

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>9位 (全 11 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ベンダムスチン塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>トレアキシシン点滴静注用 100mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>シンバイオ製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であるため</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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>慢性リンパ性白血病</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>4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100 mg/m²を30分から60分かけて静脈内投与する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」へ</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>	

<p>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>慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) は、単一な小型円形から軽度の異型をもつ成熟 B リンパ球の悪性腫瘍で、異常リンパ球が血液中、骨髄またはリンパ組織に、進行性に増殖する疾患である。主に中高年にみられ、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。</p> <p>また、発症までの経過に個人差が大きく、一般的には緩やかな経過をたどり進行し、生存期間の中央値は約 10 年と長いものの、前リンパ球白血病やびまん性大細胞型リンパ腫への形質転換、急性リンパ性白血病に転化し、急激な経過をたどることもある。</p> <p>現在、同種造血幹細胞移植が完治を期待できる唯一の治療法と考えられているが、移植関連死亡率が高いため、標準的な治療法とはいえない。</p> <p>抗がん薬による治療では、フルダラビンやシクロホスファミド・ドキソルビシン・ビンクリスチン等の化学療法剤とリツキシマブなどのモノクローナル抗体の併用療法が行われているが、治癒を期待することはできず、再発・再燃を繰り返し死亡に至る難治性の疾患である。</p> <p>以上の状況から、適応疾患の重篤性は、判断基準「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。</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>本剤の医療上の有用性については、欧米において、化学療法の適応となる進行期患者の初期治療においてクロラムブシルとの無作為化比較試験成績により有用性が示されている¹⁾。</p> <p>また、米国がん診療ガイドラインである NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guideline 2011V3 において、「CLL/SLL」の未治療例および再発・再燃例における治療選択肢として、ベンダムスチン単剤もしくはリツキシマブとの併用療法が推奨されている。</p>
<p>備考</p>	

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 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)	TREANDA (Cephalon)
		効能・効果	<u>慢性リンパ性白血病</u>
		用法・用量	<u>4週を1サイクルとし、Day1及びDay2にベンダムスチン塩酸塩100 mg/m²を30分かけて静脈内投与する。</u>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Levact (Mundipharma)
		効能・効果	フルダラビン併用化学療法に適さない未治療の <u>慢性リンパ性白血病</u> (Binet分類病期B又はC) 患者を適応とする。
		用法・用量	<u>4週を1サイクルとし、Day1及びDay2にベンダムスチン塩酸塩 100 mg/m²を30分から60分かけて静脈内投与する。</u>
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Levact (Mundipharma)
		効能・効果	フルダラビン併用化学療法に適さない未治療の <u>慢性リンパ性白血病</u> (Binet分類病期B又はC) 患者を適応とする。
		用法・用量	<u>4週を1サイクルとし、Day1及びDay2にベンダムスチン塩酸塩 100 mg/m²を30分から60分かけて静脈内投与する。</u>
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	Levact (Mundipharma)
		効能・効果	フルダラビン併用化学療法に適さない未治療の <u>慢性リンパ性白血病</u> (Binet分類病期B又はC) 患者を適応とする。
		用法・用量	<u>4週を1サイクルとし、Day1及びDay2にベンダムスチン塩酸塩 100 mg/m²を30分から60分かけて静脈内投与する。</u>
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
豪州	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 type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		

		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
豪州		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	

	所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2011年9月9日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)において、“bendamustine”と“chronic lymphocytic leukemia”の2つのキーワードを用いて検索を実施し、86報の文献を得た。その中より、ベンダムスチン療法単独療法とベンダムスチンおよびリツキシマブの併用療法（BR療法）について、前方視試験2報、ベンダムスチンとCLLに関する総説12報を選定した（合計14報）。

<海外における臨床試験等>

1) 未治療のCLL患者を対象として、ベンダムスチンとクロラムブシルの有効性及び安全性を比較する無作為化比較第3相試験¹⁾

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al: Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009; 27:4378-84. (文献番号#1)

【方法】

A群：ベンダムスチン群：4週間を1サイクルとし、100 mg/m²/日をDay1及びDay2に30分間以上かけて静脈内投与

B群：クロラムブシル群：0.8 mg/kg/日をDay1及びDay15に経口投与

【結果】

1) 有効性

全体 (319例)	ベンダムスチン群 (162例)	クロラムブシル群 (157例)	P値
奏効率	68%	31%	P<0.0001
完全寛解率	31%	2%	
PFS (ヵ月)	21.6	8.3	P<0.0001
奏効期間 (ヵ月)	21.8	8	

2) 安全性(NCI-CTC)

