

(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 ; 日本小児血液・がん学会)</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>3 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</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>
<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>小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む)</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p>変更前 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 (下線部を削除)</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" 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 130 人～約 170 人 <推定方法> 日本小児血液・がん学会の白血病・リンパ腫委員会では、日本での推定 14 歳以下の人口は 1693 万人(13%)で、年間の血液がんの発生数として、リンパ腫は 130 例/年であることが報告されている¹⁾。 また、国立成育医療研究センターの小児がん情報ステーションの非ホジキンリンパ腫では、小児の非ホジキンリンパ腫の発現頻度は、小児人口の 10 万人に 1 人とされており²⁾、総務省統計局の人口推計 (平成 24 年 10 月 1 日現在) - 全国：年齢 (各歳), 男女別人口 ・ 都道府県：年齢 (5 歳階級), 男女別人口では、0 歳～14 歳の人口は 1654.7 万人とされていることから³⁾、約 170 例と推定される。また、バーキットリンパ腫の発現頻度は小児非ホジキンリンパ腫の 30%～50%とされていることから約 50 例から 90 例と推定される⁴⁾。</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) 効能又は効果 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ※CD : cluster of differentiation 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 用法及び用量 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場</p>	

	<p>合></p> <p>通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</p> <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合></p> <p>通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合></p> <p>通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250mg/m²を1回、点滴静注する。</p> <p>2.本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL) はリンパ増殖性の悪性腫瘍で、多様な病型の集団であり、それぞれ異なる特徴を示し、治療方針及び治療に対する効果も異なる⁵⁾。</p> <p>WHO 分類⁶⁾において、B細胞性の非ホジキンリンパ腫は成熟 B細胞腫瘍に分類される。</p> <p>小児 NHL は、バーキットリンパ腫(40~50%)、びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫(10~20%)、リンパ芽球性リンパ腫(約 20%)、未分化大細胞リンパ腫(約 10%)の4病型に分類される⁷⁾。バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫は腹部に、前駆 T細胞リンパ芽球性リンパ腫は縦隔に好発する。未分化大細胞リンパ腫ではしばしば軟部組織や骨に病変を形成する。ワイドイエル輪にはバーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫、皮膚には未分化大細胞リンパ腫、前駆 B細胞リンパ芽球性リンパ腫の頻度が高い。小児 NHL ではリンパ節外病変を高頻度に認める⁷⁾。</p> <p>小児 NHL は、1975年から2002年までの間に生存期間が改善し、5年生存率は約 45%から約 80%までに改善した⁸⁾。</p> <p>しかし、小児の再発・治療抵抗性 B-NHL の生存率は 10%~20%といわれており、化学療法剤抵抗性の患者は、再寛解を得ることが困難であることが示されている⁸⁾。予後不良因子として、年齢(幼児)、病変部位(非リンパ芽球性 NHL の縦隔病変や中枢浸潤例等)、染色体異常、LDH 高値、初回治療で奏効が得られなかった症例が見出されており、生存期間が短い場合も確認され</p>

	<p>ている⁸⁾。</p> <p>また、NHL が改善した場合でも、治療に関連した致命的な事象を含む副作用が長期間にわたり継続又は発現することから、長期の追跡が必要である⁹⁾。</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>成人 NHL に対し、国内外で 10 年以上使用されており、また、海外で小児 NHL に対する承認は得られていないが、米国 National Cancer Institute の PDQ⁸⁾や National Comprehensive Cancer Network¹⁰⁾のガイドラインにリツキシマブの使用が推奨されている。</p> <p>小児の再発・治療抵抗性 B-NHL の生存率は 10%～20%といわれており、化学療法剤抵抗性の患者は、再寛解を得ることが困難であることが示されているが⁸⁾、リツキシマブは小児の再発・治療抵抗性 B-NHL への有効性がみとめてられている</p> <p>また、小児 NHL に対する治療は、多剤化学療法が用いられており、投与量が多い場合や、治療強度が極めて高い治療法もあることから、致命的な治療関連有害事象の発現も懸念される。また、小児患者においては、化学療法剤による晩期障害 (late effects) を考慮する必要がある。リツキシマブを化学療法剤の代替として使用することで、重篤な有害事象や晩期障害の発現を回避することが期待できる。</p> <p>よって、小児 NHL 治療にリツキシマブを追加で、既存化学療法による副作用の軽減や、既存化学療法に効果を示さない患者又は忍容性を認めない患者に対する治療法となることが期待できる。</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 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) 効能・効果	RITUXAN® (Genentech Inc.) 小児 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認は不明。 1. 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキサン®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。 ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 ・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対して、初回化学療法との併用による治療、及び、リツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単剤維持投与。 ・ 非進行期 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP 療法後の単剤療法。 ・ 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。 1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサン®注 (リツキシマブ) とフルダラビン及びシクロホスファミド (FC) の併用による、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL に対する治療。 1.3 関節リウマチ (RA) リツキサン®注 (リツキシマブ) とメトトレキサートの併用による、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分な中等度～重症の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療。 1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサン注® (リツキシマブ) とグルココルチコイドの併用による、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者の治療。

		<p>用法・用量</p>	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>各回の投与前にプレメディケーションを実施すること [Dosage and Administration (2.7) 参照]。投薬は静脈内への輸注のみとすること [Dosage and Administration (2.7) (2.6) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与: 50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与: 100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 <p>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</p> <p>第 1 サイクルでグレード 3 又はグレード 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。</p> <p>投与開始速度として、投与量の 20% を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤（投与量の 80% に相当）を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで（第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで）、90 分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない [Clinical Studies (14.4) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する [Boxed Warning, Warnings and Precautions(5.1) 参照]。症状が改善したら、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。
--	--	--------------	---

			<p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は 375mg/m² で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間に 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。 ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間に 1 回投与を、4 回繰り返す。 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル1日目に投与し、最大 8 回繰り返す。リツキサン併用化学療法に完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤による維持投与を開始し、8 週ごとに 12 回繰り返す。 ・初回 CVP 療法後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 6~8 サイクルの CVP 療法完了後、6 カ月ごとに週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。 ・びまん性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回投与とする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FC 化学療法開始前日に 375 mg/m² を投与し、その後の 2-6 サイクルは各サイクルの初日 (day 1) に 500 mg/m² を投与する(28 日ごと)。 <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間以内に 250 mg/m² を投与する。 ・ リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7~9 日前に行う。 ・ Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の</p>
--	--	--	--

			<p style="text-align: center;">推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg を2週間の間隔を開けて2回静脈内投与する。 • Infusion reactions の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾン 100 mg 又は相当量のグルココルチコイドを、各投与の30分前に静注することが推奨される。 • 2回投与後の再投与は、24週ごと、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16週間より早期に投与してはならない。 • リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> • リツキサン 375 mg/m² を週1回、4回投与する。 • 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾン 1000 mg/日に相当するグルココルチコイドを1日目から3日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1 mg/kg/day を経口投与 (80 mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前14日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。 • 4週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない [Warnings and Precautions (5.14) 参照]。 <p>2.7 推奨される併用療法</p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90分間点滴静注を用いる患者では、化学療法を構成するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [Clinical Studies (14.4)参照]。</p> <p>RA 患者では、各投与30分前に、メチルプレドニゾン 100 mg の静注又は相当量のグルココルチコイドの投与が推奨される。</p> <p>WG 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンに併用して投与する [Dosage And Administration (2.6) 参照]</p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後12ヵ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p>
--	--	--	---

