全生存割合は 81%。末梢神経障害は 46%(グレード 3 以上が 7%)にみられ、末梢神経障害によるボルテゾミブ中止は 8%にとどまった。

結論：BDR 療法は、速やかに効果が得られ、忍容性も高く、骨髄障害の少ないレジメンで、未治療 WM において長期持続する奏効が得られた。

<日本における臨床試験等* >

1) なし

※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) Buske C, et al. How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27:762-772.[13]

症候性で状態のよい(medically fit)WM 患者に対する初回治療として、アルキル化薬、ヌクレオシドアナログ、ボルテゾミブ、リツキシマブが治療選択肢となる。

ボルテゾミブは標準的なリツキシマブ併用化学療法以外で最も有望な薬剤である。しかしリツキシマブ併用化学療法にボルテゾミブを加えることで毒性を増加させることなしに効果を高めることができるかは未解明である。

2) Gertz M, et al. Waldenstrom Macroglobulinemia: 2013 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Waldenstrom Macroglobulinemia: 2013 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. Am J Hematol* 2013; 88:704-711.[14]

ボルテゾミブは再発 WM に対して奏効割合 81~96%と高い有効性が確認されている。未治療 WM に対しても最小奏効以上の反応が 26 人中 23 人み認められ、1 年無イベント生存割合 79%であった。

3) Treon SP, et al. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114:2375-2385.[15]

迅速な疾患コントロールを要する患者ではボルテゾミブ、デキサメタゾン、リツキシマブ(BDR)のようにボルテゾミブを含む治療が望ましい。BDR 療法の前

向き試験(WMCTG 試験)では最小奏効以上の反応が 1.1 ヶ月で見られ、全奏効割合 96%、完全奏効割合 22%であった。リツキシマブに関連した一過性 IgM 上昇は BDR 療法では 9%の患者に見られるのみで、BDR 療法では細胞死以外に IgM 産生抑制作用があるためと考えられる。

4) Dimopoulos MA, et al. Update on Treatment Recommendations From the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. J Clin Oncol 2009; 27:120-126.[16]

Updated Consensus Panel Recommendations for First-line and Salvage Therapy From the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia の salvage therapy の一つとしてボルテゾミブ併用療法が挙げられている。

ボルテゾミブ、ボルテゾミブ併用療法は WM に対して有効で、アルキル化薬、ヌクレオシドアナログ、リツキシマブ治療後の再燃の患者に対して考慮すべきである。

5) Chen C, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9:74-76.[6]

WM に対するボルテゾミブ治療に関する総説。ボルテゾミブ単剤療法の 3 試験の 64 人(そのうち大部分が再発・難治性例)のうち 25%以上の IgM 低下が 78～85%の患者にみられた。奏効は速やかで、ボルテゾミブが過粘稠症候群や他の速やかな IgM 低下が望ましい病態の管理における役割が大きいことが示唆される。骨髄腫や他のインドレントリンパ腫よりも末梢神経障害が高度にみられる系高があった。ボルテゾミブ併用療法の研究が進んでいる。

6) Dimopoulos MA, et al. Bortezomib as a Treatment Option in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2010; 10:110-117.[17]

WM に対するボルテゾミブ治療に関する総説。再発・治療抵抗性 WM に対するボルテゾミブ単剤療法・併用療法で高い有効性が認められているが、未治療例に対するボルテゾミブ・リツキシマブ・デキサメタゾン併用療法ではさらに高い奏効割合(CR/near CR 22%)が得られている。ボルテゾミブを用いた治療では急速な奏効が得られ、過粘稠症候群の患者などに適している。また、リツキシマブによる IgM フレアを減少させる効果がある。WM 患者においてボルテゾミブは安全に用いることができるが、末梢神経障害が多く、減量や治療中止が必要となる。

(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) Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition. 2014. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. p.2134[18]に New Treatment Options の一つとして原発性マクログロブリン血症に対するボルテゾミブ治療(ボルテゾミブ単剤療

Ⅲ－③－1

法、ボルテゾミブ併用療法)が半頁にわたり記載されている。

＜日本における教科書等＞
記載なし

(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) NCCN Guidelines (米国)
- 2) ESMO Guideline (欧州)
- 3) BSCH Guideline (英国)