全体 (319例)	ベンダムスチン群 (162例)	クロラムブシル群 (157例)
血液 (G3+4)	40%	19%

重症感染症	8%	3%	
<p>全体で 319 人（ベンダムスチン群 162 例、クロラムブシル群 157 例）の患者は両群に無作為に割りつけた。有効性については、完全または部分寛解が、ベンダムスチン群で 110 例（68%）、クロラムブシル群で 48 例（31%）に認められた（$P < 0.0001$）。クロラムブシル群に比較してベンダムスチン群において、より多くの完全寛解例が認められた（31% vs. 2%）。また、無増悪生存期間の中央値は、ベンダムスチン群、クロラムブシル群で各々 21.6 ヶ月と 8.3 カ月（$P < 0.0001$）であった。</p> <p>安全性については、グレード 3/4 の有害事象（NCI-CTC 基準）は、クロラムブシル群に比べてベンダムスチン群で頻度が高い傾向にあった（40% vs. 19%）。グレード 3/4 の重症感染症の頻度は、ベンダムスチン群で 8%、クロラムブシル群で 3% の症例に発現した。</p> <p>【結論】</p> <p>進行期 CLL 患者の一次治療において、ベンダムスチンはクロラムブシルに比較して、有意に高い有効性を有し、臨床的に管理可能な毒性プロファイルを示した。</p> <p>2) 再発・難治性の CLL 患者に対するベンダムスチン・リツキシマブ併用療法（ドイツ CLL 研究グループ 多施設共同第 2 相試験）²⁾</p> <p>Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Aug 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21844497. (文献番号# 2)</p> <p>【方法】</p> <p>対象：再発・難治性 CLL 患者 78 例（フルダラビン難治例 22 例、17p 欠損 14 例を含む） 治療：ベンダムスチン 70 mg/m²/日を Day1 及び Day 2 に静脈内投与。Day0 にリツキシマブを投与する（第 1 サイクルは、375 mg/m²/日、以降のサイクルは 500 mg/m²/日）。4 週間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル投与。</p> <p>【結果】</p> <p>解析対象例 78 例の年齢中央値は 66.5 歳で、37.5% の症例は 70 歳以上であった。Binet 病期分類では、ステージ B,C が各々 32.1%, 48.0% を占め、80.8% の症例がフルダラビン単剤もしくは併用療法の治療歴を有していた。</p> <p>全体での奏効率は 59.0%（95% CI、47.3 - 70.0%）。完全寛解、部分寛解、および結節の部分寛解は各々 9.0%、47.4%、および 2.6% であった。フルダラビン難治例における奏効率は 45.5% で、フルダラビン感受性の患者では 60.5% であった。</p> <p>サブグループ解析では、11q 欠損患者で 92.3%、トリソミー 12 で 100%、17p 欠損で</p>			

7.1%、IGHV 変異なしの患者で 58.7%に有効性が認められた。また、追跡期間中央値 24 カ月時点における EFS は 14.7 カ月であった。

重症感染症は、患者の 12.8%に発現し、グレード 3・4 の好中球減少症、血小板減少、貧血が、各々23.1%、28.2%、および 16.6%に認められた。

【結論】

再発 CLL 患者において、BR 併用による免疫化学療法は有効でありかつ安全であり、フルダラビン難治性患者においても高い有効性が示された。主な毒性は、骨髄抑制ならびに感染症であり、臨床的に忍容可能であった。

これらの有望な結果に基づき、さらに未治療の CLL 患者に対する BR 併用療法の評価のための第 II 相試験の開始が待たれる。

<日本における臨床試験等>

1) 該当なし

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

1) 米国Food and Drug Administrationによる承認：未治療のCLL患者を対象として、ベンダムスチン（TREANDA）とクロラムブシルの有効性及び安全性を比較する無作為化比較第3相試験

米国の Food and Drug Administration (FDA) による承認審査において、希少疾病用医薬品として迅速審査が行われた。

FDA は、下記の第 3 相試験の審査結果に基づき、2008 年 3 月に慢性リンパ性白血病を承認した。

(FDAの有効性、安全に関するサマリーレビューの抜粋)

Clinical / Statistical - Efficacy

Clinical Review

The Clinical Review was completed on March 5, 2008 and made the following recommendation on regulatory action:

The efficacy and safety reviewers recommend approval of Treanda for the following Indication, if the applicant can provide adequate financial disclosure information.

“TREANDA (bendamustine hydrochloride) for Injection is an alkylating agent indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Efficacy relative to first line therapies other than chlorambucil has not been

established."

In addition to the phase 4 commitments recommended by Clinical Pharmacology, the Clinical Review recommended that "The applicant should continue to follow subjects of study 02CLLIII for survival outcome."

Clinical Review Addendum

A Clinical Review Addendum was completed on 31/18/08. The addendum reviewed the updated financial disclosure information provided by the applicant, provided an analysis of drug-induced liver injury, and evaluated the data submitted by the applicant to support their labeling recommendations for dose modifications for toxicity.

The applicant was able to obtain financial disclosure information from all but two investigators. One was deceased and the other on an extended vacation. The review reached the following conclusions regarding financial disclosure:

The available information does not suggest that the study results would be influenced by financial interest since no personal financial interest was reported by any of the investigators. Due to the small number of investigators for whom financial disclosure information is not available and the small number of patients enrolled by these investigators, it is unlikely that the information not available to date would influence FDA's interpretation of the study results.

Cross-Discipline Team Leader Review

The Cross-Discipline Team Leader Review was completed on March 5, 20 08. The review recommended the following regulatory action:

Pending reviews of DMETS and DDMAC, all disciplines recommend approval of Treanda for CLL. A statistically significant improvement in response rate, and Progression free survival was observed. The adverse event profile is acceptable.

Statistical Review and Evaluation

The Statistical Review and Evaluation was completed on February 20, 20 07 and made the following conclusions and recommendations:

The sponsor submitted this application to evaluate the efficacy of Treanda (Bendamustine) compared with chlorambucil in the initial treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Binet stage B or Binet stage C requiring treatment. The applicant is seeking approval based on the primary efficacy endpoints, overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS). ORR was the proportion of patients in each treatment group with a best response of CR, nPR, or PR. Progression-free survival (PFS) was defined as the

time from randomization to progressive disease (PD) or death for any cause, whichever occurred first. The primary analyses were based on the Independent Committee for Response Assessment (ICRA) adjudicated responses and adjudicated event time points. This application was based primarily on data from a Phase III pivotal study (02CLLIII). This was an open-label, randomized, Phase 3 study. Patients were randomly assigned (with stratification by Binet stage and study center) to either the bendamustine or chlorambucil treatment group at a ratio of 1: 1

A total of 302 patients were screened and 301 were randomly assigned to treatment (1 patient was not assigned to a treatment group due to refusal) at 45 centers throughout 8 countries. The sponsor reported that the proportion of patients with ORR was 62% in the bendamustine treatment group compared with 33% in the chlorambucil treatment group ($p < 0.0001$) as determined by the Independent Committee for Response Assessment (ICRA). The primary PFS analysis showed that the bendamustine treatment was superior to chlorambucil treatment (median 21 vs. 9 months, hazard ratio (HR) 0.23, $P < 0.0001$). Based on the data submitted by the sponsor these results were confirmed by this reviewer and the data support the efficacy claim.

