

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
リツキシマブ（遺伝子組換え）
免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（小児）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン注 10mg/mL	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	造血細胞移植後の CD20 陽性 EB（Epstein-Barr）ウイルス関連リンパ増殖性疾患（小児）
	用法・用量	小児患者を対象としてリツキシマブ 375mg/m ² を週 1 回、4 週間投与する。症状により適宜増減するが、投与回数上限は 8 回とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	<p>日本造血細胞移植学会より要望された効能・効果は「造血細胞移植後の CD20 陽性 EB（Epstein-Barr）ウイルス関連リンパ増殖性疾患」であるが、以下の理由より効能・効果の表記を「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」とする旨検討すべきであるとの評価が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）によりなされた。なお、本検討においては、小児及び成人の要望を併せて検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植後のリンパ増殖性疾患について、病理組織上で Epstein-Barr ウイルス（以下、「EBV」）の関連が同定できない場合もあることから、効能・効果に「EBV 関連」を設定する必要はないと考えること。 ・ 欧米の診療ガイドラインの引用文献に固形臓器移植後も含まれていること、またリウマチ疾患等に対する免疫抑制剤による治療下においてもリンパ増殖性疾患が発現することが知られていることも踏まえると、「造血幹細胞移植後」に限定する必要性は乏しいと考えること。 	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、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。したがって、検討会議は「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p>1. 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、以下の患者の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性の、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単独投与 ・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する、初回化学療法との併用投与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独維持投与 ・ 非進行期（安定状態を含む）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP レジメン後の単独投与 ・ 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 又は他のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンとの併用投与 <p>1.2 慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）との併用で、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL 患者の治療に適用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ</p> <p>リツキサン[®]注（リツキシマブ）は、メトトレキサートとの併用で、</p>

	<p>1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分であった中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療に適用される。</p> <p>1.4 ウェゲナー肉芽腫症 (以下、「WG」) 及び顕微鏡的多発血管炎 (以下、「MPA」)</p> <p>リツキサン注[®] (リツキシマブ) は、グルココルチコイドとの併用で、WG 及び MPA に罹患している成人患者の治療に適用される。</p>
<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>ボラス投与はしないこと。</p> <p>各回の投与前に前投薬を実施すること [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。投薬は静脈内への投与のみとすること [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与 : 50mg/時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 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与 : 100mg/時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 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時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 grade 3 又は grade 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 [臨床試験成績 (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 [枠囲み警告、警告と使用上の注意 (5.1) 参照]。症状が改善したら、投与中止又は減速前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

2.2 NHL への推奨投与量

推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- ・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 に対する投与

1 週間 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 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 週毎に 12 回繰り返す。

- ・初回 CVP レジメン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 レジメン完了後、6 カ月毎に週 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、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。

2.3 CLL への推奨投与量

推奨投与量：

- ・FC レジメン開始前日に $375\text{mg}/\text{m}^2$ を投与し、その後の 2~6 サイクルは各サイクルの 1 日目に $500\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する（28 日間間隔）。

2.4 ゼヴァリン治療に使用する場合の推奨投与量

- ・インジウム-111- (In-111-) ゼヴァリン及びイットリウム-90- (Y-90-) ゼヴァリンを投与する 4 時間前以内にリツキシマブ $250\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する。
- ・リツキサンと In-111-ゼヴァリンの投与は、リツキサンと Y-90-ゼヴァリンの投与の 7~9 日前に行う。
- ・ゼヴァリンの治療レジメンに関する処方情報全文については Zevalin[®] の添付文書を参照のこと。

2.5 関節リウマチに使用する場合の推奨投与量

- ・リツキサン $1,000\text{mg}$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与する。
- ・Infusion reaction の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メ

チルプレドニゾロン 100mg 又は相当量のグルコルチコイドを、各投与の 30 分前に静脈内投与することが推奨される。

- ・ 2 回目以降の投与は、24 週間間隔、又は臨床評価に基づいて投与可能であるが、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。

2.6 WG 及び MPA に使用する場合の推奨用量

- ・ リツキサン 375mg/m² を週 1 回、4 回静脈内投与する。
- ・ 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当するグルコルチコイドを 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 1mg/kg/日を経口投与（80mg/日未満、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又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及び 4 週間の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 [警告と使用上の注意（5.14）参照]。

2.7 推奨される併用薬

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前投薬を実施すること。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法剤として使用するグルコルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [臨床試験成績（14.4）参照]。

