

(別添様式1)

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; <b>日本血液学会</b>)</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><input type="radio"/> 位 (全 <input type="radio"/> 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 塩化イットリウム (90Y)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ゼヴァリン (90Y) 静注用セット</p>
	<p>会社名</p>	<p>スペクトラム・ファーマシューティカルズ合同会社 (製造販売元 (輸入元)) 2014年2月27日承継予定</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p><b>日本リンパ網内系学会</b> (選定理由) 上記学会も当該薬の対象疾患を診療する医師が多数参加しているため</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 checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	<b>効能・効果</b> (要望する効能・効果について記載する。)	<b>CD20 陽性の低悪性度濾胞性リンパ腫の初発例</b> に対する寛解導入後の地固め療法
	<b>用法・用量</b> (要望する用法・用量について記載する。)	上記効能・効果に関する用法・用量 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、イットリウム（ <sup>90</sup> Y）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）として 14.8MBq/kg（最大 1184MBq）を 10 分間かけて静脈内投与する。
	<b>備 考</b> (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。）	<b>約 9,500 人</b> <推定方法> 悪性リンパ腫患者の総数は、厚生労働省が公表している厚生労働統計一覧より、平成 20 年患者調査（文献 1-1）における「表番号 100 総患者数、傷病基本分類別」を参照し、52,000 人とした。 悪性リンパ腫患者のうち、低悪性度濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者の割合は、約 18.3%と推測されていることから（文献 1-2）、日本国内における低悪性度濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者数は 9,500 人(概算)と推定される。	
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) <b>■効能・効果</b> <b>CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患</b> 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫， マントル細胞リンパ腫 <b>■用法・用量</b> 本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム（ <sup>90</sup> Y）溶液 1500MBq を入れ、これにイブリツモマブチウキセタン溶液 1.3mL を加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム（ <sup>90</sup> Y）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、イットリウム（ <sup>90</sup> Y）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）として 14.8MBq/kg（最大 1184MBq）を 10 分間かけて静脈内投与する。また、患者の状態に応じて 11.1MBq/kg に減量する。 なお、イットリウム（ <sup>90</sup> Y）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち、イブリツモマブチウキセタン	

	<p>(遺伝子組換え)の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布の有無を確認すること。</p>
<p>「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。)</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) 低悪性度濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫はリンパ組織から発生する悪性腫瘍の一種であり、化学療法や免疫化学療法による初回治療に対して多くの患者が奏効するが、治癒は期待し難く、再発・再燃を繰り返すうちに奏効率が低下し、初回再発後の生存期間中央値は4年～5年といわれている。また、再発・再燃を繰り返しているうちに、予後不良である中等度、又は高悪性度型への病理組織学的転換が生じ、死に至る可能性が高い疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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 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) 低悪性度濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療においては、奏効期間を延長し再発を抑制することで、次の化学療法を開始するまでの期間を延長することが生存期間を延長することに繋がると考えられている。 従来、濾胞性リンパ腫患者に対する初回治療としては化学療法や免疫化学療法が選択され、追加の治療は行われていなかったが、ゼヴァリンによる地固め治療を行うことにより、無治療観察の場合と比較し、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS)の延長が確認された。この結果から、低悪性度濾胞性リンパ腫に対する地固め療法が、欧州及び米国において承認されている。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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)    ZEVALIN® (Spectrum Pharmaceuticals, Inc.) (文献 2-1)
		効能・効果    1. 適応症及び使用 1.1 ゼヴァリンは再発又は難治性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) の治療を適応とする。 1.2 <u>ゼヴァリンは初回化学療法により部分寛解又は完全寛解に達した未治療濾胞性非ホジキンリンパ腫の治療を適応とする。</u>
		用法・用量    2 用法及び用量 ※要望内容関連箇所を要約推奨される投与スケジュール: ・2.1 節において概説したようにゼヴァリン治療レジメンを施行する。 ・初回化学療法の最終投与後 6 週間から 12 週間で、血小板数が 150,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復してからゼヴァリン治療レジメンを開始する。 2.1 投与スケジュールの概要 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;">                     Day 1:                      リツキシマブ 250 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注                 </div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;">                     Day 7, 8 or 9                      リツキシマブ 250 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注                 </div> <div style="text-align: center;">↓ 4 時間以内</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;">                     Y-90 ゼヴァリンを 10 分かけて静注:                      血小板数が 150,000 個/mm<sup>3</sup> 以上に回復していることを確認後、0.4mCi/kg (14.8MBq/kg) を投与                 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;">                     Y-90 ゼヴァリンの最大投与量は 32.0mCi (1184 MBq)                 </div>
		備考
	英国	販売名 (企業名)    ZEVALIN® (Spectrum Pharmaceuticals B.V.) (文献 2-2)
		効能・効果    4.1 治療適応 ・ <u>Y-90 ゼヴァリンは未治療濾胞性リンパ腫患者の寛解導入後の地固め治療を適応とす</u>