Whether the endpoints and the sizes of the effects on these two endpoints in this phase III study are adequate for approval is a clinical decision.

Statistical Team Leader's Memo

The statistical team leader's memo of 2/25/08 made the following conclusion and recommendation:

This Team Leader's memo of the New Drug Application (NDA) submission seeking approval for bendamustine (Treanda) as the first line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) based on one randomized study comparing to chlorambucil in previously untreated adults with symptomatic Binet stage B or stage C CLL requiring treatment. I concur with the primary reviewer, Dr. Tang's conclusion that the data submitted supports the claim that bendamustine has demonstrated superior overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) compared to chlorambucil (ORR of 59% vs. 26% and PFS HR= 0.52, p -value < 0.0001). Please refer to the primary review by Dr. Tang for the details of the study and the results.

Progression-free survival was assessed by a panel of three independent expert hematologic oncologists and also objectively calculated using an algorithm based on NCI working group criteria. According to the sponsor, in performing the review

the members of the independent panel were allowed to exercise clinical judgment in determining response and did not include bone marrow evaluations as required by the NCI working group criteria. The FDA reviewers were able to verify the calculated response rates and PFS, but could not verify the same as determined by the independent panel due to the subjective nature of the independent evaluation. Therefore, it is recommended that the calculated response rates and PFS estimates be included in the product label.

Comment: There are discrepancies in the response rates in the statistical review and the statistical team leader's memo and in the hazard ratios for OFS in the statistical review, the statistical team leader's memo, and the draft labeling. As noted in the statistical team leader's memo, the calculated response rates and PFS estimates should be included in the package insert. The calculated response rates were 59% for bendamustine and 26% for chlorambucil. The calculated PFS hazard ratios were 0.52 for the unadjusted analysis and confirmed that the hazard ratio for PFS in the package insert should be 0.27 since the adjusted analysis was prespecified.

I concur with the recommendations of the clinical and statistical reviewers. Although only a single randomized trial was submitted, the efficacy results are clinically and statistically robust. There are no efficacy issues that would preclude approval.

Safety

The safety profile of bendamustine is summarized in the following excerpts from the agreed upon package insert:

Adverse reactions were reported according to NCI CTC v. 2.0. In the randomized CLL clinical study, hematologic adverse reactions (any grade) in the TREANDA group that occurred with a frequency greater than 15% were neutropenia (28%), thrombocytopenia (23%), anemia (19%), and leukopenia (18%). Non-hematologic adverse reactions (any grade) in the TREANDA group that occurred with a frequency greater than 15% were pyrexia (24%), nausea (20%), and vomiting (16%).

Other adverse reactions seen frequently in one or more studies included asthenia, Fatigue, malaise, and weakness; dry mouth; somnolence; cough; constipation; Headache; mucosal inflammation and stomatitis.

Worsening hypertension was reported in 4 patients treated with TREANDA in the randomized CLL clinical study and none treated with chlorambucil. Three of these

4 adverse reactions were described as a hypertensive crisis and were managed with oral medications and resolved.

The most frequent adverse reactions leading to study withdrawal for patients receiving TREANDA were hypersensitivity (2%) and pyrexia (1 %).

In the randomized CLL clinical study, 34% of patients had bilirubin elevations, some without associated significant elevations in AST and ALT. Grade 3 or 4 increased bilirubin occurred in 3% of patients. Increases in AST and ALT of grade 3 or 4 were limited to 1% and 3% of patients, respectively. Patients treated with TREANDA may also have changes in their creatinine levels. If abnormalities are detected, monitoring of these parameters should be continued to ensure that significant deterioration does not occur.

<その他の文献等>

- 2) Gribben JG, O'Brien S. : Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol., Feb 10, 2011; 29(5):544-50.

Bendamustine is a potent alkylating agent developed in East Germany more than 30 years ago and recently approved for use in CLL in the United States in 2008. This agent has some structural similarity to purine analogs, but preclinical data do not clearly show purine analog-based activity.³⁸ The drug was approved by the US Food and Drug Administration on the basis of a randomized trial of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with CLL. The CR rate with bendamustine was 29% and the ORR was 68%, both of which were higher than those seen with chlorambucil (CR rate, 4% and ORR, 39%). The median PFS with bendamustine was 21 months, significantly longer than the 9 months seen with chlorambucil.²⁹ Recent data from the GCLLSG suggest that bendamustine in combination with rituximab (BR) produces higher response rates than those seen with bendamustine alone.³⁹ This combination produced a CR rate of 33% and an ORR of 89%. Although CR rates appear somewhat inferior in this phase II trial compared with those seen with FCR, ORRs appear comparable, and an ongoing first-line randomized trial is comparing the combination of BR to FCR.

参考文献

29. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al: Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 27:4378-4384, 2009

38. Gandhi V, Burger JA: Bendamustine in B-cell malignancies: The new 46-year-old kid on the block.

Clin Cancer Res 15:7456-7461, 2009

39. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al: Bendamustine combined with rituximab (BR) in firstline therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG).