		<p>PCP に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月間以上継続することが推奨される。</p> <p>2.8 投与に際しての準備</p> <p>適切な無菌操作を採用すること。注射用剤は、投与に先立って、異物や変色を目視で検査する必要がある。異物混入や変色を認めたら使用しないこと。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈して用いること。穏やかにバッグを反転し混和する。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。バイアルに残った溶液は破棄する。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	<p>小児 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認はないと考える。</p> <p>4.1 適応症</p> <p>マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法。</p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性若しくは化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、若しくはマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全</p>

			<p>性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、1剤以上の TNF 拮抗剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分若しくは忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用療法により、関節破壊の進行を遅らせる効果があることが X 線診断により示され、また、身体機能改善効果も示されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症) (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の成人患者に対する寛解導入治療。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に最大限の蘇生処置が実施可能な医療施設において投与を行う。</p> <p>薬量学</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>ろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>併用療法</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m² (体表面積) /サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m² (体表面積) を 2 ヶ月ごとに (寛解導入療法のマブセラ最終投与から 2 ヶ月後に開始)、疾患の</p>

			<p>増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m²（体表面積）を 3 ヶ月ごとに（寛解導入療法のマブセラ最終投与から 3 ヶ月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</p> <p>単剤療法</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV の成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単剤投与の推奨投与量： 375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単剤投与の推奨投与量： 375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。（5.1 参照）</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラは CHOP 化学療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375 mg/m²（体表面積）であり、化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>慢性リンパ性白血病（CLL）</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び／若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの</p>
--	--	--	---

			<p>推奨投与量は、第1サイクルでは day 0 に 375 mg/m² (体表面積)、第2サイクル以降は day1 に 500 mg/m² (体表面積) で、合計6サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す (Annex IIIA-Labeling)。</p> <p>Infusion related reaction の発現率を減らし、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の30分前までにメチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を完了する。鎮痛剤/解熱剤 (パラセタモール等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) によるプレメディケーションを、マブセラ投与前に行う (section 4.4 参照)。</p> <p>マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与2回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2週間間隔で2回目の点滴静注を行う。</p> <p>2回投与後に治療を施行する場合は、前回の投与を起点として24週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行い、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から16-24週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>各コースの初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr とし、その後、30分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>各コースの2回目投与</p> <p>2回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後30分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す (Annex IIIA-Labeling)。</p>
--	--	--	--

			<p>鎮痛剤/解熱剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを、マブセラ投与前に行う（4.4 参照）。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾン 1000mg/日を1～3日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与すること（80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時として30分間投与し、その後、30分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>2回目以降の投与（2回目投与から4回目投与）</p> <p>2回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後30分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>小児科集団</p> <p>小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者患者では投与量の調節は必要とされない。</p> <p>投与方法</p> <p>例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンといった解熱鎮痛剤及び抗ヒス</p>
--	--	--	---

			<p>タミン薬から構成される前投薬を、各々のマブセラ投与前に必ず行うこと。</p> <p>関節リウマチでは、infusion reaction の発現率と重篤度を軽減させるために、グルココルチコイドを用いた前投薬も必ず行うこと。</p> <p>NHL 及び CLL の治療にステロイド剤を含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与を開始してから 30 分後から 30 分ごとに 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目以降は 100mg/時でマブセラの投与を開始でき、30 分ごとに 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>準備されたマブセラを、専用ラインを通じて静脈内注射すること。ボラス投与はしないこと。</p> <p>患者のサイトカイン放出症候群の発現を綿密に監視すること（4.4 項参照）。重篤な反応、特に重篤な呼吸困難、気管支痙攣及び低酸素状態の徴候が生じた患者は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消散し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常値に回復するまで投与を再開してはならない。その際、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例ごとに厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の infusion reaction（4.8 項）は通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてよい。</p>
--	--	--	--

		備考	
独国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	備考	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
仏国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	備考	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
加国	販売名（企業名）	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)	
	効能・効果	<p>小児 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認は不明。</p> <p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。 ・ CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に対する、CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキシルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・ 未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・ CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 ・ 未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP 療法と 	

			<p>リツキシマブとの併用療法又は CVP とリツキシマブとの併用療法による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサン (リツキシマブ) は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療又は既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法。 <p>CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。</p> <p>R-FC 療法 (リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド) による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の治療効果は検討されていない (詳細は、CLINICAL TRIALS 参照)。</p> <p>高齢者 (65 歳以上) : CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用療法は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは忍容性が認められない成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。 <p>リツキサンとメトトレキサートとの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>リツキサンとグルココルチコイドの併用による、重症の活動性多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者に対する寛解導入治療。</p> <p>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</p>
		用法・用量	投与量及び投与方法

			<p>リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において（Serious Warnings and Precautions 参照）、重篤な infusion-related reactions への対処の経験がある又は対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと（Administration 参照）。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion-related reaction が発現する可能性がある（WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与 12 時間前から投与終了まで、降圧剤の投与中止を考慮すべきである。</p> <p>臨床的に重篤な不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者に対して、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを行う。</p> <p>リツキサンの調製</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。リツキサンは、保存剤又は静菌剤を含まない。適量のリツキサンを採取し、最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう、輸注バッグ内で、0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈する。泡立ちを避けるため、穏やかにバッグを反転させ混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に異物や変色について目視確認する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫： プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 （ WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照）</p> <p>初回治療</p> <p>リツキサンの単剤投与における推奨投与</p>
--	--	--	---

			<p>量は 375 mg/m² とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day 1、8、15 及び 22)。</p> <p>CVP 療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m² とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日ごと)。化学療法の day 1 において、CVP 療法のコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを静脈内投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持療法の推奨投与量は 375 mg/m² とする。リツキサン維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間ごとに最大 12 回 (2 年間) 投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m² を 3 ヶ月ごとに投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>(WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は 375 mg/m² とし、化学療法の day 1 において、CHOP 療法のグルココルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP 療法の他の薬剤 (シクロホスファミド、ドキシルビシン及びビンクリスチン) を投与する。</p> <p>慢性リンパ性白血病:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p>
--	--	--	--

			<p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>(WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第1サイクルでは 375 mg/m^2 (体表面積) を day1 に投与し、第2サイクル以降は 500 mg/m^2 (体表面積) を day1 に投与する。合計6サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤 (アロプリノール等) の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / \text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 相当量 (100 mg プレドニゾン静注) を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の 47% の CLL 症例において、投与延期及び/又は減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持療法で投与する場合、標準的方法に則り、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。</p> <p>Zevalin® (イブリツモマブ チウキセタン) 療法に使用する場合</p> <p>リツキサンは、ゼヴァリン治療レジメンに必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は 250 mg/m^2 の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に投与する。第 2 回目投与はリツキサン 250 mg/m^2 とし、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文について、ゼヴァリンの製</p>
--	--	--	--

			<p>品モノグラフを参照すること。</p> <p>投与方法</p> <p>静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>リツキサンを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションが infusion-related events を減弱する可能性がある。ML17102 試験において、ほとんどの CLL 症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50 mg/hr で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は infusion-related events を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する (WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与: 100 mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかった場合</p> <p>投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断により、後日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>Infusion-related reactions の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する。(WARNING AND PRECAUTIONS/ RHEUMATOID ARTHRITIS/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>投与量</p>
--	--	--	--