		<p>る。<u>リツキシマブ併用化学療法に続くゼヴァリン治療の有用性は、未だ確立されていない。</u></p> <p>・Y-90 ゼヴァリンはリツキシマブ治療に再発又は不応性のCD20陽性濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）成人患者の治療を適応とする。</p>
	用法・用量	<p><u>治療レジメンは、以下の手順のように、2回のリツキシマブ静脈内投与と1回のY-90ゼヴァリンの投与から成る。</u></p> <p><u>Day 1：リツキシマブ 250mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与</u></p> <p><u>Day 7,8,9：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Y-90ゼヴァリンの投与前のリツキシマブ 250mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与（4時間以内）。</u></li> <li>- <u>Y-90ゼヴァリンを10分間かけて静脈内投与。</u></li> </ul> <p><u>Y-90ゼヴァリンの推奨される投与放射エネルギー：</u>  <u>リツキシマブ抵抗性の再発又は難治性、CD20陽性の濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>血小板数が150,000/mm<sup>3</sup>以上の患者：</u> 15MBq/kg</li> <li>- <u>血小板数が100,000/mm<sup>3</sup> - 150,000/mm<sup>3</sup>の患者：</u> 11MBq/kg</li> </ul> <p>最大投与量は1,200MBqを超えてはならない。  繰り返し使用：Y-90ゼヴァリンの再治療を受けた患者のデータは得られていない。</p> <p><u>初回導入療法が奏効した未治療濾胞性リンパ腫の患者に対する地固め療法：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>血小板数が150,000/mm<sup>3</sup>以上の患者：</u> 15MBq/kg、最大1200MBq</li> <li>- <u>血小板数が150,000/mm<sup>3</sup>未満の患者には投与できない。</u></li> </ul> <p><u>繰り返し使用：Y-90ゼヴァリンの再治療を受けた患者のデータは得られていない。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	ZEVALIN®（Spectrum Pharmaceuticals B.V.）
	効能・効果	EUで中央承認のため、英国と同様
	用法・用量	EUで中央承認のため、英国と同様
	備考	
仏国	販売名（企業名）	ZEVALIN®（Spectrum Pharmaceuticals B.V.）

		効能・効果	EU で中央承認のため、英国と同様	
		用法・用量	EU で中央承認のため、英国と同様	
		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 checked="" 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 guidelines, Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1. 2013（文献 3-14）	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Follicular Lymphoma (grade 1-2); SUGGESTED TREATMENT REGIMENS <u>First-line Consolidation or Extended Dosing (optional)</u> • <u>Chemotherapy followed by radioimmunotherapy</u> <sup>d,e,f</sup> (category 1) • Rituximab maintenance 375 mg/m <sup>2</sup> one dose every 8 wk up to 2 y for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)  d Selection of patients requires adequate marrow cellularity > 15% and < 25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets > 100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for radioimmunotherapy. e If Radioimmunotherapy is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. Cytogenetics ± FISH for known MDS markers. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT treatment. f The full impact of an induction regimen containing rituximab on RIT consolidation is unknown.	
	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	• Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al.		

		の根拠論文	<p>Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156–5163. (文献 3-1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma: Updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 patients [abstract]. Blood 2010; 116: Abstract 594 (文献 3-16)</li> </ul>
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	ESMO Clinical Practice Guidelines ; Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (文献 3-15)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>treatment plan; first line <u>consolidation/maintenance.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rituximab maintenance for 2 years improves PFS (75% vs 58% after 3 years, P &lt;0.0001) [I, B] [21].</li> <li><u>Radioimmunotherapy consolidation prolongs PFS after chemotherapy but its benefit following rituximab combinations has not been established [I, B] [22].</u></li> </ul>
		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	[22] Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156-5163. (文献 3-1)
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	英国と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	英国と同様
		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	英国と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	英国と同様
		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	
		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>

2013年8月6日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)において、“follicular lymphoma”及び“ibritumomab tiuxetan”又は“zevalin”の3つのキーワードを用いて検索を行い、150報の文献が得られた。その中から、要望効能について欧米の承認申請に用いられた第Ⅲ相無作為化比較試験、初回導入治療後の地固め療法として Zevalin が用いられた試験、さらに初回導入治療として Zevalin 単剤を用いたときの治療成績を検討した文献を選定し、以下の8報を得た。

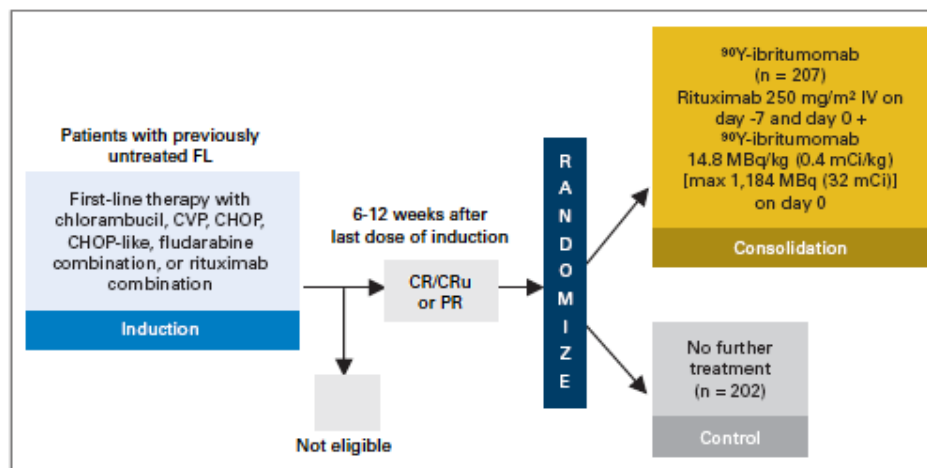
<海外における臨床試験等>

1) 進行期濾胞性リンパ腫患者を対象とした、初回寛解後の Zevalin 地固め療法と無治療観察を比較した第Ⅲ相無作為化比較試験 [FIT 試験]

- Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, et al.: Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 26: 5156-5164 (文献 3-1)
- Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, et al.: <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. J Clin Oncol. 2013; 31: 1977-1983 (文献 3-2)

未治療進行期濾胞性リンパ腫患者に対して寛解導入療法を行い、部分奏効 (PR) 以上の効果が得られた症例について、Zevalin による地固め療法を行う群 (208 例) と、無治療で経過観察を行う群 (206 例) に無作為に割り付けた (合計 414 例)。