Blood 114:89, 2009 (abstr 205)

3) Michael Hallek and Natal Pflug : Chronic lymphocytic leukemia

Annals of Oncology 2010;21(Supplement 7): vii154-vii164

Bendamustine hydrochloride is an alkylating agent containing a benzimidazole ring. It was approved by the US Food and Drug administration (FDA) for the treatment of CLL in 2008, after having been developed in East Germany over 40 years ago. In March 2010 the European Medicines Agency (EMA) followed in granting marketing authorization for bendamustine for patients with CLL. Both approvals were based upon the results of a randomized phase III trial comparing bendamustine with chlorambucil [13]. The overall response (OR) and median progression-free survival (PFS) rates were 67% and 22 months, respectively, for bendamustine versus 30% and 8 months for chlorambucil (both $P < 0.0001$).

Even though fludarabine and bendamustine when used as single agents tend to show higher efficacy (response rates, CR rates and longer PFS than chlorambucil, their role as monotherapy in CLL remains questionable. With the advent of monoclonal antibodies and the creation of highly effective chemoimmunotherapies, monotherapeutic application of traditional chemotherapeutic agents is only indicated in elderly or unfit patients in whom drugs that carry more myelotoxicity than chlorambucil may not offer enough benefit to replace the old standard.

The GCLLSG also tested the combination bendamustine plus rituximab(BR) in two Phase II trials. Fischer et al. [47] enrolled 81 patients with relapsed CLL. Patients received 70 mg/m² of bendamustine on days 1 and 2 and 375 mg/m² of rituximab on day 1 of the first cycle and 500 mg/m² on day 1 of subsequent cycles administered every 28 days for up to six cycles. Grade 3/4 neutropenia and thrombocytopenia occurred in 12% and 9% of all courses, respectively. There were 16 episodes (5%) of grade ≥ 3 infections with treatment-related deaths in 4% of patients. ORR was 77% with 15% CRs. These results compare favorably with the

FCR regimen in that BR achieves similar response rates, but induces less neutropenias than FCR.

参考文献

13. Knauf WU, Lissichkov T, Adaoud A et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): results of an international phase III study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: 2043.
 47. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicentre phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: 330.
- 4) Motta M, Wierda WG, Ferrajoli A.: Chronic lymphocytic leukemia: treatment options for patients with refractory disease. Cancer. Sep., 2009 1; 115(17):3830-41.

AGENTS WITH A DIFFERENT MECHANISM OF ACTION : BENDAMUSTINE, FLAVOPIRIDOL, AND LENALIDOMIDE

Bendamustine is a chemotherapeutic agent with both an alkylating and purine analogue-like structure that has been investigated in patients with CLL both as monotherapy and in combination with other agents (Table 3).^{55,56} Bremer⁵⁷ reported that bendamustine is able to induce a high number of disease remissions in patients with CLL, including patients with prior treatment with alkylators. In 2005, the German CLL Study Group published the results of a phase 1-2 study of 16 patients with recurrent or refractory CLL.⁵⁸ The OR rate was 56%; 2 patients achieved a CR, 5 patients achieved a PR, and the median duration of response was 42.7 months. The combination of bendamustine, mitoxantrone, and rituximab was also tested in patients with recurrent and refractory lymphoproliferative disorders.⁵⁹ Twenty-one patients with CLL, 6 of whom (27%) had received prior treatment with fludarabine, were treated in this study. Patients with CLL received a lower dose of bendamustine (80 mg/m²) on Days 1 to 2; mitoxantrone at a dose of 10 mg/m² on Day 1; and rituximab at a dose of 375 mg/m² on Days 8, 15, 22, and 29. The administration of bendamustine was repeated on Days 36 through 37, and mitoxantrone was repeated on Day 36 and every 4 weeks thereafter up to a maximum of 6 cycles. The OR rate in patients with CLL was 95%, with 23% of patients achieving a CR and 73% of patients achieving a PR.

参考文献

55. Koppler H, Heymanns J, Pandorf A, et al. Bendamustine plus mitoxantrone-a new effective treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase I/II study.
Leuk Lymphoma. 2004;45:911-913.
56. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia.
J Cancer Res Clin Oncol. 2001;127:48-54.
57. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's-lymphomas.
J Cancer Res Clin Oncol. 2002;128:603-609.
58. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group.
Haematologica. 2005;90:1357-1364.
59. Weide R, Pandorf A, Heymanns J, et al. Bendamustine/mitoxantrone/rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study.
Leuk Lymphoma. 2004;45:2445-2449.
- 5) Eric Winer, Julie Gralow, et al : Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening-A Report From the American Society of Clinical Oncology
J Clin Oncol 2008;27:812-826
- Bendamustine for CLL: Although CLL is incurable, it can be managed for long periods of time. A large, international study adds another approach to the treatment arsenal for the disease, finding that the anticancer drug bendamustine (Treanda; Cephalon Inc, Frazer, PA) eliminated CLL in 30% of patients, compared with only 2% of patients who received the standard chlorambucil. The data led to the approval of bendamustine for CLL by the FDA in March 2008.
- Major Advance
- Bendamustine is effective against CLL. CLL is diagnosed in more than 15,000 people each year, primarily in adults age 50 and older. There is no cure, though

chemotherapy (with chlorambucil, cyclophosphamide, or fludarabine) is often used to slow the progression of the disease.

Bendamustine has been used in Europe for some 30 years. It was believed to have the same properties of similar drugs called alkylating agents, but researchers have recently learned more about its modes of action and its potential use for treating a variety of hematologic cancers¹.

An international phase III study found that bendamustine eliminated cancer completely in 30 % of patients with CLL, compare with only 2 % of patients who received chlorambucil, which is often used to treat symptomatic CLL. Bendamustine also increased progression-free survival by more than 1 year (21.7 v 9.3 months). The data supported the use of bendamustine as first-line treatment for CLL and led to the approval of bendamustine for CLL by the FDA in March2008.