「欧米等 6 か国での標準的使用状況」に記載したとおり。

＜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[19]に初回治療(CQ2, p177)、再燃・再発時の救援治療(CQ3, p178)として「ボルテゾミブの有効性が報告されている」が、「本邦では保険適用外」と記載されている。

(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) PubMed および医中誌 Web において、本邦において本剤を原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫に対して使用した報告を調査した。

● Morita T, Ugai T, Tanimoto T, Matsue K. BMJ Case Rep 2014. Mar 26;2014. pii: bcr2013203399. doi: 10.1136/bcr-2013-203399. Necrotising fasciitis after bortezomib and dexamethasone-containing regimen in an elderly patient of Waldenström macroglobulinaemia. [20]
・ 76歳男性のWM患者の症例報告。
・ R-BD療法(rituximab, bortezomib, dexamethasone)の後、壊死性筋膜炎を来し、抗菌薬投与にも関わらず発症後早期に死亡。

● Hiroki Yano, Yu Asao, Mitsuhiro Asai, Kaneshige Sasaki, Nobuhiko Mishima. Waldenström macroglobulinemia successfully treated with R-BD regimen 第75回日本血液学会学術集会 演題番号 PS-2-252 臨床血液(0485-1439)54 巻 9 号 Page1448(2013.09)[21]
・ 54歳男性のWM患者の症例報告。
・ CP→R-CHOP→R-bendamustine でも奏効せず。
・ R-BD療法 (Rituximab 375mg/m², day 1 + Bortezomib 1.3 mg/m², days 2, 5, 9, 12 + Dexamethasone 20mg, days 2-3, 5-6, 9-10, 12-13) によって PR が得られた。
・ G3 の PN によってサイクル 2 後に中止。

●泉 真祐子(神鋼病院 血液内科), 常峰 紘子, 宇高 憲吾, 平本 展大, 伊藤 仁也, 小高 泰一, 高橋 隆幸 寒冷凝集素症の難治性溶血に対して bortezomib が奏効した原発性マクログロブリン血症 第 99 回近畿血液学地方会 臨床血液(0485-1439)54 巻 8 号 Page782(2013.08)[22]

- ・ 78 歳男性の WM 患者の症例報告。
- ・ fludasrabine、MP 療法、cyclophosphamide 内服、melphalan 内服、R-CHOP 療法を順次施行。
- ・ 上記治療により IgM はある程度低下したが、寒冷凝集素価は変わらず、輸血依存性であったため bortezomib+dexamethasone (BD)療法へ切り替えた。
- ・ BD 療法を開始したところ、IgM の低下と溶血の改善がみられ、輸血が不要になった。

●Kana Ozawa, Tomoe Nemoto, Michihide Tokuhira, Tatsuki Tomikawa, Morihiko Sagawa, Reiko Watanabe, Shigehisa Mori, Morihiro Higashi, Jun-ichi Tamaru, Masahiro Kizaki. Marked improvement of refractory lymphoplasmacytic lymphoma patient mediated by bortezomib. 第 73 回日本血液学会学術集会 演題番号 : PS-1-157 臨床血液(0485-1439)52 巻 9 号 Page1209(2011.09)[23]

- ・ 65 歳男性の LPL 患者の症例報告。
- ・ PSL、high-dose dexamethasone, rituximab, R-COP 療法を実施したが、限定的な奏効しか得られず。
- ・ BD 療法により、IgM が減少し、巨大腫瘍の著しい縮小もみられた。
- ・ PN やヘルペスウイルス感染によって、サイクル 1 後に中止したが、治療終了 7 ヶ月後でも無治療で PR を維持している。
- ・ 詳細な用法・用量は不明。

●Goichi Yoshimoto, Kazuki Tanimoto, Seiji Kondo, Morisige Takeshita, Seiichi Okamura. Successful treatment of pure red cell aplasia with bortezomib in patient with macroglobulinemia. 第 72 回日本血液学会学術集会 演題番号 : PS-1-125 臨床血液(0485-1439)51 巻 9 号 Page1117(2010.09)[24]

