

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	スペクトラム・ファーマシューティカルズ合同会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-16
	成分名 (一般名)	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) インジウム ( <sup>111</sup> In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)
	販売名	ゼヴァリン イットリウム ( <sup>90</sup> Y) 静注用セット ゼヴァリン インジウム ( <sup>111</sup> In) 静注用セット
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  <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  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <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  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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
	備考 (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)

<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 3,230 人          &lt;推定方法&gt;          2014 年に発表された独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターの罹患データ（全国推計値）を参照すると、2010 年の悪性リンパ腫の患者数は 23,919 人と推定されている（企業 1-1）。          濾胞性リンパ腫の発症頻度は、悪性リンパ腫の約 13.5%とされている（企業 1-2）ため、推定患者数は約 3,230 人とした。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中          [ <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中 ]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない          [ <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし ]</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり      <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p>
<p>「医療上の必要性に係</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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない          （上記に分類した根拠）</p> <p>日本血液学会から提出された開発要望書のとおり、低悪性度濾胞性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（企業 1-3, 1-4）、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</p>

<p>る 基 準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>中央値は4年～5年といわれている(企業1-5)。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(企業1-6, 1-7)。</p> <p>よって、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>低悪性度濾胞性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。従来から、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。しかし、部分寛解に留まった患者よりも完全寛解に達した患者の生存期間が延長すること(企業1-8)、及び微少残存病変の有無が無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)と関連すること(企業1-9)が報告されており、初回治療による効果を増強し奏効期間を延長する治療法として、放射免疫療法剤による地固め療法が検討されてきた。</p> <p>海外臨床試験(要望3-1, 3-2)の結果、寛解導入後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て部分寛解から完全寛解に転換した患者の割合は77%(vs 無治療観察群18%)に増加し、PFS中央値は約3年延長することが確認された。更に、微少残存病変の指標として血中のbcl-2発がん遺伝子を分析した結果から(企業1-10)、ゼヴァリン地固め治療を受けた群で、より多くの患者が陽性から陰性に転化しており、微少残存病変の減少がPFS延長に繋がったものと考えられている。</p> <p>欧米では、ゼヴァリンによる地固め療法が承認されていることから、「ア 既存の療法が国内にない」に相当し、無治療観察と比較してPFSの延長が認められていることから「イ 欧米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」にも該当すると考える。</p>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</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 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	ZEVALIN® (Spectrum Pharmaceuticals, Inc.) (企業 2-1)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	参考文献として、最新の Label Information (2013/8/30) を添付。 効能・効果、用法・用量の変更なし。
	英国	販売名 (企業名)	ZEVALIN® (Spectrum Pharmaceuticals B.V.) (企業 2-2)
		効能・効果	4.1 治療適応 ・ゼヴァリンは成人適応である。 ・ <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る。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> ・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。
		用法・用量	
		備考	参考文献として、最新の Product Information (2014/6/17) を添付。 治療適応に関して「ゼヴァリンは成人適応である」との文言が追加。用法・用量に変更なし。
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
	備考			
独国	ガイドライ ン名			
	効能・効果			

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

	能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

#### (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) **Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> ed. (2014)**

Part VII Hematologic Malignancies

Section 4 Lymphoproliferative Disorders

Chapter 88 Non – Hodgkin Lymphoma in Adults

Immunotherapy (p.1849) (企業 3-1)

第 88 章成人非ホジキンリンパ腫の免疫療法の項において「寛解導入療法としての化学療法又はリツキシマブを含む化学療法により完全寛解又は部分寛解となった症例に対するゼヴァリン地固め療法により、奏効期間が顕著に改善された (FIT 試験)」との記載がある。

<日本における教科書等>

1)

(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, 2015 Follicular Lymphoma (grade 1-2) ; SUGGESTED TREATMENT REGIMENS** (企業 3-2)

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、化学療法もしくは免疫化学療法による寛解導入後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療法が推奨されている (推奨レベル : category 2A)。

<原文>

**First-line Consolidation or Extended Dosing (optional)**<sup>f</sup>

- Rituximab maintenance 375 mg/m<sup>2</sup> one dose every 8 wks for 12 doses for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)
- If initially treated with single-agent rituximab, consolidation with rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> one dose every 8 weeks for 4 doses
- **Radioimmunotherapy (after induction with chemotherapy or chemoimmunotherapy)**<sup>d, e, g</sup>

<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> First-line consolidation with radioimmunotherapy or extended dosing of rituximab after bendamustine + rituximab has not been studied.