参考文献

1. Rummel MJ, Atta J, Welslau M, et al: Bendamustine and rituximab (BR) are effective in the treatment of relapsed or refractory indolent and mantle-cell lymphomas: Long-term follow-up of a phase II study.
J Clin Oncol 25:18S, 2007 (suppl; abstr 8034)
- 6) Lukas Smolej : HOW I TREAT ELDERLY OR COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
ACTA MEDICA (Hradec KraJove) 2010;53(4):213-220

Bendamustin is a unique molecule combining the properties of an alkylating agent and a purine analog, originally developed in former German Democratic Republic in 1960s and mainly used for the treatment of lymphomas. Bendamustine was approved by US Food and Drug Administration for the first-line treatment of CLL following demonstration of better ORR/CR and PFS in comparison to chlorambucil (33). German CLL Study Group published results of a dose escalation phase I/II study in 16 patients with relapsed/refractory CLL; median age was 67 years. The maximum tolerated dose was 70 mg/m² i.v. on day 1 and 2, repeated every 4 weeks. ORR/CR was 56/13 %. The median duration of response was 43 months. Most frequent grade III/IV toxicities included leukopenia(50 %) and infections(44 %) (3). The next logical step, combination of bendamustine with rituximab, was reported by the same group in 81 patients (median age 67 years) with relapsed/refractory CLL. The regimen yielded ORR/CR of 77/15 %. Severe neutropenia and thrombocytopenia occurred in 12 and 9 % of treatment courses and there were 5 %

severe infections. Treatment-related mortality was 4 % (3 patients 2x sepsis, 1x pneumonia) (25). These result suggest that bendamustine might be an effective and above all safe drug for the treatment of elderly CLL patients.

参考文献

3. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, Emmerich B, Wilhelm M, Ruelfs C, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica*. 2005; 90(10): 1357–64.
25. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD et al. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group(GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 330.
33. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*.2009; 27(26): 4378–84.

7) 飛内賢正 : Bendamustine

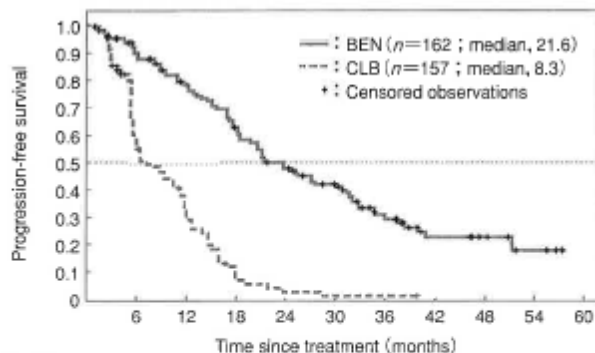
医学のあゆみ, 2010;235(5):557-562

B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)

東ドイツで施行された複数の第 II 相試験において 65～93%の奏効割合(overall response rate :ORR)が報じられていた¹⁾。2009年に、Binet stage B or Cの未治療 B-CLLに対する、bendamustine vs. chlorambucilのヨーロッパ諸国による第 III 相試験結果が報じられた¹⁰⁾。本第 III 相試験では、bendamustineの用法・用量として 100mg/m², day 1 and 2の4週ごと6コースまでの反復投与が採用された。Grade 3以上の血液毒性や感染症は bendamustine 群のほうに高頻度に認められたものの、ORR, 完全奏効割合(complete response rate : % CR), 無増悪生存(progression-free survival : PFS), 奏効期間(duration of response)の有効性に関するいずれのパラメータにおいても bendamustine 群が統計学的有意差をもって上まわった¹⁰⁾。図4に両群のPFSを示す(8.3months vs. 21.6 months, P<0.0001)。アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)による本剤のCLLに対する承認取得は本第 III 相試験結果に基づくものである^{1) 10)}。再発・再燃 B-CLL患者に対する bendamustine 単剤もしくは rituximab との併用の臨床試験が行われているが、未治療例とは異なり、70 mg/m², day 1 and 2の4週ごと投与が選択されている。これは

前治療として fludarabine 投与歴を有することが多い B-CLL 患者では bendamustine の骨髄毒性、とくに血小板減少が問題になりやすいためと考えられる

1. 11)



No. left :	
BEN	162 116 94 73 54 42 23 10 7 3 0
CLB	157 59 29 6 2 1 1 0 0 0 0

図 4 未治療慢性リンパ性白血病患者に対する第 II 相試験における bendamustine 投与群 (BEN) と chlorambucil 投与群 (CLB) の無増悪生存期間¹¹⁾

参考文献

- 1) Cheson, B.D. and Rummel, M.J.: J. Clin. Oncol., 27 : 1492-1501, 2009.
- 10) Knauf, W.U. et al.: J Clin.Oncol., 27 : 4378. 4384, 2009.
- 11) Fischer, K.et al.: Blood, 110: 913a-914a, 2007. (abstract 3106)

- 8) 谷脇雅史、松本洋典：リンパ系腫瘍治療におけるベンダムスチンの役割
血液・腫瘍科, 2009;59(4):393-401

3. 慢性リンパ性白血病

比較的少数例の解析ではあるが、旧東ドイツでは経験的投与量を用いた第 II 相試験が行われ、安全性も許容できるものであった。以下に、ヨーロッパでの第 III 相試験とドイツでの第 II 相試験の結果を示す。

