

2016 年 11 月 14 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課長 山田雅信殿

公益財団法人日本臨床腫瘍学会
理事長 大江裕一郎
保険委員会委員長 藤原康弘

ベンダムスチンの医療上の必要性に関する意見

平素は薬事行政にご尽力いただき感謝申し上げます。

この度、シンバイオ製薬より厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の指示としてベンダムスチンの初回治療の低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）への適応に対し、日本の医療環境下における本剤の必要性に関する関連学会の意見を求められました。本件につき、日本臨床腫瘍学会としての意見を提出させていただきます

ベンダムスチンはアルキル化剤とプリン誘導体の両者に類似した骨格を有するユニークな殺細胞性の抗がん剤であり 1970 年代からドイツで使用が開始され、現在、50 カ国以上で非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫を適応として使用されております。以下に示す臨床試験結果だけでなく、その構造的にもベンダムスチンの代替となる薬剤は現時点で他にありません。

国内においては、2010 年に再発・難治性の低悪性度 B 細胞 NHL（B-NHL）ならびに MCL の適応について既に承認されて医療現場で広く使用され、奏効率と無再発生存率の高さおよび安全性の面から当該患者の福音となっています。しかし低悪性度 B-NHL および MCL は予後が改善されたとは言え、長期的には再発・再燃を繰り返し、決して満足できる成績ではありません。したがって、初回治療としてより有効で安全な治療薬の導入が切望されています。

こうした中で、初回治療の日本人低悪性度 B-NHL および MCL 患者を対象として、本剤とリツキシマブの併用第二相試験が行われ、海外試験と同様に日本人患者においても有効性並びに安全性が確認されました（第 78 回日本血液学会：演題番号 OS-3-101）。しかし、未だ承認に至っておりません。

本剤の初回治療の低悪性度 B-NHL ならびに MCL の有効性についての海外臨床試験では、ベンダムスチン（B）とリツキシマブ（R）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+プレドニゾン併用（R-CHOP）療法（275 例）の第三相比較試験（StiL NHL 1-2003 試験）が実施されています。

本試験は BR 療法群の R-CHOP 療法群に対する無増悪生存期間（PFS）における非劣性デザインによる検証的試験で、主要評価項目である PFS 中央値は、追跡期間中央値 45 ヶ月で、R-CHOP 療法群と比較して BR 療法群の非劣性が検証されました。さらに追加で施行された優越性検定では BR 療法群の優越性が示されました。また、副次的評価項目である CR 率についても、BR 療法群の R-CHOP 療法群に対する優越性が示されました。有害事象に関しては BR 療法群では、R-CHOP 療法群と比較して白血球減少、好中球減少および発熱性好中球減少症の発現が低頻度であり、また脱毛症、末梢神経障害、口腔粘膜炎などの非血液毒性が軽微でした。これらの有害事象は、化学療法施行中の患者の ADL を低下させうる主因であり、BR 療法群においてこれらの有害事象が R-CHOP 療法に比して軽微であることは当該患者にとって臨床的に極めて大きな意義を有すると考えられます。

当学会は、以上の成績をもとにわが国において初回治療の低悪性度 B-NHL および MCL への適応追加につき、ご尽力くださるよう希望いたします。