関節リウマチ患者に対しては、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与又は相当量のグルコルチコイドの投与が推奨される。

WG 及び MPA 患者では、グルコルチコイドをリツキサンと併用して投与する [投与量と投与方法（2.6）参照]。

CLL 患者に対しては、投与中及び投与終了後 12 カ月間まで、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。

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 カ月間以上継続することが推奨される。

2.8 投与に際しての準備

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、粒子状物質や変色を目視で検査する必要がある。粒状物質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

	<p>中の最終濃度が 1~4mg/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、他の薬剤と混合しないこと。バイアルに残った溶液は破棄する。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年 4 月 12 日現在）。</p>
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>マブセラ（リツキシマブ）は、以下の成人患者の治療に適用される。</p> <p>NHL</p> <p>マブセラは化学療法との併用で、未治療の stage III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラ維持投与として、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治療に適用される。</p> <p>マブセラ単独投与として、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 stage III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療に適用される。</p> <p>マブセラは CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）レジメンとの併用投与において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL 患者に対する治療に適用される。</p> <p>CLL</p> <p>マブセラは化学療法との併用で、未治療及び再発又は治療抵抗性の CLL 患者に対する治療に適用される。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、もしくはマブセラと化学療法との併用投与に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラはメトトレキサートとの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤治療を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又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に適用される。</p> <p>マブセラはメトトレキサートの併用投与により、関節破壊の進行を遅</p>

	<p>延さ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>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、緊急時に十分な蘇生施設が使用可能な医療施設において投与を行う。</p> <p>薬量学</p> <p>NHL</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラの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 NHL</p> <p>併用投与</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発/若しくは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：1 サイクルあたり 375mg/m² (体表面積) 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、化学療法剤として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>維持投与</p> <p>未治療のろ胞性リンパ腫</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投与でのマブセラの推奨投与量：375mg/m² (体表面積) を 2 カ月間隔で (寛解導入療法の最終投与から 2 カ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫</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投与でのマブセラの推奨投与量：375mg/m² (体表面積) を 3 カ月間隔で (寛解導入療法の最終投与から 3 カ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p>単独投与</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫</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 stage 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独投与の推奨投与量：375mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週</p>

1回、4週間行う。

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、マブセラ単独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独投与の推奨投与量：375mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う（5.1の項 参照）。

びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL

マブセラは CHOP レジメンと併用する。推奨投与量は 375mg/m²（体表面積）であり、化学療法による各治療サイクルの1日目において、CHOP レジメンに含まれてい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 NHL を対象とした治療において、CHOP レジメン以外の化学療法と併用した場合の、マブセラの安全性及び有効性は確立されていない。

CLL

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを低下させるため、治療開始 48 時間前に、十分な補液及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性の infusion reaction 又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/プレドニゾン 100mg の静脈内投与を行う。

未治療又は再発若しくは治療抵抗性 CLL 患者に対して、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0日目に 375mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降は1日目に 500mg/m²（体表面積）で、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。

関節リウマチ

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（付録 IIIA-ラベル表示 参照）。

Infusion reaction の発現率を低下させ、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ン 100mg の静脈内投与を完了する。通常、鎮痛剤又は解熱鎮痛剤（例 アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（例 ジフェンヒドラミン等）による前投薬をマブセラ投与前に行う（4.4の項 参照）。

マブセラ治療コースは、1,000mg の静脈内投与2回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、初回投与2週間後に2回目の点滴静注を行う。

2回投与後に治療する場合は、前回の投与を起点として24週間後に

	<p>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 週の間に見られ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 50mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分毎に 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>各コースの 2 回目投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 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>特別な患者集団</p> <p><i>小児科集団</i></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><i>高齢者</i></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><i>初回投与</i></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 分毎に 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 分毎に 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。ボー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、気管支けいれん及び低酸素状態の兆候が生じた患者は、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兆候を評価し、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毎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>
承認年月（または英国における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2012 年 4 月 12 日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2012 年 4 月 12 日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2012 年 4 月 12 日現在）。
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	適応症と臨床使用

NHL

リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に適用される。

- ・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 に対する治療。
- ・CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL（DLBCL）に対する、CHOP レジメンとの併用投与。
- ・未治療、stageIII/IVのろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する、CVP レジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用投与。
- ・CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用投与による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性 NHL 患者に対する維持投与。
- ・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性 NHL 患者において、CHOP レジメンとリツキシマブとの併用投与又は CVP とリツキシマブとの併用投与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サン単独による維持投与。