Intergroup CLL 研究(2008 年)¹⁶⁾ : 75 歳以下で治療適応のある未治療 CLL 305 例に対し、ベンダムスチン 100mg/m²×2 日、もしくは経口クロラムブシル 0.8mg/kg, 1, 15 日目(いずれも 4 週間ごと、最大 6 サイクル)の比較試験が行われた。全奏効割合 (ORR)はベンダムスチン群で 68%(CR 30%), クロラムブシル群で 39%(CR2%)と前者で有意に良好であった(P<0.0001)。奏効割合は、ベンダムスチン群で 70%(CR34%)と 61%(CR 22%), クロラムブシル群で 47%(CR 3 %)と 22 % (CR 0 %)であった。無増悪生存期間中央値は 21.7 か月 vs. 9.3 か月、寛解期間中央値は 18.9 か月 vs. 6.1 か月で、ベンダムスチン群で良好で、あった(いずれも P<0.0001)。全生存割合に差は認めなかった。

German CLL study group(GCLLSG), CLL2M 試験(2008年)¹⁷⁾: 再発・難治性 CLL に対して, ベンダムスチン 70mg/m²×2 日間の投与に併用して, リツキシマブを第 1 サイクルに 375mg/m², 引き続くサイクルでは 500mg/m² の投与を, 4 週間ごとに 6 サイクルまで行った. 登録した 81 例のうち最初の 31 例の結果が報告されている. 奏効割合は 65%で, CR は 13%であり, フローサイトメトリーによる解析では分子寛解が得られた症例はなかった. 有害事象として, CTC grade 3-4 の貧血が 6.3%, 白血球・好中球減少が 10.8%, 血小板減少が 11.9%にみられた. 感染症による 3 例の死亡が認められた.

参考文献

16) Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL):results of an international phase III study [abstract 2043]. Blood 2007;110:609a.

17) Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD, et al. Bendamustine in combination with rituximab(BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): A multicentre phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract 3106] . Blood 2007 ; 110 : 913a.

- 9) 石澤賢一 ; B 細胞性リンパ腫と B 細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性
血液・腫瘍科, 2010;60(1):57-64

慢性リンパ性白血病に対する有効性, 安全性

1. 塩酸ベンダムスチン単剤の治療成績

(1)再発例に付する第 I/I 相試験⁹⁾

対象: クロラムブシルあるいはフルダラピンの治療歴のある Binet B, C の CLL.

治療法: 開始用量はベンダムスチン 100mg/m²で, day1, 2 に投与して 3~4 週ごとに繰り返す. 用量制限毒性(DLT)の有無により 10mg/m²刻みで増量, 減量するデザインで実施された. DLT はグレード 3 以上の非血液毒性, グレード 4 の原疾患によらない血液毒性と定義された.

結果: 16 名がエントリーされた. 年齢の中央値は 67 歳 (57~83 歳)で, Binet C は 10 名. 前治療レジメン数の中央値は 3 レジメン.

高尿酸血症, 感染症, 血液毒性などの DLT が複数 100mg/m², 90mg/m², 80mg/m² コホートで観察され, MTD, 推奨用量ともに 70mg/m²に決定された. 奏効率(CR+PR+SD)56%で CR 2 例であった.

コメント: 非ホジキンリンパ腫と異なり CLL では, 原疾患により骨髄機能が低下

していること、また免疫抑制状態にあり易感染性であることより用量の再検討が必要であり、結果的に再発非ホジキンリンパ腫に対する用量の約 6 割が推奨用量となった。

(2)初発例に対する第 III 相試験¹⁰⁾

対象：未治療，CLL. Binet stage B, C.

治療法：ベンダムスチン投与群とクロラムブシル投与群に 1：1 に無作為化割り付け。ベンダムスチンは 100mg/m²を day1, 2 に投与，1 コースを 4 週間として，治療効果により最大 6 コースまで投与。クロラムブシル群は 0.8mg/kg を day 1, 15 に投与。1 コースを 4 週間として，同様に治療効果により最大 6 コースまで投与。

結果：ベンダムスチン群 162 例，クロラムブシル群 157 例の計 319 例が登録。Binet stage B,C の割合は，ベンダムスチン群 71.6 か月，クロラムブシル群 70.7%，29.3%。

全奏効率はベンダムスチン群 68% (CR 率 31%)，クロラムブシル群 31%(CR 率 2%)。無増悪生存率の中央値はベンダムスチン群 21.6 か月，クロラムブシル群 8.3 か月(図 5)。

有害事象の頻度はベンダムスチン群 89%，クロラムブシル 79%。一般的なもの、好中球減少，発熱，血小板減少，悪心，貧血，白血球減少，嘔吐などで，ベンダムスチン群では 9 例が過敏反応で治療中止となった。

コメント：ベンダムスチンの有効性はクロラムブシルを上回り，その毒性は管理可能であること，またこれまでのフルダラビン単剤の報告に匹敵する有効性が示された。本試験の結果をもって FDA は 2008 年 3 月，CLL に対してベンダムスチンを承認した。

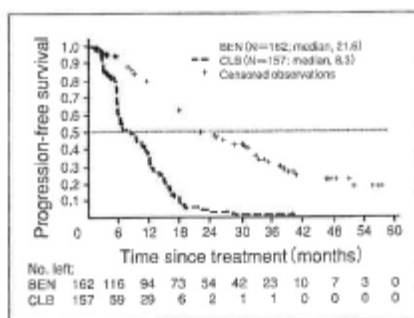


図5 クロラムブシル，ベンダムスチン群の無増悪生存曲線 (文献¹⁰⁾より引用改変)

2. リツキシマブ併用の治療成績：初発 CLL に対する第 II 相試験¹¹⁾

対象：治療を要する初発 CLL.