			<p>リツキサンの治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>RA 患者に対する再治療</p> <p>再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化を基に、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。</p> <p>先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。</p> <p>投与方法</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与: 2 回目投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発性血管炎 (MPA)</p> <p>GPA 又は MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m² (体表面積) とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾロン 1 mg/kg/day を経口投与 (80 mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。</p> <p>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。(WARNING AND PRECAUTIONS and CLINICALSTUDIES を参照)</p> <p>投与方法</p> <p>初回投与: 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与: 2 回目以降の投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p>
--	--	--	--

		GPA 及び MPA 患者において、リツキサンの投与中及びリツキサン投与後にニューモシス肺炎 (PCP) に対する予防的処置の実施が推奨される。
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)
	効能・効果	<p>小児 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認は不明。</p> <p>効能効果 非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ® は、下記疾患を有する患者の治療に使用される</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・ CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・ CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。 <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートとの併用で、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療 マブセラは、メトトレキサートとの併用により、関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断により確認されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー) (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の成人患者に対する寛解導入治療。マブセラによる再治療の有効性及び安全性は確立していない。</p>
	用法・用量	<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持</p>

			<p>つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の30分から60分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤投与における推奨投与量は375 mg/m²とし、週1回静脈内投与を4回繰り返す。</p> <p>CHOP 化学療法と併用する場合のマブセラの推奨投与量は、375 mg/m²とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する (6 サイクル)。</p> <p>未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m² とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion related reactions が発現した場合、化学療法開始までに回復しなければならない。</p> <p>維持療法</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持療法を行うことができる。375 mg/m² (体表面積) を 3 ヶ月ごと投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP 療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m² とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の30分から60分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p>
--	--	--	---

			<p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m² を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m² を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>初回投与：投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/h とする。過敏症状や infusion-related events が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げる。過敏症状や infusion-related event が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する (Precaution 参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降のマブセラ投与は、100 mg/h で開始することができ、その後、30 分ごとに 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドรามミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。IRRs (Infusion-related Reactions) の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静注を完了する (PRECAUTIONS-Rheumatoid Arthritis 参照)。</p> <p>マブセラによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p>
--	--	--	---

			<p>マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。</p> <p>マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。</p> <p>疾患活動性は定期的に評価する。疾患の徴候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第1回目投与の16週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの6~12ヵ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。</p> <p>ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第2回目投与後に発現する infusion reactions 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。更に、HACA を発現した1例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の注入速度を 50 mg/h として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与: 2 回目投与の場合 100 mg/h で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の30分から60分前に行う。</p> <p>GPA 及び MPA 治療における推奨投与量は 375 mg/m² とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重症の血管炎症状を治療するため、メチルプ</p>
--	--	--	--

		<p>レドニゾロン 1000mg/日の 1～3 日間静脈内投与とマブセラを併用することを推奨する。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与する（80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。</p> <p>初回投与 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>2 回目以降の投与 2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PJP）に対する予防処置が、必要に応じて、GPA 及び MPA 患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団 高齢者：高齢者（65 歳超）に対して、用量調節は不要である。</p>
	備考	

<p>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。）</p>	<input checked="" 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									
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>									
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td> 1. NCI PDQ Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (NCI PDQ) ⁸⁾ 2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2013. (NCCN guideline) ¹⁰⁾ </td> </tr> <tr> <td></td> <td> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td> <td> 1. NCI PDQ ⁸⁾ (1) High-Stage Childhood B-cell NHL Treatment <u>In children, a single-agent phase II study of rituximab performed by the BFM group showed activity in Burkitt leukemia and</u> </td> </tr> </table>			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	1. NCI PDQ Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (NCI PDQ) ⁸⁾ 2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2013. (NCCN guideline) ¹⁰⁾		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	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	1. NCI PDQ Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (NCI PDQ) ⁸⁾ 2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2013. (NCCN guideline) ¹⁰⁾								
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	1. NCI PDQ ⁸⁾ (1) High-Stage Childhood B-cell NHL Treatment <u>In children, a single-agent phase II study of rituximab performed by the BFM group showed activity in Burkitt leukemia and</u>								

			<p>lymphoma.[10]^{*1} [Level of evidence: 2Div]</p> <p>A Children's Oncology Group (COG) pilot study (COGANHL01P1) to test the toxicity of adding rituximab to FAB/LMB-96 (COG-C5961) has completed accrual and results are pending.</p> <p>Treatment Options Under Clinical Evaluation</p> <p>The following is an example of a national or international clinical trial that is currently being conducted. Information about ongoing clinical trials is available from the NCI Web site.</p> <p>•COG-ANHL1131 (Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Younger Patients With Stage III–IV Non-Hodgkin Lymphoma or B-Cell Acute Leukemia): This randomized study of patients with high-risk disease (defined as Group B with high lactate dehydrogenase and Group C) examines <u>the addition of rituximab to the standard FAB LMB 96 (COG-C5961) chemotherapy regimen. Additionally, the dose-adjusted EPOCH-R regimen (etoposide, prednisone, vincristine, doxorubicin, and rituximab) will be tested in a single-arm, phase II trial for pediatric patients with primary mediastinal B-cell lymphoma.</u></p> <p>(2) Recurrent Childhood NHL Treatment</p> <p>For recurrent or refractory B-lineage NHL, survival is generally 10% to 20%.[3-7] Chemoresistance is a major problem, making remission difficult to achieve. There is no standard treatment option for patients with recurrent or</p>
--	--	--	---

			<p>progressive disease. <u>The use of single-agent rituximab, and rituximab combined with standard cytotoxic chemotherapy, has shown activity in the treatment of B-cell lymphoma patients.[8] *² [Level of evidence: 3iiiDii] A Children's Oncology Group (COG) study using rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide (R-ICE) to treat relapsed/refractory B-cell NHL (diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) showed a CR/partial remission (PR) rate of 60%.[9] *³ [Level of evidence: 3iiA] If remission can be achieved, high-dose therapy and stem cell transplantation (SCT) may be pursued.</u></p> <p>Treatment Options</p> <p>Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> •DECAL: dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase.[1] •<u>ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) plus rituximab (for B-cell lymphoma).[9] *³</u> •Allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT).[12] <p>2. NCCN guideline ¹⁰⁾</p> <p>(1) BURK-A 1 of 2, 2 of 2</p> <p>Burkitt lymphoma</p> <p>Second-line Therapy (selecte patients with reasonable remission)</p> <p>RICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide);intrathecal methotorexate if have not received previously *³.</p> <p>(2) MS-162</p> <p>Burkitt lymphoma</p> <p>For instance, the R-ICE regimen was</p>
--	--	--	---

		<p>evaluated in a small group of pediatric patients with relapsed BL and B-ALL (n=14), which resulted in CR in 29% and PR in 36% of patients.*3</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>ガイドライン中にリツキシマブの用法・用量に関する記載はないが、ガイドラインに引用されている文献で以下の用法・用量が確認された。</p> <p>*1 J Clin Oncol. 2010;28 (19): 3115-3121.¹¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • One dose of rituximab at 375 mg/m² was given intravenously on day 1. </p> <p>*2 Curr Opin Pediatr. 2008;20 (1):17-22. (Review)¹²⁾ 「3. (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」を参照。</p> <p>*3 Pediatr Blood Cancer. 2009;52(2):177-181.¹³⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Patients received rituximab and ICE for 1-3 cycles, depending upon response. • Rituximab (375 mg/m²) was given IV on days 1 and 3 of courses 1 and 2, and on day 1 only of course 3, if administered. Thus, the first dose of rituximab was given 2 days prior to the start of the chemotherapeutic agents with each course. </p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>*1 Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. J Clin Oncol. 2010;28 (19): 3115-3121.¹¹⁾</p> <p>*2 Attias D, Weitzman S: The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. Curr Opin Pediatr. 2008;20 (1):17-22.¹²⁾</p> <p>*3 Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in</p>

		children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2009;52(2):177-181. ¹³⁾
	備考	
英国	ガイドライ ン名	不明
	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	不明
	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	不明
	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	不明
	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	不明
	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>