CLL

リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に適用される。

未治療又は既治療の B 細胞性 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投与。

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。R-FC レジメン（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 CLL 患者に対する R-FC レジメンの治療効果は検討されていない（詳細は、臨床試験成績 参照）。

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異に関連していることが示されている。詳細は、臨床試験成績及び有害事象 参照。

関節リウマチ

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投与は以下の治療に適用される。

- ・中等度～重度の活動性関節リウマチを有し、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不耐容の成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。

リツキサンとメトトレキサートとの併用投与で、関節破壊の進行を遅延させる効果が X 線診断により示されている。

	<p>WG 及び MPA</p> <p>リツキサンの併用投与は、重症の活動性 WG 及び MPA の成人患者に対する寛解導入治療に適用される。</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>
<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <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（重大な警告と使用上の注意 参照）、重篤な infusion reaction への対処の経験があり、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、専用ラインにより点滴静脈内投与する。ボラス投与はしないこと。（投与方法 参照）。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion reaction が発現する可能性がある（警告と使用上の注意 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。狭心症や不整脈等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。必要量のリツキサンを採取して最終濃度が 1~4mg/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し混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に粒子状物質や変色について目視で確認する。</p> <p>NHL</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性 NHL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤（例 アセトアミノフェン）及び抗ヒスタミン剤（例 ジフェンヒドラミン）を用いた前投薬は、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を用いた前投薬による処置を考慮する（警告と使用上の注意/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照）。</p>

	<p>初回治療</p> <p>リツキサンの単独投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回の点滴静脈内投与を 4 回繰り返す (1、8、15 及び 22 日目)。</p> <p>CVP レジメンとの併用におけるリツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日間)。化学療法の各サイクルの 1 日目において、CVP レジメンのコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを点滴静脈内投与する。</p> <p>維持投与</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投与の推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) とする。リツキサン維持投与は、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 週間間隔で最大 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、$375\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 カ月間隔で投与し、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 NHL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬による処置は、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を用いた前投薬を考慮する (警告と使用上の注意/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照)。</p> <p>リツキサンは CHOP レジメンと併用する。リツキサンの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目において、CHOP レジメン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 レジメンの他の薬剤 (シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン) を投与する。</p> <p>CLL :</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬は、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を用いた前投薬を考慮する (警告と使用上の注意</p>
--	---

/NHL 及び CLL/Infusion-Related Events 参照)。

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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日目に投与し、第 2 サイクル以降は $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を各サイクルの 1 日目に投与し、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。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するため、治療開始 48 時間前に、十分な補液と尿酸生成阻害剤 (例 アロプリノール) 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 reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を低下し、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 試験においては、リツキサン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。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。

治療中の投与量調整

リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の CLL 症例の 47% において、投与延期又は注入速度の減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割投与した。リツキサンを CHOP レジメンと併用する場合、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。リツキサンを維持投与する場合、標準的方法に準じ、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。

ゼヴァリン (イブリツモマブチウキセタン) 治療に使用する場合

リツキサンは、ゼヴァリン治療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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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は、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。

投与方法

ボーラス投与はしないこと。

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、グルココルチコイドを用いた前投薬を考慮すること。前投薬が infusion reaction を減弱する可能性がある。ML17102 試験においては、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

	<p>80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静脈内投与注) を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50mg/時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、他の薬剤と混合しないこと。過敏反応又は infusion reaction を認めない場合、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。過敏反応又は infusion reaction 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 (警告と使用上の注意 参照)。症状が改善した後、投与中止又は減速前の 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: リツキサンを 100mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 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>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、専門医の判断に基づき、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後日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>前投薬</p> <p>解熱鎮痛剤 (例 アセトアミノフェン) 及び抗ヒスタミン剤 (例 ジフェンヒドラミン) を用いた前投薬による処置は、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>Infusion reaction の発生率を低減し、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドを用いた前投薬を行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静脈内投与を完了する。(警告と使用上の注意/関節リウマチ/Infusion-Related Events 参照)</p> <p>投与量</p> <p>リツキサンによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>関節リウマチ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もとに、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は 50mg/時であり、</p>
--	--