治療法：ベンダムスチン 90mg/m²を day1, 2 に投与し，28 日ごとに最大 6 コース実施。リツキシマブは 1 コース目は 375mg/m²，2 コース日以降は 500mg/m²投与。

結果：117 名がエントリーされ，合計 583 コース実施された。Binet A, B, C は，それぞれ 11.1%，41.0%，47.9%。全奏効率 90.9%，CR 率 32.7%。主な有害事象は骨髄抑制で，グレード 3 以上の頻度は，全実施コース数あたり貧血 4.9%，白血球減少 14.6%，好中球減少 6.5%，血小板減少 6.1%。グレード 3 以上の感染症は 29 エピソード

ドに全実施コース数の 5.1%に認められた。

コメント：B-R 療法の未治療 CLL の有効性を明らかにしたもので、有害事象も懸念された感染症を含めて許容範囲であった。この結果を受けてドイツでは B-R 療法と FCR 療法の比較試験を実施中である。

3. 今後の検討課題

これまでの試験の成績をみる限り、既治療例に対してベンダムスチンが治療選択肢の 1 つとなるのは明らかである。初発例に関しては、第 III 相試験はクロラムブシルとの比較である点が議論を呼ぶところであり、B-R 療法と FCR 療法の比較試験の結果が待たれる。

参考文献

- 9) Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia : results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica* 2005 ;90 :1357.
- 10) Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009 ;27 :4378.
- 11) Fisher K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL : a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009;114:abstr205.

(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) Goede V, Eichhorst B, and Hallek M.; *Leukemias: principles and practice of therapy* Chapter 25 : Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia: Front-line and Salvage. Blackwell Publishing Ltd. p.308-14, 2011

Bendamustine is a type of purine analog/alkylator hybrid drug that is also active in CLL. The latest results from a randomized phase III trial indicate that front-line therapy with bendamustine is safe and highly effective[10]. Bendamustine induced complete remissions in 30% and overall remissions in 68% of treatment-naive cases. Moreover, progression-free survival was significantly longer than with chlorambucil (22 vs. 9 months). However, it remains to be elucidated whether bendamustine is also superior to chlorambucil in elderly and physically

unfit patients with primary CLL.

Apart from FCR, pentostatin plus cyclophosphamide[24] and bendamustine have also been successfully combined with rituximab to treat primary CLL (PCR regimen, BR regimen). Remission rates were comparable with those with FR and FCR. Of note, the PCR regimen has shown good antileukemic activity and relatively mild toxicity in elderly patients [25]. Future clinical trials are now under way to further optimize treatment with FCR or with other chemoimmunotherapeutic regimens (eg, FR, PCR, BR) that may be equally active but less toxic than FCR.

参考文献

10 Knauf K , Lissichkov T , Aldaoud A , *et al.* Bendamustine versus chlorambucil in treatment - naive patients with B - Cell chronic lymphocytic leukemia (B - CLL): results of an international phase III study.

Blood (ASH Annual Meeting) 2007 ; 110 : 2043.

24 Kay NE , Geyer SM , Call TG , *et al.* Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia.

Blood 2007 ; 109 : 405 – 11 .

25 Lamanna N , Kalaycio M , Maslak P , *et al.* Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well - tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 2006 ; 24 : 1575 – 81.

2) Thomas J. Kipps ; Williams Hematology : CHAPTER 94 CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND RELATED DISEASES

8 ed., McGraw-Hill Professional, p1450, 2010

Bendamustine Bendamustine (Treanda) is a relatively new alkylating agent that has activity in CLL. Although this agent was synthesized with the intent of combining the alkylating properties of mechlorethamine with the purine antimetabolite properties of benzimidazole, the activity of bendamustine appears to stem from its capacity to act as an alkylating agent.⁵⁶¹ Phase I/II trials with bendamustine at 70 to 100 mg/m² given intravenously on each of two consecutive days every 4 weeks demonstrated overall response rates of 56 to 93 percent and complete response rates of 7 to 29 percent in patients with relapsed/refractory

CLL.⁵⁶²⁻⁵⁶⁵ A phase III trial comparing the activity of chlorambucil versus bendamustine in the initial therapy of 319 patients with CLL demonstrated significantly higher response rates in patients treated with bendamustine.⁵⁶⁶ For this study, patients were randomized to receive either chlorambucil (at a dose of 0.8 mg/kg on days 1 and 15, or as divided doses on days 1 and 2 and 15 and 16, every 4 weeks) or bendamustine at a dose of 100 mg/m² on days 1 and 2 every 4 weeks. Depending on tolerance and response, patients received up to six cycles of therapy. Complete and partial responses were observed in 68 percent of the bendamustine treated group and in 31 percent of the chlorambucil-treated group. Moreover, median progression-free survival was 21.6 months for the bendamustine-treated subgroup and 8.3 months for the chlorambuciltreated subgroup ($P < 0.0001$). Because of these findings, the FDA approved bendamustine for use in the initial therapy of CLL in 2008.⁵⁶⁷

Myelosuppression is the major toxicity incurred by patients treated with bendamustine. In the registration phase III study, 23 percent of treated patients developed grade 3 and 12 percent developed grade 4 neutropenia or thrombocytopenia.⁵⁶⁶ This has prompted consideration for using a reduced dose of bendamustine at 70 mg/m² on days 1 and 2 of each cycle instead of the 100 mg/m² per day dose, particularly for treatment of previously treated patients or elderly patients who might have limited myeloid reserve. For patients who experience grade 3 or greater hematologic toxicity following treatment, it is recommended that the dose be reduced to 50 mg/m² on days 1 and 2 of each cycle. If grade 3 hematologic toxicity recurs, then further reduction of the dose to 25 mg/m² on days 1 and 2 should be considered. In the event of grade 4 hematologic toxicity or clinically significant grade 2 or higher nonhematologic toxicity, then treatment should be delayed until such toxicity has resolved, or at the discretion of the treating physician.