- 1) ガイドラインの根拠論文である 3 報のうち、前方視的臨床試験に関する 2 報^{11),13)}の概要を本項に示した。なお、ガイドラインの根拠論文のうち残りの 1 報¹²⁾は、peer-reviewed journal の総説であるため、「3. (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項に示した。
- 2) 2013 年 12 月に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において、“rituximab”、“pediatric”、“child”、及び“lymphoma”をキーワードに文献を検索した結果、65 報を得た。この中より、ガイドラインの根拠論文と重複するもの、英語で記載がない文献を除き、小児の B 細胞非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ治療の文献を選択した。なお、既承認の免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患に関連すると考えられた報告は除外した。

その結果、後方視的検討に関する 1 報と症例報告 6 報を示した。

<前方視的臨床試験>

- (1) 未治療の小児成熟 B-NHL 患者及びバーキットリンパ腫患者に対するリツキシマブの短期間第 II 相試験 (ドイツ、ガイドライン NCI PDQ の引用文献)

Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. J Clin Oncol 2010;28(19):3115-3121.¹¹⁾

CD20 陽性の B-NHL で 1 つ以上の測定可能病変を有する 19 歳以下の患者を対象に試験が行われた。リツキシマブ 375mg/m² を day1 に投与した (合計 1 回投与)。また、ラスブリカーゼを併用し、CNS 浸潤を認めた患者に対してメトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロンの 3 剤を day 1 から day 3 に髄注し、アナフィラキシー抑制のためにステロイドを投与した。効果判定は、リツキシマブ投与 24 時間後と day 5 において行い、1 つから 3 つの病変の直交する方向の直径の積の和、及び/又は骨髄又は末梢血中の芽球の割合により評価した。奏効例は、その他の部位で増悪を認めず、1 つ以上の病変、又は骨髄又は末梢血中の芽球の減少が 25%以上認めた症例とした。奏効率は、期待値を 65%、閾値を 45%とした。また、day 5 の評価後は B-NHL BFM04 のプロトコールに従い化学療法を開始した。

2004 年 4 月から 2008 年 8 月の間に 136 例が登録された。リツキシマブに関連すると考えられる NCI CTC 毒性基準の grade3 又は 4 の毒性は、通常みられる有害事象であり、倦怠感が 15%、アナフィラキシー様反応が 13%、感染症が 7%、GOT/GPT 異常値が 8%、毛細血管漏出及び死亡例はみとめなかった。評価が行えなかった症例が 49 例で、その理由は、同意撤回が 16 例、CNS 浸潤がない症例への髄注実施が 8 例、副腎皮質ホルモン剤治療が 3 例、効果判定の技術的な問題が 21 例、測定可能病変なしが 1 例であった。87 例中で評価が行われた。男児が 79%、年齢中央値が 9.7 歳 (1.5 歳~17.2 歳)、臨床病期 III が 50%、臨床病期 IV 期で CNS 浸潤例が 3%であった。また、LDH が 1000U/L 以上の患者が 29%であった。奏効例は 36 例 (奏効率 41.4%、95%信頼区間 31%-52%)、であり、バーキットリンパ腫患者では 67 例中 27 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫では 15 例中 7 例で奏効がみとめられた。効果は、病変縮小 (36/108) と比較し骨髄 (12/18) で多くみとめられた (p=0.007)。

本第 II 相試験での奏効率は予想していたよりも低かったが、リツキシマブの効果は認められた。

- (2) 小児の再発又は治療抵抗性の B 細胞性 (CD20 陽性) 非ホジキンリンパ腫患者及び成熟 B 細胞急性リンパ芽球性白血病患者に対するリツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド治療の試験 (アメリカ、カナダ、ガイドライン NCI PDQ 及び NCCN guideline の引用文献)

Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic

leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):177-181.¹³⁾

リツキシマブを、イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド 3 剤併用療法 (ICE 療法) と併用した場合の奏効率及び治療関連毒性を評価するため、Children's Oncology Group により、臨床第 II 相予備試験が実施された。

リツキシマブ及び ICE 療法は、治療効果により 1~3 サイクル繰り返した。リツキシマブは 375mg/m² を各サイクルの day 1 及び day 3 (第 3 サイクルは day 1 のみ) に投与し、イホスファミド 3,000mg/m²、エトポシド 100mg/m² を day3~5 の 3 日間投与し、カルボプラチン 635mg/m² を day3 に投与した。リツキシマブ投与にあたり、アセトアミノフェンとジフェンヒドラミンの前投与を行い、急性過敏反応を認めた場合、その後の投与で副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。また、CNS 浸潤例に対して、メトトレキサートとシタラビンを髄注した。G-CSF 投与を各サイクルの day 6 から開始した

21 例が登録され、20 例が適格例であった。年齢は 5 歳から 20 歳で、21 例中 4 例が女児であった。骨髄浸潤が 6 例、CNS 浸潤が 3 例にみとめられた。適格例の 20 例中、DLBCL が 6 例 (30%)、BL が 12 例 (60%)、B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL) が 2 例 (10%) であった。

血液毒性は通常みられる有害事象と一致していたが、1 例において骨髄抑制が遷延化し試験を中止した。リツキシマブ投与に関連する毒性は 41 サイクル中 6 サイクルでみとめられたが (発熱、発疹、悪寒、低血圧)、管理可能であった。感染症は管理可能であり、感染症による死亡はみとめなかった。また、予測できない毒性もみとめなかった。

治療効果は成人 NHL の判定基準により判定した。DLBCL の 6 例中 3 例 (50%) で完全奏効がみとめられ、1 例が不変、2 例が増悪であった。BL 及び B-ALL の 14 例では、完全奏効が 4 例 (29%)、部分奏効が 5 例 (36%)、不変が 1 例、増悪が 2 例であった。全奏効率は、60% (12 例/20 例) であった。奏効例の全生存期間は、奏効をみとめなかった症例と比較し有意に延長されていた (p=0.0001)。

<後方視的検討>

- (3) 小児ろ胞性リンパ腫に対する多剤化学療法とリツキシマブの併用について (アメリカ) Kumar R, Galardy PJ, Dogan A, Rodriguez V, Khan SP. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):317-320. ¹⁴⁾

小児ろ胞性リンパ腫 (FL) 6 例に対し、様々な期間の R-CHOP が行われその成績が後方視的に検討された。メイヨークリニックにおいて、2000 年から 2009 年の間に FL と診断された 0 歳から 18 歳の患者について、"follicular lymphoma" をキーワードに診断記録を検索し、診療記録を確認した結果 6 例が該当した。

6 例の年齢中央値は 15.5 歳 (範囲 10~18 歳)、病変部位は頸部リンパ節が 4 例、耳下腺

が1例、十二指腸が1例であった。臨床病期は、I期が4例、II期及びIII期がそれぞれ1例であり、5例がFL 3a、1例がFL grade 1であった。4例において、結果的に初回生検で病変が完全に摘出された。5例に対し、初回治療としてR-CHOPが3~4週間間隔で最大6サイクル行われた。R-CHOPは、リツキシマブ 375mg/m²、シクロホスファミド 750mg/m²、ドキシソルビシン 50mg/m²、ビンクリスチン 1.4mg/m²及びプレドニゾン 100mg/m²を5日間投与した。

