緒言

レナリドミドは、米国 Celgene 社が創製した免疫調節薬であり、造血器腫瘍細胞の増殖阻害作用、T 細胞やナチュラルキラー細胞を介した免疫賦活作用、血管内皮細胞の遊走や接着阻害又は微小血管形成阻害による血管新生抑制作用、CD34+造血幹細胞による胎児ヘモグロビン産生促進作用、単球からの炎症性サイトカイン産生抑制作用などを有する。

これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは血液腫瘍や固形腫瘍に対する治療薬として開発が進められ、本邦では「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として 2010 年 6 月 25 日に製造販売承認を取得し、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」の効能・効果で 2010 年 8 月 20 日に承認事項一部変更承認（一変承認）を取得している。また、2015 年 12 月 21 日に未治療の多発性骨髄腫を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として、さらに 2017 年 3 月 2 日に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として、一変承認を取得した。現在、レナリドミドは本邦で B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬として、リツキシマブとの併用で開発を進めており、本申請は「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」の効能・効果の取得を目的としている。

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B 細胞性 iNHL）は、その由来細胞と悪性度によって分類された悪性リンパ腫の一つの疾患群であり、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）といったリンパ腫が含まれ、B 細胞性 iNHL のおよそ 9 割は FL と MZL が占めると考えられている（Chihara, 2014；Aoki, 2008）。また、MZL は世界保健機関（WHO）分類でさらに、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）、及び節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）の 3 つのリンパ腫に分類されている（日本血液学会, 2018）。B 細胞性 iNHL は一般的にその臨床経過は緩徐であるが、長期的には寛解と再発を繰り返す特徴を有する。そして、再発を繰り返す過程で非常に多くの治療レジメンを要するとともに、治療に対して抵抗性を示すようになる。その間に治療に対する奏効割合、奏効の質、奏効持続期間、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）などは次第に悪化し（Alperovich, 2016；Johnson, 1995）、患者は治癒することなく、最終的に死に至る（Olszewski, 2013；Sarkozy, 2017）。FL の国際予後指標である FLIPI（治療薬リツキシマブ時代以前の FL の予後予測モデル）での 5 年生存率は低リスクで 90.6%、中間リスクで 77.6%、高リスクで 52.5%であり、10 年生存率は低リスクで 70.7%、中間リスクで 50.9%、高リスクで 35.5%であった（Solal-Céligny, 2004）。また、FLIPI 2（リツキシマブ時代の FL の予後予測モデル）での 5 年生存率は低リスクで 98%、中間リスクで 88%、高リスクで 77%であった（Federico, 2009）。一方、MZL では、MALT リンパ腫の OS の中央値は 12.6 年、SMZL の OS の中央値は 8.6 年、NMZL の OS の中央値は 8.3 年であるとの報告がある（Olszewski, 2013）。

再発又は難治性の FL 及び MZL に対するサルベージ療法としては、抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブを含む治療レジメンが主流であり、リツキシマブ単独療法をはじめ、リツキシマブと様々な化学療法との併用療法が実施される（NCCN, 2018；日本血液学会, 2018）。しかし、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、標準的な治療法は確立していない。また、多くの化学免疫療法の臨床試験で FL 患者の約 20%が治療後 2 年以内に再発することが確認されており、これらの患者の予後は不良であることが報告されている（Casulo, 2015）。さらに、リツキシマブ主流の現代でも PFS の中央値は初期治療で 4.8 年、二次治療で 1.6 年、三次治療で 1.0 年、四次治療で 0.8 年、五次治療で 0.4 年と治療を重ねるにつれて短くなる（Alperovich, 2016）。このように、当該疾患にとって既存の治療法が十分でなく、未だ標準的治療法が確立していないことは医療上の

大きな課題であり、FL 及び MZL をはじめとする再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対し、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を有する新たな治療法の開発が強く望まれている。

このような医療実態下、日本人を含む再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（CC-5013-NHL-007 試験）が実施され、ランダム化二重盲検比較デザインを用いてリツキシマブ単独療法（Rit 単独療法）を対照にレナリドミドとリツキシマブとの併用療法（R^2 併用療法）の有効性、安全性を評価した。その結果、R^2 併用療法は Rit 単独療法と比べて主要評価項目である PFS を統計学的に有意に延長し、OS、全奏効割合、完全奏効割合、奏効持続期間などの副次評価項目でもその有効性は良好であった。また、R^2 併用療法の安全性もおおむねコントロール可能で、レナリドミド及びリツキシマブのそれぞれで確立している安全性プロファイルと一致しており、新たな問題は認められなかった。日本人集団でも全体集団と同様に良好な有効性を示すとともに、安全性でも日本人特有の問題は認められなかった。

以上、R^2 併用療法は、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者にとって、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすとともに、安全性も忍容可能な範囲内であり、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢となり得ると考えられる。よって、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版．金原出版株式会社; 2018.

Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, et al. Benchmark of progression free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era [abstract]. Blood. 58th ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128(22): Abstract 2955.

Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimuzu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008;58(3):174-82.

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-22.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014;164(4):536-45.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009;27(27):4555-62.

Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. J Clin Oncol. 1995;13(1):140-7.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-cell lymphomas, V.1.2019 [internet]; 2018 [cited 2018 Dec 19] Available from: https://www.nccn.org.

Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer. 2013;119(3):629-38.

Sarkozy C, Link B, Ghesquieres H, Maurer M, Nicolas-Virelizier E, Thompson C, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts [abstract]. Hematol Oncol. 14th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi. 2017;35(S2): Abstract 16.

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65.