その後追跡調査 (中央値 7.3 年) が実施され、解析対象の 409 例 (Zevalin 地固め群 207 例、無治療観察群 202 例) について、長期の安全性と有効性が検討された。



Zevalin 地固め治療群では、寛解導入治療後に部分寛解 (PR) だった患者の 77% (101 例中 78 例) が完全寛解 (CR/CRu) に転換し、最終的な完全寛解率は 87%であった。一方、無治療観察群の転換率は 17.5%に過ぎず、最終的な完全寛解率は 53%であった。この転換率は、寛解導入に用いられた治療法の種類によらず、Zevalin 地固め群の方が高かったが、リツキシマブ併用化学療法により寛解導入を受けた患者の場合のみ、症例数が少なかったため有意な差には至らなかった。

観察期間中央値 7.3 年において、Zevalin 地固め治療群の無増悪生存期間（PFS）中央値が無治療観察群と比較して、有意に 3 年間延長する結果が得られた。PFS の延長は、寛解導入治療により PR になった患者群間でも、CR/CRu に到達した患者群間でも見られ、Zevalin 地固め治療群の方が PR 患者群間で 2 年、CR 患者群間では 4.6 年の有意な PFS 延長が見られた。

	無増悪生存期間中央値			
	無治療観察群	Zevalin 地固め群	ハザード比	P 値
全症例 (n=409)	1.1 年	4.1 年	0.47	<0.001
奏効別				
CR/CRu (n=215)	2.7 年	7.3 年	0.61	0.008
PR (n=194)	0.5 年	2.5 年	0.38	<0.001

また、サブグループ解析を行ったところ、リツキシマブを含む寛解導入治療を受けた患者の PFS 中央値は、Zevalin 群が観察群よりも 3 年以上長かったにもかかわらず、症例数が少なかったために有意な差には至らなかった。

寛解導入療法	無増悪生存期間中央値			
	無治療観察群	Zevalin 地固め群	ハザード比	P 値
Chlorambucil (n=39)	1.0 年	4.5 年	0.33	0.008
CVP (n=106)	0.7 年	2.5 年	0.48	0.001
CHOP (n=122)	1.0 年	3.0 年	0.46	<0.001
CHOP-like (n=61)	2.4 年	6.9 年	0.57	0.090
Fludarabine combi (n=22)	2.4 年	3.0 年	0.62	0.40
Rituximab combi (n=59)	4.9 年	> 7.9 年	0.70	0.36

Zevalin 地固め治療で見られた有害事象の多くは血液毒性であり、Grade 3-4 のリンパ球減少、好中球減少、血小板減少が 60~70% の患者に認められた。しかし、この血球減少は一時的なもので、nadir から 3~4 週間後には回復した。これらの結果は、再発・難治性の濾胞性リンパ腫患者に Zevalin 単独治療された時の有害事象発現パターンと比べて、差がないものと考えられる。

また、Zevalin 地固め治療群の 26 例に 2 次発がんが見られたが、無治療観察群でも 14 例に見られていることから、発現率に有意差は認められなかった。AML/MDS は 7 例の患者に発生しており、年率に直すと 0.5% で、化学療法による発現率と比較して高いものではなかった。

長期の有効性及び安全性の評価により、初回治療での Zevalin の地固め療法は進行期濾胞性リンパ腫患者にとって、非常に有益な治療法であることが示唆された。

## 2) 中等度及び高リスクの濾胞性リンパ腫患者における新しい寛解導入レジメン治療後の Zevalin 地固め療法：Spanish Lymphoma Oncology Group の多施設共同、前向き第 II 相試験

Provencio M, CruzMora MA, Gomez-Codina J, et al.: Consolidation treatment with Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan after new induction regimen in patients with intermediate- and high-risk follicular lymphoma according to the follicular lymphoma international prognostic index: a multicenter, prospective phase II trial of the Spanish Lymphoma Oncology Group. *Leukemia & Lymphoma*.2013;Early Online:1-5 (文献 3-3)

リツキシマブを含む初回寛解導入治療が奏効した、中等度又は高リスク (FLIPI  $\geq 2$ ) の濾胞性リンパ腫患者 30 例を対象として、Zevalin 地固め療法の有効性と安全性を検討した。寛解導入治療として 4 サイクルの R-CHOP を投与し、PR 以上となった患者に 2 サイクルの CHOP

が追加され、12週後に Zevalin 地固め療法が行われた。

Zevalin 地固め療法により、PR 患者の 61.1% (12/18) が CR/CRu に転換し、完全奏効率は初回寛解導入治療後の 40% (12/30) から 76.6% (23/30) に向上した。

	初回寛解導入治療後	地固め療法後
	% (n=30)	% (n=30)
CR/CRu	40% (12)	76.6% (23)
PR	60% (18)	16.7% (5)
SD	0% (30)	6.7% (2)
PR から CR への転換率	—	61.1% (12/18)

観察期間中央値 26 ヶ月において、PFS 中央値、OS 中央値とも未到達であった。また、40 ヶ月までに再発した患者の次治療開始までの平均期間は 19.8 ヶ月であった。治療に関連した死亡例は見られていない。治療全体を通じて良好な忍容性を示し、最も頻度の高い有害事象は一過性の血液毒性であった。

リツキシマブを含む寛解導入治療に続く Zevalin 地固め療法は、副作用の管理が可能で、長期の PFS と OS をもたらしたことから、中/高リスクの濾胞性リンパ腫患者の初回治療において有効な治療法であることが示唆された。

### 3) 中等度/高リスクの未治療濾胞性リンパ腫患者を対象とした 4 サイクル FMR (フルダラビン+ミトキサントロン+リツキシマブ) 寛解導入治療後の Zevalin 地固め療法第 II 相試験

Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, et al.: A phase II trial of short course fludarabine, mitoxantrone, rituximab followed by <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in untreated intermediate/high-risk follicular lymphoma. Ann Oncol. 2012; 23: 415-420 (文献 3-4)