<sup>g</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: 5156–5164. (要望 3-1)

Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Y-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 (要望 3-16)

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. (要望 3-2)

## 2) 欧州, ESMO Clinical Practice Guidelines (企業 3-3)

Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014)

治療の初回地固め療法の項において、単独化学療法後の放射免疫療法は無増悪生存期間を延長させるが、2年間のリツキシマブ維持療法と比較した場合、ベネフィットは劣ると考えられる（エビデンスレベル：Ⅱ、推奨グレード：B）と記載されている。

<原文>

### **treatment**

consolidation/maintenance.

- Rituximab maintenance for 2 years improves PFS (75% versus 58% after 3 years,  $P < 0.0001$ ) [I, B] [29], whereas a shorter maintenance period results in inferior benefit [29,30].
- Radioimmunotherapy consolidation prolongs PFS after chemotherapy only, but its benefit seems to be inferior in comparison to rituximab maintenance for 2 years [Ⅱ, B] [31,32].

### **References**

[31]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. (要望 3-2)

[32]Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I et al. A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (Z) vs. maintenance with rituximab (R) for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary results at 36 months from randomization. ASH 2013; 122; abstr. 369. (企業 3-13)

<日本におけるガイドライン等>

## 1) 日本血液学会, 造血器腫瘍診療ガイドライン (2013年版) (企業 3-4)

Ⅱ.リンパ腫、1.濾胞性リンパ腫 (FL)

[CQ 5] FL 初回再発時の治療選択として何が勧められるか (p.152)

本項は初回再発時の治療選択を推奨している項であるが、要望内容について以下のように言及されている。

<原文>

⑧Radioimmunotherapy (RIT)。初回再発時の方が、それ以降の再発時よりも、よりよい完全奏効割合・奏効期間が期待される。なお、Rを併用しない化学療法後の完全奏効・部分奏効が得られた例にのみ RIT による地固め療法の有効性を示すエビデンスがある<sup>9)</sup>が、Rを併用した化学療法による初回治療後では、その有用性は示されていない。RITは本邦では再発・再燃例でのみ適応があり、初回治療に対する奏効後、引き続いて地固め療法として用いる適応はない。

### **参考文献**

9) Morschhauser F, 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(32): 5156–5163. (要望 3-1)

(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)

(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。

海外臨床試験（FIT 試験）（要望 3-1）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（要望 3-1）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 2001 年から 2005 年に患者組入が実施されており、この試験において初回リツキシマブ併用化学療法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、これらの患者に対する明確な有効性は検証されていない。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）から、これらの患者では、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（要望 3-2）が得られている。さらに、海外で種々の第 II 相試験（企業 3-5, 要望 3-4, 3-5, 3-6）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。

これらの事実を踏まえ、本邦における『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』の効能・効果は妥当なものであると考える。

<要望用法・用量について>

本要望の効能・効果『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』に係る欧米の用法・用量には、血小板減少がみられる患者に対するイットリウム ( $^{90}\text{Y}$ ) イブリツモマブチウキセタンの減量投与 (11.1 MBq/kg (=0.3 mCi/kg)) が規定されていない。これは、初発の化学療法終了後に血小板数が  $150,000/\text{mm}^3$  以上に回復、又は  $150,000/\text{mm}^3$  未満にならなかった患者のみを対象にした治療法であり、血小板数が  $150,000/\text{mm}^3$  以上に回復しなかった場合や寛解導入されなかった場合には適用されないためである。

従って、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・用量が妥当であると考ええる。

第 1 日：リツキシマブ  $250\text{mg}/\text{m}^2$  IV + インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) イブリツモマブチウキセタン  $130\text{MBq}$  IV

第 7-9 日： リツキシマブ 250mg/m<sup>2</sup> IV + イットリウム (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブチウキセタン  
14.8MBq/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。さらに、この用法・用量での日本人での有効性・安全性プロファイルは海外（企業 3-6, 3-7, 3-8, 3-9）および国内臨床試験（企業 3-10, 3-11）の結果と類似していることが示されている。

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（要望 3-1, 3-2）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。