- ・ 59 歳男性で赤芽球癆 (PRCA) を合併している WM 患者の症例報告
- ・ 前治療の R-THP-COP 療法や R-EPOCH 療法でいったん PR が得られていた。
- ・ Salvage 治療として bortezomib を使用したとのことだが、PRCA に対する治療効果が中心に論じられており、用法・用量の詳細や奏効は確認できない。

(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) 要望する効能・効果は「原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫」(WM/LPL) とした。本疾患は低悪性度 B 細胞リンパ腫の中でも IgM に

よる M 蛋白血症などで特徴付けられる疾患単位として確立している。病理組織学的診断名はリンパ形質細胞リンパ腫であるが、IgM 型 M 蛋白血症により特徴的な臨床病態をとることが多く、臨床病態の点からはマクログロブリン血症と診断される。両者はほぼ重複するため、同一の疾患として両診断名が並記されるのが一般的である。WM は M 蛋白血症を生じる腫瘍という点で多発性骨髄腫と共通点があるが、本疾患は低悪性度 B 細胞リンパ腫で IgM M 蛋白が臨床病態の原因となるため、多発性骨髄腫とは異なる疾患である。

2) これまでの WM に対するボルテゾミブの前向き臨床試験では、初発時および再発時の症例がそれぞれ対象となっており、有効性が確認されている。安全性についても初発時・再発時に大きな差違は認められていないため、要望する効能・効果に既治療の有無を問わないこととした。

<要望用法・用量について>

1) WM に対する試験ではボルテゾミブ 1.3 mg/m²のものだけでなく 1.6 mg/m²のものもあるが、規模の小さいランダム化第 II 相試験が 1 つあるのみで、積極的に 1.6 mg/m²の効果が高いことを示す臨床試験の成績はない。当該ランダム化第 II 相試験においては、1.6mg/m²群と 1.3mg/m²投与群の間で全奏効率に差異は認められなかった（両群とも、全奏効率は 67%）。有害事象についても、1.3mg/m²の試験と 1.6mg/m²の試験を比較しても、大きな差異は認められない。また、多発性骨髄腫(MM)患者に対して日本で承認されている投与量の上限は 1.3mg/m²であることから、投与量 1.6mg/m²での日本人に対する安全性情報は十分に集積されていないと考えられる。以上より、1.6mg/m²を適切とする有効性及び安全性上の理由がないことから、投与量は 1.3mg/m²が妥当であると考えられる。

2) MM に対して皮下注射が日常臨床で広く行われており、末梢神経障害の重症度の低下に寄与している。WM において皮下注射を用いた臨床試験の報告はないが、末梢神経障害のリスクを軽減できるこの投与方法を不可とする蓋然性がないため、静注と皮下注射を可とする。MM に対しては皮下注射が広く選択されている中で、WM/LPL に対しての適応が静注のみに限定された場合、医療現場に混乱が生じることは避けられないと考えられる。以上より、静脈注射及び皮下注射のどちらも選択できる投与経路が妥当であると考えられる。

3) 単剤のみではなく、リツキシマブやデキサメタゾンとの併用が広く行われている。また、海外の臨床試験において、単剤療法では奏効が認められているものの完全奏効は得られていない。リツキシマブやデキサメタゾンと併用した臨床試験においては完全奏効例が認められており、単剤療法よりも深い奏効が得られると考えられる。安全性の面でも、リツキシマブやデキサメタゾンを併用することで上乘される毒性については、MM 患者に対するボルテゾミブと他の抗悪性腫瘍薬との併用療法での毒性から予測可能な範囲内であり、管理可能であると考えられる。以上より、ボルテゾミブは他の抗悪性腫瘍薬と併用することが妥当であると考えられる。