中等度又は高リスク (FLIPI  $\geq 2$ ) の初発進行期濾胞性リンパ腫患者 55 例に、4 サイクルの FMR (fludarabine + mitoxantrone + rituximab) を投与、寛解導入された患者に Zevalin 地固め療法を行ったレジメンの有効性と安全性を検討した。FMR は 28 日毎に 4 サイクル投与し、PR 以上の反応が得られた患者に Zevalin 地固め療法が実施された。

FMR による寛解導入治療後 69% が CR に達し、奏効 (CR+PR) 患者 53 例中 51 例に地固め療法が実施された結果、PR 患者の 86% が CR に転換した。最終的な CR 率は 96% (49/51) に向上した。

	寛解導入治療後	地固め療法後	
	% (n)	Zevalin 投与患者のみ	登録患者全体
CR/CRu	69% (38/55)	96% (49/51)	89% (49/55)
PR	27% (15/55)	4% (2/51)	3% (2/55)
PR から CR への転換率	—	86% (11/13)	—

観察期間中央値 28 ヶ月において、3 年推定 OS 率は 100%、3 年推定 PFS 率は 81% であった。

Zevalin 治療後に発現した有害事象は、主に一過性の血液毒性であり、有害事象により治療継続が困難になった患者はいなかった。地固め療法後の CR 率や PFS は、R-CVP や R-CHOP レジメンによる寛解導入療法と比較して、FMR レジメンの方が上回っていた。中等度又は高リスクの未治療濾胞性リンパ腫に対する FMR 寛解導入治療後の Zevalin 地固め療法は、忍容性が高く、有益な治療法であることが示唆された。

### 4) 濾胞性リンパ腫患者に対する初回治療としてのリツキシマブ併用短期化学療法後の Zevalin 治療 : Sarah Cannon Oncology Research Consortium による第 II 相試験

Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, et al.: Rituximab plus Short-Duration Chemotherapy Followed by Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan as First-Line Treatment for Patients with Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: A Phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research

未治療の濾胞性リンパ腫患者 40 例を対象として、リツキシマブを含む寛解導入化学療法後の Zevalin 治療の有効性と安全性を検討した。

寛解導入療法として、リツキシマブを 7 日毎に 4 サイクル投与し、引き続いて R-CHOP 又は R-CVP を 21 日毎に 3 サイクル投与した後、Zevalin 治療を行った。登録患者は 41 例、寛解導入治療完了は 40 例、Zevalin 治療を受けた患者は 39 例であった。寛解導入治療後の CR 率は 30% で、Zevalin 治療により PR 患者の 62% が CR に転換し、最終的な CR 率は 72% に向上した。

	寛解導入治療後 % (n=40)	Zevalin 治療後 % (n=39)
CR/CRu	30% (12)	72% (28)
PR	65% (26)	26% (10)
SD	5% (2)	0% (0)
PD	0% (0)	2% (1)
PR から CR への転換率	—	62% (16/26)

観察期間中央値 67 ヶ月の時点で、PFS 中央値は未到達、3 年 PFS 率及び 5 年 PFS 率はそれぞれ 75% 及び 64% であった。5 年 OS 率は 96% であった。

Zevalin 治療後に発現した Grade 3-4 の毒性は骨髄抑制に起因しており、血液毒性以外の有害事象は認められなかった。短期のリツキシマブ+寛解導入化学療法後の Zevalin 治療は忍容性が高く、高い CR 率と長期の PFS をもたらした。

#### 5) 未治療濾胞性リンパ腫患者に対する 3 サイクル R-CHOP による寛解導入療法後の Zevalin 治療と Rituximab 追加投与に関する第 II 相試験

Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al.: Phase II Trial of Short-Course CHOP-R Followed by <sup>90</sup>Y-ibritumomab Tiuxetan and Extended Rituximab in Previously Untreated Follicular Lymphoma. Clin Cancer Res. 2008; 14: 7088-7094 (文献 3-6)

初発の濾胞性リンパ腫患者 60 例を対象として、3 サイクルの R-CHOP による寛解導入治療後の、Zevalin 治療とリツキシマブ追加投与の有効性と安全性を検討した。

寛解導入治療として R-CHOP を 21 日毎に 3 サイクル投与した。その後、Zevalin 治療を行い、その 1 週間後からリツキシマブの追加投与 (7 日毎に 4 サイクル) を開始した。登録患者は 60 例、寛解導入治療完了患者は 56 例、試験全体を通して治療が完了した患者は 55 例であった。

Zevalin 治療とリツキシマブ追加投与により、PET 陽性患者の 89% が PET 陰性に転換し、最終の CR 率は 89% になった。試験完了患者の解析を行った結果、PET 判定による CR 率は 67% から 96% に向上した。

	PET 判定の結果	R-CHOP 導入後	Zevalin+ R 追加
CR 率	登録患者全体 (n=60)	62% (37/60)	89% (53/60)
	試験完了患者 (n=55)	67% (37/55)	96% (53/55)
転換率 (PET 陽性→PET 陰性)		—	89% (16/18)

観察期間中央値 19 ヶ月の時点で、2 年 PFS 率及び 2 年 OS 率はそれぞれ 78.4% 及び 100% であった。Zevalin 治療に関連した最も頻度の高い毒性は骨髄抑制に起因するものであった。

未治療の濾胞性リンパ腫患者に 3 サイクルの R-CHOP 寛解導入治療後、Zevalin 治療とリツキシマブ追加投与の組み合わせにより、高い CR 率を達成できることが示された。