十二指腸に病変がある患者（18歳、女性）は、先行して放射線治療が行われ15ヵ月以内に再発が確認された。その際、リツキシマブ単剤治療を4サイクル行い寛解したが、2ヵ月以内に再発しR-CVPを行ったが奏効せず、R-CHOPを施行0した。R-CHOPを2サイクル施行した後に難治性の悪心と嘔吐を認め、改善傾向が認められなかったことからゼヴァリン療法に移行した。

有効性の評価は無イベント生存期間（診断から死亡又は再発までの期間、EFS）で行われた。追跡期間中央値は31ヵ月時点であり、34ヵ月時点のEFSは83%であった。

1例が発熱性好中球減少症により入院し、インフルエンザAが陽性であったことから抗ウイルス剤治療が行われた。他の1例では悪心及び嘔吐によりR-CHOPを途中で中止した。のこりの4例は、多施設で治療が行われ、治療の遅延を示す記録は認められなかった。

(4) 症例報告

患者	治療法	有効性	安全性	文献
10歳男児 再発 BL	<ul style="list-style-type: none"> ・ NHL-BFM 95 後の再発に対して ICE+R を2サイクル実施。 ・ リツキシマブ 375mg/m²を各サイクルの day1 と day3 に投与。 ・ MTX 及びシトシンアラビノシドの髄注を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ICE+R 初回投与 3 週後の骨髄評価で、血液学的、細胞遺伝学的に寛解。 ・ 同種骨髄移植を実施。移植後 18 ヶ月間、状態は良好。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ R 治療中の発熱のみ。 	15
8歳男児 再発 T cell rich -B細胞 リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> ・ 初診時（8歳）から約1年後に同種 HSCT を実施。 ・ HSCT の9ヵ月後に再発を認め、リツキシマブ 375mg/m²を週1回、8回投与。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺の結節が全て消失、完全奏効。 ・ リツキサン治療後8年間は完全奏効を維持。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容性は良好。 ・ 最小限の副作用のみ。 	16
4歳女児 再発 BL	<ul style="list-style-type: none"> ・ LMB 89 Group B 化学療法後の再発に対 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5年間の追跡後まで、完全寛解を維 	— (記載なし)	17

	し、NHL BFM 90 化学療法 (risk group 3) に併用し、リツキシマブ 375mg/m ² を週1回、6週間投与。	持。 ・10.5歳となり症状は認めない。		
5歳男児再発 BL	・LMB 89 Group B 化学療法後に完全奏効した2.5年後の再発に対し、NHL BFM 90 stage IV 化学療法と併用し、リツキシマブ 375mg/m ² を3週間毎に6回投与。	・寛解を認めた。 ・1年間の追跡後まで、完全寛解を維持。	— (記載なし)	
4歳 NHL	・リツキシマブ 375mg/m ² を週1回、4回投与。その後1ヵ月毎に4回投与。	・追跡期間5年時点で、完全寛解を維持。	・治療中、重篤な中耳炎、クリプトスポリジウムに関連する長期の下痢を認めた。	18
6歳男児 BL	・BFM 95 trial high-risk arm の化学療法後の再発後に、細胞減少治療を行ったが効果がなく、最終化学療法サイクルから23日後にリツキシマブ 375mg/m ² の週1回、8回投与を実施。	・腹腔内病変は拡大。 ・骨髄浸潤は認めなかった (BFM 95 trial high-risk arm 開始前は単一芽球が43%)。 ・診断から11ヵ月後に死亡。	— (記載なし)	19
10歳女児 NLPHL	・リツキシマブ 375mg/m ² を週1回、4回投与。評価後、2回投与を追加。	・治療後2年間、完全奏効を維持。 ・CT スキャンでリンパ節は検出されていない。	・有害反応は認めなかった。	20

略語：BL, バーキットリンパ腫; ICE, イホスファミド、エトポシド、カルボプラチン、(メスナ) ; R, リツキシマブ; MTX, メトトレキサート; LMB, Lymphoma Malins de Burlitt; HSCT, 造血幹細胞移植; NHL, 非ホジキンリンパ腫; NLPHL, 結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫。

<日本における臨床試験等* >

日本において、小児リンパ腫に対してリツキシマブを投与した臨床試験等は実施されていない。

※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) 高グレードの小児 B 細胞性リンパ腫又は白血病に対するリツキシマブの効果：入手可能な根拠からの総説

Attias D, Weitzman S. The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(1):17-22. (ガイドライン NCI PDQ の引用文献)¹²⁾

高グレードの B-NHL に対するリツキシマブの効果を評価するため、はじめにバーキットリンパ腫/バーキット白血病の成人及び小児患者に対しリツキシマブを投与した報告を検討し、次に治療抵抗性の CD20 陽性リンパ腫又は白血病（バーキットリンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）の小児患者でリツキシマブ単剤又は化学療法との併用によるサルベージ療法の結果について、同一又は同様の治療プロトコールで効果が得られなかった患者の公表された救済率と比較した。

小児リンパ腫に関する記載は以下のとおりである。

- ① 製造販売元への直接的な問合せを含めた文献の検討において、高グレード B 細胞性疾患を有する小児 19 例に対して、サルベージ療法としてリツキシマブが単剤又は化学療法との併用により投与されていた。
- ② 19 例中 10 例について、年齢は 3～14 歳で、バーキットリンパ腫が 4 例、成熟 B 細胞性急性リンパ芽球白血病 (B-ALL) が 2 例、成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) が 4 例であった。残りの 1 例は、中枢性の B 細胞リンパ腫であった。いずれの症例も用量強化化学療法により効果が得られず、多くの症例で 2 種類以上の多剤併用療法が行われていた。リツキシマブ単剤治療が 6 例、化学療法との併用療法が 3 例、自家骨髄移植時の使用が 1 例であった。8 例が完全奏効、不変と増悪がそれぞれ 1 例であった。10 例の概要について下表に示す。

症例	患者	疾患	リツキシマブ 用法・用量	リツキシマブ の効果	文献
1	男児 4 歳	B-NHL	375mg/m ² 、週 1 回 4 回 投与	1 回投与後に CR	21
2	男児 6 歳	BL	375mg/m ² 、週 1 回 8 回 投与	PD	19
3	男児 3 歳	B-ALL	375mg/m ² 、週 1 回 4 回 投与	SD	21
4	女児 10 歳	PMBCL	375mg/m ² 、週 1 回 4 回 投与	CR	22
5	男児 14 歳	PCNSL-B	・ 375mg/m ² 、週 1 回 2	CR	23

			回投与 ・その後脳室内投与		
6	女兒 9 歳	B-NHL	375mg/m ² 、週 1 回 8 回 投与	CR	21
7	女兒 4 歳	BL	375mg/m ² 、週 1 回 6 回 投与	CR	24
8	男児 12 歳	B-ALL	・4 ヲ月間に 375mg/m ² を 5 回投与 ・その後、375mg/m ² を 2 回投与*	CR*	25
9	男児 14 歳	DLBCL	375mg/m ² 、週 1 回 4 回 投与を 6 ヲ月ごとに 3 回	CR	26
10	男児 13 歳	DLBCL	ABMT の前後に 375mg/m ² を 4 回投与	CR	27