Ⅲ－③－1

<臨床的位置づけについて>

WM は、大部分の患者が病理組織学的診断名が低悪性度 B 細胞リンパ腫の一つであるリンパ形質細胞リンパ腫に相当する。このため R-CHOP 療法に代表されるリツキシマブ併用化学療法、プリン誘導体(フルダラビン、クラドリビン)、ベンダムスチンなどが治療選択肢とされているが、初発低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して承認されている薬剤は R-CHOP 療法に用いられるシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンなどの古典的な抗腫瘍薬と抗 CD20 キメラ型抗体リツキシマブのみである。プリン誘導体やベンダムスチンは再発・難治性の低悪性度リンパ腫に対してのみ承認されている。初発時・再発時とも WM 患者で過粘稠症候群を来した場合においては速やかな IgM 低下が必要とされる。現在、使用可能な治療ではむしろ治療開始後、一過性 IgM 上昇 (IgM flare) がみられることが知られている。このため WM の治療初期に複数回にわたりプラズマフェレーシスを併用することが必要となることがしばしばある。ボルテゾミブ併用療法では速やかな IgM 低下がみられるため、プラズマフェレーシスの必要性の減少が期待できる。プラズマフェレーシスは通常複数回必要で、1 回あたり血漿交換療法処置料(4200 点)、血漿交換用血漿分離器(29100 円)、血漿交換用血漿成分分離器(24500 円)の他、補充用アルブミン製剤を要する高額な処置である。このため、これを回避することが可能なボルテゾミブ併用療法の医療経済的な意義は大きい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) WM/LPL は日本で極めて稀少な疾患であり、以下の理由からも公知申請での承認が望ましい。

・海外でも WM に対するボルテゾミブの大規模な検証試験や企業主導の開発試験は実施されていない。探索的に有効性を観察する前向き第 II 相試験が 8 本実施されており、ボルテゾミブ単剤及び他の抗悪性腫瘍薬との併用において一定の有効性を示している。これらの臨床試験の結果より、海外の様々なガイドラインにて、ボルテゾミブは MM に対して推奨され、実地診療で用いられている。

・少数例ではあるが、日本人 WM 患者の症例報告でもボルテゾミブ投与による奏効が認められている。

・WM 患者に対する海外での臨床試験及び日本人の症例報告において認められた有害事象は、いずれもボルテゾミブで既知の事象である。

・要望の用法・用量は、日本で承認されている MM に対する用法・用量の範囲内であり、既に日本人である程度の患者に対する本剤の安全性情報が集積している。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覽

1. Waldenstrom's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2015.
2. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1422-1428.
3. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3830-3835.
4. Chen CI, Kouroukis CT, White D et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1570-1575.
5. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 670-674.
6. Chen C, Kouroukis CT, White D et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 74-76.
7. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013; 122: 3276-3282.
8. Owen RG, Pratt G, Auer RL et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2014; 165: 316-333.
9. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90: 1655-1658.
10. Treon SP, Hunter ZR, Matous J et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3320-3325.
11. Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2010; 151: 346-353.
12. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi155-159.
13. Buske C, Leblond V. How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27: 762-772.

14. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88: 703-711.
15. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: 2375-2385.
16. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 120-126.
17. Dimopoulos MA, Chen C, Kastiris E et al. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 110-117.
18. Fonseca R, Hayman SR, Ansell SM. Waldenstrom's macroglobulinemia. In Geer JP, Arber DA, Glader B et al. (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology* 13th edition, Edition Philadelphia: 2014; 2134.
19. 日本血液学会(編). リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンストレームマクログロブリン血症 (LPL/WM) . In 日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2013, Edition 金原出版株式会社 2013; 177-178.
20. Morita T, Ugai T, Tanimoto T, Matsue K. Necrotising fasciitis after bortezomib and dexamethasone-containing regimen in an elderly patient of Waldenstrom macroglobulinaemia. *BMJ Case Rep* 2014; 2014.
21. Yano H, Asao Y, Asai M et al. Waldenström macroglobulinemia successfully treated with R-BD regimen . *臨床血液(第 75 回日本血液学会学術集会抄録号)* 2013; 54: 1448.
22. 泉真祐子, 常峰紘子, 宇高憲吾 et al. 寒冷凝集素症の難治性溶血に対して bortezomib が奏効した原発性マクログロブリン血症. *臨床血液(第 99 回近畿血液学地方会抄録)* 2013; 54: 782.
23. Ozawa K, Nemoto T, Tokuhira M et al. Marked improvement of refractory lymphoplasmacytic lymphoma patient mediated by bortezomib. . *臨床血液(第 73 回日本血液学会学術集会抄録号)* 2011; 52: 1209.
24. Yoshimoto G, Tanimoto K, Kondo S et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with bortezomib in patient with macroglobulinemia. *臨床血液(第 72 回日本血液学会学術集会抄録号)* 2010; 51: 1117.