#### 6) 濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する、初回治療としての R-FM (フルダラビン、ミトキサントロン+リツキシマブ) 寛解導入治療後の Zevalin 地固め療

### 法と Rituximab 維持療法の組み合わせ治療の安全性と有効性

Karmali R, Kassab M, Venugopal P, et al.: Safety and Efficacy of Combination Therapy with Fludarabine, Mitoxantrone, and Rituximab Followed by Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan and Maintenance Rituximab as Front-Line Therapy for Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2011; 11: 467-474 (文献 3-7)

中等度又は高リスクの濾胞性リンパ腫患者 20 例及び辺縁帯リンパ腫患者 2 例を対象として、R-FM (Rituximab + Fludarabine + Mitoxantrone) を 28 日毎に 4-6 サイクル投与する初回寛解導入治療を実施した。導入治療で PR 又は CR が得られた患者に Zevalin 地固め療法を行い、地固め療法の 6 カ月後から、リツキシマブ (週 1 回投与×4 週) を 6 カ月毎に 2 年間投与する維持療法を行った。地固め療法を受けた患者は 19 例、その後維持療法が実施された患者は 15 例であった。

R-FM による初回寛解導入治療後の CR 率は 45%であった。Zevalin 地固め療法により、PR 患者の 60%が CR に転換し、最終の CR 率は 79%に向上した。

	R-FM 寛解導入治療後 % (n=22)	地固め療法後 % (n=19)
ORR 率	95% (21)	100% (19)
CR	45% (10)	79% (15)
転換率 (PR→CR)	—	60% (6/10)

観察期間中央値 49.6 ヶ月における PFS 中央値は 47.2 ヶ月、OS 中央値は未到達であった。Zevalin 治療を受けた患者 (n=19) の主な有害事象は血液毒性であった。R-FM による寛解導入治療と Zevalin 地固め療法及び 2 年間の Rituximab 維持療法を組み合わせることで、毒性を抑えたまま、CR 率を向上させ長期奏効を維持することが出来た。

### 7) 濾胞性リンパ腫に対する初回導入療法としての Zevalin 治療：国際多施設第 II 相臨床試験の 30 カ月追跡調査の結果

Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al.: <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan as First-Line Treatment for Follicular Lymphoma: 30 Months of Follow-Up Data From an International Multicenter Phase II Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 308-313 (文献 3-8)

未治療の濾胞性リンパ腫患者 59 例を対象に、Zevalin 単剤による初回治療を行い、その後、投与 6 カ月の時点で CR かつ微小残存病変が陽性と判定された患者に対して、リツキシマブによる地固め療法 (週 1 回投与×4 週を 8 週間毎に 4 サイクル) を追加した。

Zevalin 単剤による治療を受けた患者の 6 ヶ月後における CR+CRu 率は 56% (33/59)、PR 率は 31% (18/59) であった。観察期間中央値 30.6 ヶ月の時点において、PFS 中央値は 25.9 ヶ月、次治療までの期間中央値及び全生存期間中央値は未到達であった。

Zevalin 単剤治療を受けた患者の主な有害事象は一過性の血液毒性であった。血液毒性以外で grade 3-4 の有害事象は発現しなかった。Zevalin 単剤による治療は、濾胞性リンパ腫患者の初回導入治療として、忍容性が極めて良好で、長期の PFS や TTNT をもたらす高い CR/CRu 率が示された。特に高齢の患者、重大な合併症を有する患者、化学療法を拒む患者に魅力的な治療法であると考えられる。

<日本における臨床試験等\* >

要望内容に係る臨床試験等の公表文献はない。

※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) 濾胞性リンパ腫に放射免疫療法を行う際の推奨治療法：コンセンサス会議報告  
 Witzig TE, Fishkin P, Gordon LI, et al.: Treatment recommendations for radioimmunotherapy in follicular lymphoma: a consensus conference report. Leuk Lymphoma 2011; 52(7): 1188-99 (文献 3-9)

初発患者に放射免疫療法を行う際のアルゴリズム－推奨される使用方法－

本報は、濾胞性リンパ腫患者を定期的に治療している血液内科医や腫瘍専門医により提案されたもので、合意された放射免疫療法の使用方法や治療アルゴリズムを要約したものである。濾胞性リンパ腫の初回治療において、放射免疫療法は様々な位置づけで有意な効果を示しており、下図に示したアルゴリズムが提案された。

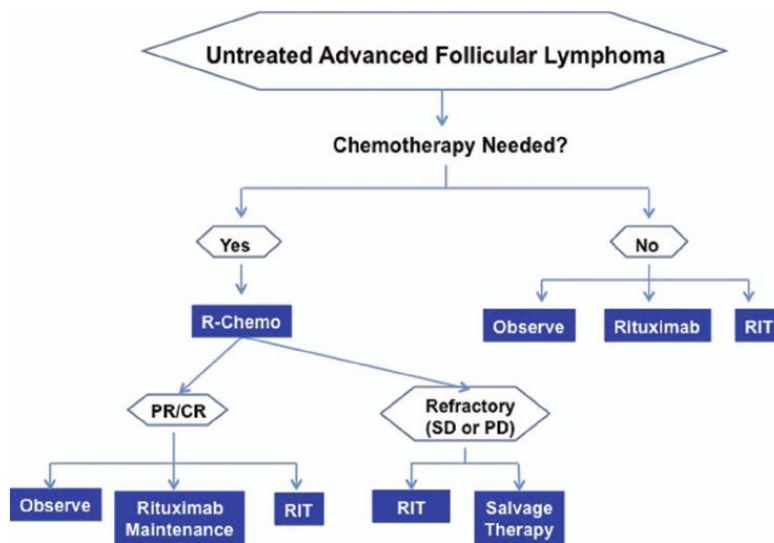


Figure 3. Recommended treatment algorithm for the use of RIT in patients with previously untreated FL. Patients with low-bulk, asymptomatic FL who do not need immediate chemotherapy are candidates for single-agent rituximab, radioimmunotherapy, or observation. Patients with bulky or symptomatic disease should receive rituximab-chemotherapy (R-chemo) prior to consideration of RIT consolidation. CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; R, rituximab; RIT, radioimmunotherapy; SD, stable disease.