略語: B-NHL, B 細胞性非ホジキンリンパ腫; BL, バーキットリンパ腫; B-ALL, 成熟 B 細胞性急性リンパ芽球白血病; PMBCL, 縦隔原発 B 細胞 性大細胞型リンパ腫; PCNSL-B, 中枢神経原発リンパ腫; DLBCL, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫; ABMT, 自家骨髄移植; CR, 完全奏効; PD, 増悪; SD, 不変。

※ 引用元の報告内容に基づく。

- ③ 残りの 9 例は、B-NHL であり再発例が 4 例、治療抵抗性が 5 例であり、Berlin-Frankfurt-Munster(BFM)-90 及び 95 プロトコールによる治療とリツキシマブを投与していた。9 例中 7 例が生存しており、完全奏効が 5 例であった。
- ④ 19 例中 15 例 (79%) がリツキシマブ治療で効果が得られ、追跡期間 5 ヲ月+~48 ヲ月+において、12 例 (63%) が持続的な完全奏効となり生存していた。2 例が部分奏効で生存しており、5 例 (26%) で死亡がみとめられた。死亡した 5 例中 4 例が疾患の増悪によるものであり、1 例はリツキシマブ単剤治療に反応せず重大なバーキットリンパ腫の再発、2 例は当初リツキシマブにより効果をみとめたが再発をみとめ、1 例は臨床病期 IV の B-NHL の 3 回目の再発後にリツキシマブ治療で効果が得られ完全寛解にいたったが、同種幹細胞移植時の移植片宿主病により死亡した。
- ⑤ 完全なデータが得られた 10 例について、リツキシマブ単剤投与後に完全奏効得られた症例が 5 例であった。1 例は完全奏効中に同種幹細胞移植時の移植片宿主病で死亡し、2 例で再発を認め、そのうちの 1 例は死亡し、残りの 1 例は化学療法と自家幹細胞移植により完全奏効にいたった。他の 1 例はリツキシマブ単剤治療後に不変となり、化学療法と自家幹細胞移植を実施し持続的な完全奏効となった。
- ⑥ 完全なデータが得られた 10 例について、化学療法との併用により 3 例が完全寛解となった。
- ⑦ 再発又は治療抵抗性の CD20 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ芽球白血病の 5 例について、最終解析に含めていないが、2 例でリツキシマブ単剤治療後完全寛解とな

り、化学療法との併用により 3 例が完全寛解となった。

- ⑧ CD20 陽性の節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫が残存した 1 例において、リツキシマブ単剤治療後に持続的な完全寛解が得られた。

2) 小児の良性及び悪性の血液学的疾患におけるリツキシマブ治療

Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ; Pediatric and Platelet Immunology Committees of the TMH Clinical Trial Network. Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr.* 2007;150(4):338-344.²⁸⁾

小児の血液学的及び腫瘍学的疾患に対してリツキシマブが使用された報告の文献及び学会発表の概要を検索し、2006年7月までの報告について検討した。リンパ腫に関する項に以下の記載がある。

小児リンパ腫に対してリツキシマブを使用したコホート試験は報告されていない。B細胞性 NHL の小児 6 例においてリツキシマブが使用された 5 件の報告がある。6 例は全て再発例であった。リツキシマブは、標準用量を 1 週間間隔で 4 から 8 週間投与し、1 件では 6 ヶ月毎に投与を繰り返した。5 例はリツキシマブにより効果がみとめられ、4 例で効果が持続していた。2 例の死亡が報告され、1 例は再発による死亡であり、1 例はリツキシマブ治療の 5 年後に実施した幹細胞移植に関連する移植片宿主病による死亡であった。

最近になり、Children's Oncology Group の B 細胞性 NHL に対する初回治療プロトコールにリツキシマブを含めている。

(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) Cancer principles & Practice of Oncology 9th edition²⁹⁾

CHAPTER 124 LEUKEMIAS AND LYMPHOMAS OF CHILDHOOD

LYMPHOMAS

Non-Hodgkin's Lymphoma

p.1803

Recently, there have been some efforts to reduce chemotherapy and to add biologic agents like rituximab (anti-CD20 antibody) to reduce toxicity of treatment in patients who have HIV or other medical problems in which intensive Burkitt lymphoma protocols would be contraindicated.

<日本における教科書等>

1) よくわかる悪性リンパ腫のすべて³⁰⁾

小児悪性リンパ腫の治療

重要事項 2. リツキシマブの使用

抗 CD20 抗体のリツキシマブは成人では既に CHOP 療法と組み合わせた標準的治療法 (R-CHOP) として使用されている。小児の B-NHL も大部分は CD20 抗原陽性なので使用適応であるが、現行の化学療法で初発例の治癒率が 90%近いという好成績のため、その使用は再発・難治例に限定されている。しかしながら、将来的には二次癌を含めた晩期障害のリスクを減らすためには、エンドキサンやアントラサイクリンの投与量をさらに減量する必要がある、現在、世界的にも初回治療に組み入れる方向で検討されている。

(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>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況、欧米等 6 개국での標準的使用状況のとおり。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本小児血液・がん学会 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011 年版
リンパ腫³¹⁾

CQ8 小児の再発・難治リンパ腫の治療は何か
推奨

NHL と HL のいずれの病型においても再寛解導入に標準的治療はない。化学療法に反応がある場合には、大量化学療法と SCT の併用が有効である。

■エビデンスレベル：III

■推奨グレード：B

解説

B-NHL、LBL 再発・難治例の長期生存率は 10~20%³²⁾である。再寛解導入にはさまざまな化学療法が試みられ、米国 CCG の 5912 研究 (n=68) では DECAL (デキサメタゾン、エトポシド、シスプラチン、シタラビン、L-アスパラキナーゼ) で導入率 (CR+PR) 50%、5 年無再発生存は 23%であった。POG は、再発 NHL に ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) 治療で CR+PR は 15/21 例と報告した。英国の UKCCSG は、B-NHL/B-ALL において CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)、シタラビン+エトポシドによる再寛解導入で 8/26 例が寛解、無再発生存は 3 例と報告している。COG は、ICE とリツキシマブ併用で DLBCL (n=6) +Burkitt/B-ALL (n=14) において CR/PR 60% と報告している¹³⁾。再発・難治 NHL で化学療法のみと大量化学療法/造血幹細胞移植 (SCT) 併用のどちらが有効かは、各病型ともランダム化比較試験が存在せず、確定していない。自家 SCT と同種 SCT の比較については欧州 EBMTR から再発率

は同種 SCT で低いものの、治療関連毒性のため、生存率は自家 SCT の方が良好と報告された。国際 IBMTR の解析では、同種 SCT は早期の致死率は高いが、長期の無再発生存が得られるとされた。本邦の再発・難治 B-NHL 33 例、LBL 48 例の後方視的解析では移植治療の有効性が示唆されている。ドイツを中心とした BFM グループの再発・難治 LBL34 例の解析も同種 SCT 例のみに生存がみられている。(以下、省略)