Pharmacokinetics Bendamustine is primarily metabolized by hydrolysis to metabolites with low cytotoxic activity. Its half-life in the plasma following intravenous administration is approximately 40 minutes. More than 90 percent of the metabolized drug is excreted in the feces. Despite this noted pharmacology, bendamustine is not recommended for treatment of patients with a GFR of less than 23 mL/min/m².

参考文献

561. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al: Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents.
Clin Cancer Res 14:309, 2008.

562. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K: Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia.
J Cancer Res Clin Oncol 127:48, 2001.
563. Aivado M, Schulte K, Henze L, et al: Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Results and future perspectives.
Semin Oncol 29:19, 2002.
564. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al: Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase I/II study of the German CLL Study Group.
Haematologica 90:1357, 2005.
565. Lissitchkov T, Arnaudov G, Peytchev D, Merkle K: Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy.
J Cancer Res Clin Oncol 132:99, 2006.
566. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al: Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.
J Clin Oncol 27:4378, 2009.
567. Traynor K: Treanda approved for chronic lymphocytic leukemia.
Am J Health Syst Pharm 65:793, 2008.

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) 米国におけるがん診療ガイドラインである NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guideline 2011 V3 において、「CLL/SLL」の未治療例および再発・再燃例における治療選択肢として、ベンダムスチン単剤もしくはリツキシマブとの併用療法が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(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) 該当なし

(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) 要望効能・効果:「慢性リンパ性白血病」

- ▶ 未治療例の慢性リンパ性白血病患者を対象に欧州で実施されたクロラムブシルとの第Ⅲ相比較試験の成績に基づき、米国、英国、仏国、独国の承認されている効能・効果が「慢性リンパ性白血病」となっていること。
- ▶ 当該疾患の診断基準は国内外で差がなく、本邦の医療現場でも「慢性リンパ性白血病」と診断していること。

<要望用法・用量について>

1) 本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。用法・用量については、英国、仏国、独国における承認用法・用量「現時点では、4週を1サイクルとし、Day1及びDay2にベンダムスチン塩酸塩 100 mg/m²を30分から60分かけて静脈内投与する。」を要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 慢性リンパ性白血病は、欧米では全白血病のおよそ3割を占める最も頻度の高い白血病であるのに対して、国内では欧米のおよそ10分の1、国内年間発症率は10万人あたりおよそ0.3人と推定され、希少疾病に該当する。

参考文献

押味和夫編. 白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療.

磯部泰司、押味和夫. “慢性リンパ性白血病と類縁疾患の治療”

CLLは、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に分類される小細胞性リンパ腫(SLL)と類縁疾患であり、両疾患は、病理学的な差異はみられず、米国NCCNガイドラインにおいては治療戦略も同一の治療法が選択され、国内での実地医療においても類縁疾患として治療が行われている。

要望医薬品は、ドイツにおいて40年以上の及ぶ使用経験を有し、欧米において既にCLLならびに低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の適応症に広く使用されており、実地医療における十分な使用実績がある。

米国におけるがん診療ガイドラインであるNCCN(National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guideline 2011 V3において、「CLL/SLL」の未治療例および再発・再燃例における治療選択肢として、ベンダムスチン単剤もしくはリツキシマブとの併用療法が推奨されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) CLL は本邦における患者数が限られていることから、本邦において臨床試験を実施することは非常に難しいと考えられる。

本邦において本剤は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を適応として 2010 年 10 月に製造販売承認され、2010 年 12 月より治療に供され、SLL に対しては、治験ならびに市販後において使用経験を有し、全例登録調査により、既に市販後の安全性の確認がなされている。以上のことから、本効能・効果に対する有用性は医学薬学上公知となっていると判断されることから、公知申請により承認されることが適切と考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

(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

- 1) Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al: Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009; 27:4378-84.
- 2) Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD, et al: Bendamustine in combination with rituximab patients with and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol Aug,15, 2011 (in press)

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

- 1) 米国 Food and Drug Administration による承認：未治療の CLL 患者を対象として、ベンダムスチン (TREANDA) とクロラムブシルの有効性及び安全性を比較する無作為化比較第 3 相試験
- 2) Gribben JG, O'Brien S. : Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol., Feb 10, 2011; 29(5):544-50.
- 3) Michael Hallek and Natal Pflug : Chronic lymphocytic leukemia Annals of Oncology 2010;21(Supplement 7): vii154-vii164
- 4) Motta M, Wierda WG, Ferrajoli A.: Chronic lymphocytic leukemia: treatment options for patients with refractory disease. Cancer. Sep., 2009 1; 115(17):3830-41.
- 5) Eric Winer, Julie Gralow, et al : Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening-A Report From the American Society of Clinical Oncology J Clin Oncol 2009;27:812-826

- 6) Lukas Smolej : HOW I TREAT ELDERLY OR COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
ACTA MEDICA (Hradec KraJove) 2010;53(4):213-220
 - 7) 飛内賢正 : Bendamustine
医学のあゆみ, 2010;235(5):557-562
 - 8) 谷脇雅史、松本洋典 : リンパ系腫瘍治療におけるベンダムスチンの役割
血液・腫瘍科, 2009;59(4):393-401
 - 9) 石澤賢一 ; B 細胞性リンパ腫と B 細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性
血液・腫瘍科, 2010;60(1):57-64
- (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況
- 1) Goede V. Eichhorst B. and Hallek M.; Leukemias: principles and practice of therapy
Chapter 25 : Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia: Front-line and Salvage.
Blackwell Publishing Ltd. p.308-14, 2011
 - 2) Thomas J. Kipps ; Williams Hematology : CHAPTER 94 CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND RELATED DISEASES
8 ed., McGraw-Hill Professional, p1450, 2010