放射免疫療法は、ファーストライン又はそれに続いて濾胞性リンパ腫患者を治療する際に、認容性が高く有効な治療法として知られている。放射免疫療法の利点は、全ての治療が外来を基本として、1週間程度で実施できること、顕著な副作用は血液毒性のみで脱毛は見られないこと、濾胞性リンパ腫のような放射線感受性の高い疾患には効果が高いことである。不利な点は、多重な前治療歴を持つ患者や骨髓予備能が少ない患者は、この治療の良い候補にはならないことである。また、放射免疫療法剤投与後の8～12週間は、骨髓抑制を引き起こすような他の治療を行うことができない。しかし、これまでの治療法に耐えられない患者や、リツキシマブの治療が有効でなかった患者にとって、放射免疫療法は有望な選択肢の一つと考えられている。

治療を受ける患者の利益を最大限にするには、実臨床の場において、治療選択の決定を助けるような治療アルゴリズムを利用することが重要である。濾胞性リンパ腫患者の治療プランにおいては、放射免疫療法を早期から使用することが推奨される。何故なら、早期の使用により、顕著な奏効率の増加と高い完全寛解率が得られ、長期間にわたって病勢をコントロールすることが容易に出来るからである。また、ファーストラインの治療に反応した患者に続いて放射免疫療法を行うと、最初の化学療法により得られた効果が更に増幅されるので、結果として無増悪生存期間の延長につながる。

## 2) 未治療濾胞性リンパ腫患者に対する放射免疫治療による地固め療法に関する系統的レビューとメタ・アナリシス

Rose AC, Shenoy PJ, Garrett G, et al: A systematic literature review and meta-analysis of radioimmunotherapy consolidation for patients with untreated follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012; 12: 393-399. (文献 3-10)

イットリウム-90 又はヨウ素-131 で標識された抗 CD20 抗体 (<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan、<sup>131</sup>I-Tositumomab) を用いた放射免疫治療による地固め療法の有益性を評価するため、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、MEDLINE、American Society of Hematology (ASH) 年次総会の抄録等において、未治療濾胞性リンパ腫 (FL) 患者を対象とした RIT 地固め療法の第 II/III 相臨床試験を検索した。患者の治療前の病態や背景、治療レジメン、奏効率、無増悪生存 (PFS)、全生存 (OS) などのデータを抽出し、ランダム効果モデル (random effects models) を用いて統合推定値 (pooled estimates) を算出した。

メタ・アナリシスに組み入れられた 8 試験 (n=783) において、放射免疫治療後の CR 率は 69.0%~96.5%、2 年 PFS 率は 64.8%~86.1%、5 年 PFS 率は 47.0%~67.3% の範囲であった。

統合推定値は、CR 率、OR 率がそれぞれ 82.7% (95%CI:67.4%-91.7%)、96.2% (90.4%-98.6%)、5 年 PFS 率及び 5 年 OS 率はそれぞれ 57.6% (47.8%-66.9%) 及び 90.1% (83.9%-94.1%) であった。

### (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) **Williams Hematology 8<sup>th</sup> Edition (2010)** (文献 3-11)

PART XI Malignant Lymphoid Diseases

CHAPTER 101 FOLLICULAR LYMPHOMA

THERAPY OF ADVANCED STAGE FOLLICULAR LYMPHOMA

RADIOIMMUNOTHERAPY (p.1570)

#### 放射免疫療法

初発の濾胞性リンパ腫患者に対する放射免疫療法に関して、6 つの第 II 相試験結果が報告されている。単独治療と CVP、CHOP および fludarabine 等の様々な化学療法との併用が検討されているが、全ての試験において極めて高い全奏効率 (90-100%) および完全寛解率 (50-96%) が観察され、いくつかの試験においては 5 年をこえる無増悪生存期間中央値が観察された。初回化学療法に反応を示した濾胞性リンパ腫患者に対する Zevalin 地固め療法の有用性が、第 III 相の無作為化試験で評価された。この試験において、様々な寛解導入治療 (chlorambucil, CVP, CHOP, fludarabine combination, rituximab combination) 後に部分寛解もしくは完全寛解となった患者 414 人は、Zevalin 地固め療法群もしくは経過観察群に割り当てられた。Zevalin 地固め治療は全患者集団の無増悪生存期間中央値を劇的に改善し (36.5 ヶ月 vs. 13.3 ヶ月)、この効果は患者が部分寛解 (29.3 ヶ月 vs. 6.2 ヶ月) であったか完全寛解 (53.9 ヶ月 vs. 29.5 ヶ月) であったかにかかわらず、有意な差が認められた。さらに、Zevalin 地固め療法は寛解導入化学療法後に部分寛解となった患者の 77% を完全寛解に転換した。

放射免疫療法的主要な毒性は骨髄抑制に起因するものであり、治療後4～7週で血球減少のピークとなり、回復に2～4週間を必要とする。患者の約20%にCSFの投与および輸血が必要となる。

## 2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th Edition (2011) (文献 3-12)

PART EIGHT PRACTICE OF ONCOLOGY

Section 12 : Lymphomas in Adults

CHAPTER 127 NON-HODGKIN LYMPHOMAS

SPECIFIC DISEASE ENTITIES

Follicular Lymphoma

Summary: Initial Treatment of Follicular Lymphoma (p1876)