(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) 症例報告				
患者	治療法	有効性	安全性	文献
8 歳男児 DLBCL 再発時は FL grade 3b	<ul style="list-style-type: none"> • JPLSG B-NHL-03 (stage III) で完全寛解。 • 10 歳の時に再発し、R-ICE を 3 サイクル実施。リツキシマブは 375mg/m² を day 1 及び day 7 に投与。 • R-ICE 後に R-FCM を 1 サイクル実施。リツキシマブは 375mg/m² を day 1 に投与 	<ul style="list-style-type: none"> • R-FCM 施行後、臨床的寛解を得た。その後、臍帯血移植を実施。 	<ul style="list-style-type: none"> • 致死的な毒性はみとめなかった。 • Grade3 の粘膜炎を発現した。 	32
7 歳 9 ヶ月 女児 DLBCL	<ul style="list-style-type: none"> • JPLSG B-NHL03 プロトコール治療抵抗性後にリツキシマブ 375mg/m² を単剤投与し、その後、R-ICE を 4 週間毎に 3 サイクル実施 (リツキシマブは 375mg/m²)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 完全寛解。 • 治療終了後 16 ヶ月経過時点で寛解を維持。 	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion reaction は認めなかった。 • 持続する低ガンマグロブリン血症を認め、1 ヶ月に 1 回免疫グロブリンを補充。IgG 及び IgA の産生が不十分。 	33
13 歳男児 BL	<ul style="list-style-type: none"> • TCCSG B-NHL Group C protocol 治療開始後に虫垂穿孔等で開腹し、術後の治療として、プレドニンとリツ 	<ul style="list-style-type: none"> • リツキシマブ治療後に初回寛解。 • 14 ヶ月間寛解を維持。 	<ul style="list-style-type: none"> • 低ガンマグロブリン血症を伴う感染症をみとめた。 	34 35

	キシマブ 375mg/m ² を週 1 回、4 回投与した。 ・寛解後、R-CHOP を 8 サイクル実施した。			
8 歳男児 BL	・ NHL-BFM 90 risk group R3 を参考にした治療後の再発及び治療抵抗性 BL に対してリツキシマブ 375mg/m ² を 4 回投与した。	・ 抗腫瘍効果は一過性であり治療後すぐに腫瘍の増大をみとめた。	・ リツキシマブ投与による有害事象はみとめなかった。	36
12 歳男児 BL	・ リツキシマブ併用の大量 MTX を中心とした治療。	— (記載なし)	・ 治療中に血球貪食症候群を合併。	37
11 歳男児 BL	・ 化学療法による治療により完全寛解後の再発に対し、リツキシマブ併用化学療法を 4 コース実施。	・ リツキシマブ併用化学療法を 4 コース実施し、局所放射線療法、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法にて寛解を得た。	— (記載なし)	38
3 歳 B-NHL	・ 治療開始 7 ヶ月後に認めた骨髄再発に対して R-ICE 及び R-Hyper CVAD を施行した。	— (記載なし)	— (記載なし)	39

略語：DLBCL, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫；FL, ろ胞性リンパ腫；R, リツキシマブ；ICE, イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド；FCM, フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン；BL, バーキットリンパ腫；CHOP, シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン；MTX, メトトレキサート；B-NHL, B 細胞性非ホジキンリンパ腫；Hyper CVAD, シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルピシン、アドリアマイシン、デキサメタゾン。

(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 >

本開発要望は小児の CD20 陽性 B 細胞性ホジキンリンパ腫に対するものである。
リツキシマブは CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) に対する治療

薬として開発され、日本においても承認されており、2001年9月の発売以降多くのCD20陽性B-NHL患者に投与されてきた実績がある。

CD20陽性B-NHLは、病理形態、免疫学的表現型及び臨床病態を加味したWHO分類でいくつか病型に分類され、また、疾患の進行速度による悪性度により分類がされている(下表)。

進行速度による悪性度による分類

悪性度	B細胞性非ホジキンリンパ腫
低悪性度 Indolent	CLL/SLL、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 MALT型、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、ろ胞性リンパ腫 grade 1～3a
中～高悪性度 Aggressive	形質細胞性腫瘍、ろ胞性リンパ腫 grade 3b、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
超高悪性度/急性 Highly aggressive	前駆Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫 Burkittリンパ腫/白血病

参照：金倉譲監修. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫 p25 表A-5 改変⁴⁰⁾.

これまでリツキシマブは、主に低悪性度及び中～高悪性度のB-NHL治療に対して使用されてきたが、小児患者では、超高悪性度/急性のバーキットリンパ腫や前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、また中～高悪性度のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が多くみとめられる

成人及び小児のB-NHLにおいて、悪性度が異なる場合には選択される治療法が異なるが、リツキシマブは、B細胞表面に発現しているCD20抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用によりB細胞を傷害することで効果を示すことから、B-NHL患者でCD20陽性が確認された場合には、リツキシマブの効果が期待できる。

よって、本開発要望に伴い、現在のリツキシマブにおいて承認されている効能・効果である「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」を変更する必要はないと考える。

<要望用法・用量について>

- 1) 国内外の報告から、リツキシマブの1回投与量は375mg/m²が使用されている。
- 2) リツキシマブの投与間隔について、リツキシマブ単剤投与の場合は、1週間間隔で4回から8回投与、化学療法とリツキシマブを併用する場合には、化学療法の施行間隔に合わせて投与が行われている。
 - ① 海外で行われた前方視的試験では、375mg/m² (day 1) の単回投与¹¹⁾、又はICEを3サイクル繰り返す治療において各サイクルのday1とday3に375mg/m² (第3サイクルはday 1のみ) を投与する方法が検討された¹³⁾。また、症例報告において

も、ICEのday1とday3に375mg/m²を投与した報告がある¹⁵⁾。いずれの報告においても、リツキシマブの有効性及び忍容性がみとめられている。

- ② 多くの症例報告において、リツキシマブ単剤投与の場合では、1週間間隔で4回から8回投与、化学療法とリツキシマブを併用する場合には、化学療法の施行間隔に合わせて投与が行われており、有効性及び忍容性が確認されている。
- 3) 小児患者に対し、リツキシマブ単剤治療及びリツキシマブを併用した化学療法を施行した場合に認められた毒性は、従来みとめられた事象と異なるものではなかった。
- ① Meinhardt A らの前方視的臨床試験において¹¹⁾、NCI CTC 毒性基準のgrade3/4の毒性は通常みられる有害事象であり、倦怠感が15%、アナフィラキシー様反応が13%、感染症が7%、GOT/GPT異常値が8%であった。毛細血管漏出及び死亡例はみとめなかった。
 - ② Griffin TC らの前方視的臨床試験において¹³⁾、血液毒性は通常みられる有害事象と一致していた。1例において骨髄抑制が遷延化し試験を中止したこと、リツキシマブ投与に関連する毒性が41サイクル中6サイクルでみとめられ（発熱、発疹、悪寒、低血圧）、管理可能であった。また、感染症は管理可能であり、感染症による死亡及び予測できない毒性をみとめなかった。
 - ③ Kumar R らの後方視的検討では¹⁴⁾、1例が発熱性好中球減少症により入院し（インフルエンザA陽性）、他の1例で悪心及び嘔吐によりR-CHOPを途中で中止したことが報告された。
 - ④ 海外の症例報告では、リツキシマブ治療中の発熱の発現¹⁵⁾、最小限の副作用の発現¹⁶⁾、重篤な中耳炎及び長期間の下痢（クリプトスポリジウム）¹⁸⁾、R-CHOP施行時の重篤な発熱と好中球減少¹⁸⁾が報告されている。
 - ⑤ 日本国内の症例報告では、リツキシマブと化学療法（ICE及びFCM）との併用による治療で発現したgrade 3の粘膜炎³²⁾、低ガンマグロブリン血症²⁷⁾及び低ガンマグロブリン血症に伴う感染症^{34),35)}、治療中に血球貪食症候群を合併した症例³⁷⁾が報告されている。
- 4) 以上より、小児に対するリツキシマブ投与は、現在の日本の承認の範囲及び一般的に医療現場でリツキシマブが使用されている方法であると考えられ、また、リツキシマブ単剤治療及びリツキシマブを併用した化学療法でみとめられた毒性はこれまで確認された事象と異なるものではなく、小児患者であっても治療中の観察を注意深く行うことで、リツキシマブ375mg/m²による治療は実施可能であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) リツキシマブは CD20 陽性の B-NHL において必要不可欠な薬剤であり、小児患者に対しても単剤又は化学療法剤と併用されている。
- 2) 小児の B-NHL は、化学療法による治療の 5 年生存率が約 80%と良好であるが、小児の再発・治療抵抗性 B-NHL の生存率は 10%~20%といわれており、化学療法剤抵抗性の患者は、再寛解をえることが困難であることが示されている⁸⁾。再発・再燃患者や既存治療に治療抵抗性を示す患者、また既存治療に忍容性を示さない患者に対