これらを踏まえると、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考えられる。

#### <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

現在の適応症である、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におけるゼヴァリンの治療例は年間約 200 例である（実績 189 例/2014）。弊社米国本社による市場調査結果（企業 3-12）によると、米国でのゼヴァリンの全年間治療例に占める初回化学療法後にゼヴァリン地固め療法を施行される割合は、推定約 30%であることから、日本における初回寛解導入後ゼヴァリンの地固め療法の対象となる濾胞性リンパ腫患者は、現在の治療症例数に加えて増加したと仮定しても、年間最大 90 例程度と推定される。また、ゼヴァリンは放射性医薬品であることから治療実施可能施設は限られる。これらの現

状を考慮すると、少数例であっても追加で臨床試験を実施することは著しく困難である。

また、海外において種々の臨床試験により有効性・安全性が確認されていること、その結果に基づいて海外ではすでに適応症として承認が得られていること、本邦での現適応症における有効性・安全性のプロファイルは、海外の結果と類似していることを踏まえると、当該適応症の日本人患者での有効性・安全性は、現在提出されている資料に基づいて十分推定可能と言える。従って、追加臨床試験の実施は必要ないものとする。

## 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

### 1. 要望内容に関連する事項

企業 1-1 全国がん罹患数・率：がん情報サービス：独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター（2014）<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>

企業 1-2 Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al.: Differences in incidence and trends of hematological malignancies in Japan and the United States, *Brit J Hematol.* 2014; 164: 536-545

企業 1-3 Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al.: Improved Survival of Follicular Lymphoma Patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5019-5026

企業 1-4 Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing Improvement in Outcomes for Patients Diagnosed as Having Non-Hodgkin Lymphoma From the 1990s to the Early 21st Century. *Arch Intern Med.* 2008; 168(5): 469-476

企業 1-5 Montoto S, López-Guillermo A, Ferrer A, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol.* 2002; 13: 523-530

企業 1-6 Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and Clinical Implications of Transformation of Follicular Lymphoma to Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2426-2433

企業 1-7 Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(1): 40-47

企業 1-8 Bachy E, Brice P, Delarue R, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma in the Prerituximab Era: Effect of Response Quality on Survival – A Study From the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 822-829

企業 1-9 Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, et al. Minimal Residual Disease after Conventional Treatment Significantly Impacts on Progression-Free Survival of Patients

- with Follicular Lymphoma: The FIL FOLL05 Trial. Clin Cancer Res. 2014; 20(24): 6398-6405
- 要望 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
- 要望 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
- 企業 1-10 Goff L, Summers K, Iqbal S, et al. Quantitive PCR Analysis for Bcl-2/IgH in a Phase III Study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan As Consolidation of First Remission in Patients With Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 6094-6100
2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況
- 企業 2-1 Food and Drug Administration. ZEVALIN, Approval History, Action date 08/30/2013, Supplement Number #213.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125019s210s2131bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125019s210s2131bl.pdf)
- 企業 2-2 European Medicines Agency, Zevalin, Product Information. Last update 06/17/2014, EMEA/H/C/000547 -II/0039  
[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)
3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について
- 企業 3-1 Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> ed. (2014)
- 企業 3-2 米国, National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>), Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1, 2015 - Follicular Lymphoma (grade 1-2)
- 要望 3-16 Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Y-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
- 企業 3-3 欧州, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014)
- 企業 3-4 日本血液学会, 造血器腫瘍診療ガイドライン (2013年版)
- 企業 3-5 Provencio M, Cruz Mora 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*. 2014; 55(1): 51-55
- 要望 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
- 要望 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
- 要望 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
- 企業 3-6 Knox SJ, Goris ML, Trisler K, et al.: Yttrium-90-labeled Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy of Recurrent B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 1996; 2: 457-470
- 企業 3-7 Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al.: Phase I/II Trial of IDEC-Y2B8 Radioimmunotherapy for Treatment of Relapsed or Refractory CD20+ B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(12): 3793-3803
- 企業 3-8 Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al.: Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(10): 2453-2463
- 企業 3-9 Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al.: Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(15): 3262-3269
- 企業 3-10 Watanabe T, Terui S, Ito K, et al.: Phase I study of Radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate (<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2005; 96(12): 903-910
- 企業 3-11 Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, et al.: Japanese phase II study of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2009; 100(1): 158-164
- 企業 3-12 ZS Associates: Zevalin FORECAST Development. Page 16, 社内資料-1 (別紙)
- 企業 3-13 Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I et al. A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (Z) vs. maintenance with rituximab (R) for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary results at 36 months from randomization. *ASH 2013*; 122; abstr. 369.