### 要約：濾胞性リンパ腫の初回治療

限局期濾胞性リンパ腫患者の治療は、第一に放射線治療が考慮されるべきである。初診時、既に播種性が認められる大部分の濾胞性リンパ腫患者に対しては、多くの治療選択肢が存在することは明らかである。著者はこれらの患者に対し、何時の時点においても可能な限り、臨床試験への参加を強く推奨する。無治療経過観察は無症候性の患者に対する一つの選択肢であるが、このような患者の生存率が改善されることは殆どない。リツキシマブは、大きな腫瘍病変を持っていない患者に対する単剤の治療としては、有効である。しかし、症状が現れている患者や大きな腫瘍病変が見られる患者には、迅速な対応が必要であり、リツキシマブとアルキル化剤又はプリンアナログとの併用化学療法が適切である。これらの患者にとって、放射免疫療法又はリツキシマブ維持療法を追加することにより、初回治療で得られた効果をより確実なものにすることが重要であると考えられている。初回治療としてのイディオタイプワクチンや自己幹細胞移植のような更に過激な手法の役割は、未だ明確になっていない。

<日本における教科書等>

### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第3版 (2012年) (文献 3-13)

#### 19.分子標的薬

3 抗体薬, B)細胞表面抗原に対する抗体薬, 1.非抱合型抗 CD20 抗体 (p.297)

#### 2 放射性同位元素標識抗 CD20 抗体:<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (ゼヴァリンイットリウム)

初回治療で部分奏効以上の反応を示した進行期の濾胞性リンパ腫 (FL) 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (FIT 試験) において、<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan 単回投与による地固め療法群は、無治療群と比較して無増悪生存期間 (PFS) が有意に優れていたと記載されている。しかしながら、初回治療でリツキシマブが併用されていた患者間においては、完全奏効 (CR) 改善率や PFS 率に有意差が認められず、また、患者全体における全生存 (OS) 率に有意差が認められなかったことより、<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan の地固め療法は有望であるものの、初回治療にリツキシマブを併用した患者での検討、及びリツキシマブ維持療法との比較を要するとの見解が示されている。



(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, **National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines<sup>®</sup>), Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1. 2013**  
**Follicular Lymphoma (grade 1-2); SUGGESTED TREATMENT REGIMENS** (文献 3-14)

低悪性度 (grade 1-2) 濾胞性リンパ腫の推奨される治療計画の項において、初回治療の地固め療法として、イットリウム-90 標識イブリツモマブ チウキセタンの放射免疫治療が推奨されている (推奨レベル: category 1)。

<原文>

**First-line Consolidation or Extended Dosing (optional)**

- Chemotherapy followed by radioimmunotherapy<sup>d,e,f</sup> (category 1)
- Rituximab maintenance 375 mg/m<sup>2</sup> one dose every 8 wk up to 2 y for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)

<sup>d</sup> Selection of patients requires adequate marrow cellularity > 15% and < 25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets > 100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for radioimmunotherapy.

<sup>e</sup> If Radioimmunotherapy is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. Cytogenetics ± FISH for known MDS markers. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT treatment.

<sup>f</sup> The full impact of an induction regimen containing rituximab on RIT consolidation is unknown.

**References**

Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156–5163. (文献 3-1)

Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma: Updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 patients [abstract]. Blood 2010; 116: Abstract 594 (文献 3-16)

2) 欧州, **ESMO Clinical Practice Guidelines** (文献 3-15)

Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi59-vi63, 2011)

治療計画の初回治療地固め療法の項において、化学療法後の放射免疫治療は無増悪生存期間を延長させるが、リツキシマブ併用療法を寛解導入治療として行われた場合のベネフィットは確立していない (エビデンスレベル: I、推奨グレード: B)

と記載されている。

<原文>

**treatment plan; first line, consolidation/maintenance.**

- Rituximab maintenance for 2 years improves PFS (75% vs 58% after 3 years, P <0.0001) [I, B] [21].
- Radioimmunotherapy consolidation prolongs PFS after chemotherapy but its benefit following rituximab combinations has not been established [I, B] [22].

**References**

[22] Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156-5163. (文献 3-1)

<日本におけるガイドライン等>

未だガイドラインは発行されていない。

(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) 本邦における臨床試験成績

要望内容に係る臨床試験は実施されていない。

2) 本邦における臨床使用実態

要望内容に係る臨床使用は確認されていない。

(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>

要望する効能効果は『CD20 陽性の低悪性度濾胞性リンパ腫の初発例に対する寛解導入後の地固め療法』であり、本邦において当該効能の承認を取得している薬剤はない。FIT 試験において、ゼヴァリン地固め治療は無増悪生存期間を有意に延長する効果が認められたことから、欧米においては初発例に対する地固め療法の適応が承認されている。

FIT 試験が開始されたのは、リツキシマブがそれほど広範に使用されてはいなかった時代であり、この試験においてリツキシマブとの組合せで寛解導入された患者は、全体の約 14%と少なかったことから、このような患者における臨床的有用性は十分に示されていないとの批判があった。しかしながら、FIT 試験の追跡調査結果（観察期間中央値 7.3 年）を見ると、これらの患者は、有意差はないものの観察群と比較して無増悪生存期間が 3 年以上延長するという結果が得られている。さらに、海外で種々の第Ⅱ相試験が行われた結果、リツキシマブを含む化学療法により寛解導入治療を受