して、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との併用療法は有用であると考える。

- 3) 現在、小児 B-NHL に対しては、主に用量強化化学療法 (intensive chemotherapy) が使用されており、治療関連毒性や晩期障害 (late effects) が懸念される。治療にリツキシマブを追加することにより、治療関連毒性や晩期障害 (late effects) の軽減が期待できる。
- 4) 海外の前方視的試験及び後方視的検討、国内外の症例報告から小児 B-NHL に対するリツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との併用の有効性が認められており、また、安全性についても、これまでに確認された事象と異なるものではなく、有害事象の発現を注意深く観察することで管理可能であると考える。
- 5) 以上より、小児 B-NHL に対しリツキシマブは有用であると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 本薬の有効性は証明されていると考える。
また、安全性についても国内小児患者での、単剤、あるいは、他の化学療法薬との併用する治療で発現した有害事象については、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して大きな差異はなく、管理可能と考える。
したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

1. 日本小児血液・がん学会の白血病・リンパ腫委員会. Available from:
http://www.jspho.jp/disease_committee/leukemia_lymphoma.html [Cited 2013 December 18]
2. 国立成育医療研究センター, 小児がん情報ステーション, 非ホジキンリンパ腫.
Available from:
<http://ccrs.ncchd.go.jp/information/information18/tabid/142/Default.aspx> [Cited 2013 December 18]
3. 総務省統計局の人口推計 (平成 24 年 10 月 1 日現在) - 全国: 年齢 (各歳), 男女別人口・都道府県: 年齢 (5 歳階級), 男女別人口. Available from:
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2012np/pdf/gaiyou2.pdf> [Cited 2013 December 18]
4. 国立成育医療研究センター, 小児がん情報ステーション, バーキットリンパ腫.
Available from:
<http://ccrs.ncchd.go.jp/information/information8/tabid/124/Default.aspx> [Cited 2013 December 18]

5. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380 (9844): 848-857.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2008.
7. 日本血液学会 日本リンパ網内系学会 編. 造血器腫瘍取扱規約 2010年3月第1版. 東京: 金原出版株式会社; 2010; p151-159.
8. National Cancer Institute, Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional> [Cited 2013 December 18]
9. National Cancer Institute, Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®). Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional> [Cited 2013 December 18]
10. Non-Hodgkin's Lymphoma version 2.2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2013
11. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28 (19): 3115-3121.
12. Attias D, Weitzman S: The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20 (1):17-22.
13. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):177-181.
14. Kumar R, Galardy PJ, Dogan A, et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):317-320.
15. Malbora B, Avci Z, Olgac A, et al. Successful treatment of ICE-rituximab chemotherapy and subsequent bone marrow transplantation in a patient with early-relapse Burkitt leukemia and inverted duplication of 1q. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34(2):e84-85.
16. Alasaad T, Barr R. Successful treatment of multiply relapsed lymphoma with rituximab as a single agent. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(2):356-358.
17. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, et al. Use of rituximab in three children with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Target Oncol*. 2010;5(4):291-294.
18. Shabbat S, Aharoni J, Sarid L, et al. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):664-666.

19. Okur FV, Oguz A, Karadeniz C, et al. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory Burkitt non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(1):25-31.
20. Culic S, Armanda V, Kuljis D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of CD20-positive nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in an 10-year-old girl. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(8):661-666.
21. de Vries MJ, Veerman AJ, Zwaan CM. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2004;125(3):414-415.
22. Culić S, Culić V, Armanda V, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for therapy of mediastinal CD20-positive large B-cell non-Hodgkin lymphoma with a local tumor extension into the lung of a 10-year-old girl. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20(4):339-344.
23. Akyuz C, Aydin GB, Cila A, et al. Successful use of intraventricular and intravenous rituximab therapy for refractory primary CNS lymphoma in a child. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(6):1253-1255.
24. Bay A, Dogan M, Acikgoz M, et al. Rituximab in a child with relapsed Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(2):218.
25. Corbacioglu S, Eber S, Gungor T, et al. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(4):327-329.
26. Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, et al. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):223-226.
27. Imamura T, Yoshihara T, Morimoto A, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with rituximab administration for pediatric diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(1):19-24.
28. Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ; Pediatric and Platelet Immunology Committees of the TMH Clinical Trial Network. Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr.* 2007;150(4):338-344.
29. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology.* 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011; p1793-1805.
30. 飛内賢正編. よくわかる悪性リンパ腫のすべて. 大阪 : 永井書店, 2008; p240-253.
31. 日本小児血液・がん学会 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011年版, リンパ腫. Available from: http://www.jspho.jp/pdf/guideline/llgl11_09.pdf [Cited 2013 December 18]
32. Sakata N, Miyazaki K, Ueda S, et al. Successful Treatment with Umbilical Cord Blood Transplantation Subsequent to Rituximab-Containing Salvage Therapy for

a Relapse of Pediatric Follicular Lymphoma. The Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2013;50(2):243-247.

33. 吉田秀樹, 今村俊彦, 森岡茂己ほか. リツキシマブを含む多剤併用化学療法が奏効したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 日本小児血液学会雑誌. 2010;24(4):219-224.
34. 鳴海僚彦, 小川千登世, 金沢崇ほか. 寛解導入中に虫垂穿孔を起こし, Rituximab にて初回寛解導入した Burkitt リンパ腫の 1 例. 日本小児血液学会雑誌. 2004;18(4):463.
35. 鳴海僚彦, 小川千登世, 金澤崇ほか. R-CHOP 療法による救済を行った虫垂穿孔, 高度脂肪肝合併 Burkitt リンパ腫. 日本小児血液学会雑誌. 2006;20(3):166-170.
36. 下之段秀美, 上村幸代, 布井博幸. 自験例から見た難治性バーキットリンパ腫の小児例に対するリツキシマブの投与至適時期についての検討. Med Postgrad. 2007;45(3):258-260.
37. 斎藤怜, 笠井恵美, 神谷尚宏ほか. 多発性骨浸潤により発症したバーキット・リンパ腫の一例. 小児がん. 2010;47(3):478.
38. 辻尚子, 牧木敦, 浜乃上聡ほか. rituximab を用いた再寛解導入療法後に, CD20 非発現クローンによる骨髄再発をきたした Burkitt lymphoma の 1 例. 日本小児血液学会雑誌. 2006;20(5):513.
39. 木下大介, 神田健志, 宇佐美郁哉ほか. 再発 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する Rituximab の使用経験. 日本小児血液学会雑誌. 2006;20(5):513.
40. 金倉讓監修. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫. 東京: 中外医学社, 2010;p25.
41. 米国添付文書
42. 欧州製品情報
43. 加国製品情報
44. 豪州添付文書