けた患者においても、ゼヴァリン地固め療法は有効であることが示されていることから、今回要望する効能・効果は妥当なものであると考えられる。

#### <要望用法・用量について>

欧米で承認されているゼヴァリン地固め療法の用法用量は、『再発又は難治性の濾胞性リンパ腫』の適応に規定されている  $^{90}\text{Yttrium-ibritumomab tiuxetan}$  の減量投与 (11.1 MBq/kg (=0.3 mCi/kg)) が適用されていない。本邦においても、欧米と同じく減量投与規定を適用しない、次の用法・用量を要望する。

Day 1 : rituximab 250mg/m<sup>2</sup> IV +  $^{111}\text{Indium-ibritumomab tiuxetan}$  130 MBq IV

Day 7-9 : rituximab 250mg/m<sup>2</sup> IV +  $^{90}\text{Yttrium-ibritumomab tiuxetan}$  14.8 MBq/kg (=0.4mCi/kg) IV

上記の用法用量は、本邦で承認されている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などに対する用法用量の範囲内であり、ゼヴァリンを単独治療で使用したときの安全性については、日本人においても確立されている。

ゼヴァリンを地固め療法に使用したときの安全性については、上記用法用量を用いて実施された FIT 試験の結果によると、主な有害事象は一過性の血液毒性であり、単独治療では見られない未知の有害事象は発現していない。長期フォローアップで確認された MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍の発生頻度は、ゼヴァリン地固め療法群でやや多い傾向があったものの、統計的な有意差はなかった。

他の臨床試験での検討結果も総合すると、ゼヴァリン投与による最も重大な有害事象は骨髄毒性に起因するものであるが、好中球減少症や血小板減少症などの頻度やグレードは、地固め療法と単独治療で大きな差はない。地固め療法で、若干、骨髄毒性からの回復が遅延する傾向が見られるものの、これらは回復可能なもので、臨床的に十分管理できるとされている。

以上より、ゼヴァリンの単独治療と地固め療法として使用したときの安全性に大きな違いは認められず、要望した用法用量は妥当なものとする。

#### <臨床的位置づけについて>

ゼヴァリンによる地固め療法は、導入療法により寛解が得られた進行性濾胞性リンパ腫患者の初回治療における完全奏効率を向上させることで、長期予後（無増悪生存期間、次治療までの期間など）の改善が期待できる。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ゼヴァリンによる濾胞性リンパ腫の初発例に対する寛解導入後の地固め療法は、海外では既に承認を得ている治療法であり、国内で使用実績のある用法用量を用いて行われる治療であることから、追加臨床試験の必要はないと考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

### 1. 要望内容に関連する事項

1-1 厚生労働統計一覧、患者調査>平成20年患者調査>閲覧>年次>2008年. 表番号100 ; 総患者数, 傷病基本分類別

Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268>

1-2 Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al: Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260cases, 2001–2006. Pathology International 2008; 58: 174–182.

### 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

2-1 Food and Drug Administration. ZEVALIN, Approval History, Action date 11/18/2011, Supplement Number #0194.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125019s0194lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125019s0194lbl.pdf) [Cited 2013 July 26]

2-2 European Medicines Agency, Zevalin, Product Information. Last update 03/06/2013, EMEA/H/C/000547 -IB/0037.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000547/WC500049469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000547/WC500049469.pdf) [Cited 2013 July 26]

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

[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公表状況]

3-1 Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, et al.: Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 26: 5156-5164

3-2 Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, et al.: 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. J Clin Oncol. 2013; 31: 1977-1983

3-3 Provencio M, CruzMora MA, Gomez-Codina J, et al.: Consolidation treatment with Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan after new induction regimen in patients with intermediate- and high-risk follicular lymphoma according to the follicular lymphoma international prognostic index: a multicenter, prospective phase II trial of the Spanish Lymphoma Oncology Group. Leukemia & Lymphoma. 2013; Early Online: 1-5

3-4 Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, et al.: A phase II trial of short course fludarabine, mitoxantrone, rituximab followed by <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in untreated intermediate/high-risk follicular lymphoma. Ann Oncol. 2012; 23: 415-420

3-5 Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, et al.: Rituximab plus Short-Duration

Chemotherapy Followed by Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan as First-Line Treatment for Patients with Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: A Phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma & Myeloma*. 2009; 9: 223-228

3-6 Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al.: Phase II Trial of Short-Course CHOP-R Followed by <sup>90</sup>Y-ibritumomab Tiuxetan and Extended Rituximab in Previously Untreated Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 7088-7094

3-7 Karmali R, Kassar M, Venugopal P, et al.: Safety and Efficacy of Combination Therapy with Fludarabine, Mitoxantrone, and Rituximab Followed by Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan and Maintenance Rituximab as Front-Line Therapy for Patients With Follicular or Marginal Zone Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011; 11: 467-474

3-8 Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al.: <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan as First-Line Treatment for Follicular Lymphoma: 30 Months of Follow-Up Data From an International Multicenter Phase II Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 308-313

[Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況]

3-9 Witzig TE, Fishkin P, Gordon LI, et al.: Treatment recommendations for radioimmunotherapy in follicular lymphoma: a consensus conference report. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(7): 1188-99

3-10 Rose AC, Shenoy PJ, Garrett G, et al: A systematic literature review and meta-analysis of radioimmunotherapy consolidation for patients with untreated follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012; 12: 393-399.

[教科書等への標準治療としての記載状況]

3-11 Williams Hematology 8th Edition (2010)

3-12 DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th Edition (2011)

3-13 新臨床腫瘍学 改訂第3版 (2012年)

[学会又は組織当の診療ガイドラインへの記載状況]

3-14 米国, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN guidelines<sup>®</sup>), Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2013 - Follicular Lymphoma (grade 1-2)

3-15 欧州, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (*Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59-vi63, 2011) - treatment plan, first line, consolidation/maintenance

3-16 Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma: Updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 patients [abstract]. *Blood* 2010; 116: Abstract 594