	<p>投与を開始してから 30 分後から 30 分毎に 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>各コースの2 回目投与 : 2 回目投与の場合、100mg/時で投与を開始することができる、その後 30 分毎に 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>WG 及び MPA</p> <p>WG/MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375mg/m² (体表面積) とし、週 1 回の点滴静脈内投与を 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、メチルプレドニゾン 1,000mg/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 1mg/kg/日を経口投与 (80mg/日未満、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前 14 日以内又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与期間中及び 4 週間のリツキサンの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、安全性及び有効性は確立していない。(警告と使用上の注意及び臨床試験成績 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 50mg/時として、その後 30 分毎に 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 : 2 回目以降の投与の場合、100mg/時で投与を開始することができる、その後 30 分毎に 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>WG/MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎 (PCP) に対する予防的処置の実施が推奨される。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」の効能・効果については承認されていない [開発を行っていない] (2012 年 4 月 12 日現在)。
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p>効能・効果</p> <p>NHL</p> <p>マブセラ (リツキシマブ) は、下記疾患を有する患者の治療に適用</p>

	<p>される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、未治療、stage III/IV のろ胞性 B 細胞性 NHL ・ 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 NHL ・ CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する化学療法との併用投与 <p>CLL</p> <p>マブセラは化学療法との併用において CD20 陽性の CLL 患者の治療に適用される。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラ（リツキシマブ）はメトトレキサートとの併用で、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に適用される。</p> <p>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延させることを X 線診断により確認されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<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、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>NHL</p> <p>アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬を、マブセラ投与の 30～60 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を用いた前投薬を考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 NHL</p> <p>マブセラ単独投与における推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、週 1 回点滴静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>CHOP レジメンと併用する場合のマブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目に投与する（6 サイクル）。</p> <p>未治療、stage III/IV のろ胞性 NHL</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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、化学療法の各サイクルの 1 日目に投与する。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 reaction が発現し</p>

た場合、症状が回復した後に、化学療法を開始すること。

維持投与

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投与を行うことができる。375mg/m² (体表面積) を3カ月間隔で投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大2年間継続する。

びまん性大細胞型B細胞性NHL

CHOP レジメンとの併用におけるマブセラの推奨投与量は375mg/m²とし、化学療法の各サイクルの1日目に点滴静脈内投与し、最大8サイクル繰り返す。

CLL

アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬による処置を、マブセラ投与の30～60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を用いた前投薬による処置を考慮する。

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375mg/m²を1日目に投与し、第2サイクル以降は500mg/m²を各サイクルの1日目に投与する。計6サイクル繰り返す(臨床試験成績 参照)。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。

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、十分な補液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 $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性のinfusion reaction 又はサイトカイン放出症候群の発現率を低減し、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/プレドニゾン100mgの静脈内投与を行う。

治療中の投与量調整

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。

初回投与 : 投与開始時の推奨注入速度は50mg/時とする。過敏症状やinfusion reaction が発現しない場合、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げる。過敏症状やinfusion reaction 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(使用上の注意 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。

2回目以降の投与 : 2回目以降のマブセラ投与は、100mg/時で開始することができ、その後、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げることができる。

関節リウマチ

アセトアミノフェン等の鎮痛解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤を用いた前投薬を、マブセラ投与の 30～60 分前に行う。Infusion reaction の発生率を低減し、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドを用いた前投薬を行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与を完了する(使用上の注意-関節リウマチ 参照)。

マブセラによる治療コースは、1,000mg の点滴静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg の点滴静脈内投与であり、2 週間間隔で 2 回目の 1,000mg の点滴静脈内投与を行う。

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同時に併用する。最小有効量は確立していない。

マブセラ治療期間中、グルココルチコイド、サリチル酸、非ステロイド性抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療は継続可能である。

疾患活動性は定期的に評価すべきである。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 カ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療の必要はなかった。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。

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 reaction 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。さらに、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。

各コースの初回投与：投与開始時の注入速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

各コースの 2 回目投与：2 回目投与の場合 100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。

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。

承認年月（または豪州における開発の有無）	「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」の効能・効果については承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年4月12日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin’s Lymphomas. Version 3. 2012 ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin’s Lymphomas. Version 3. 2012⁵⁾ .</p> <p>移植後リンパ増殖性疾患</p> <p>①早期病変 (Early lesions)</p> <p>二次治療 :</p> <p>一次治療 (免疫抑制剤の減量、以下、「RI」) に治療抵抗性又は増悪を認めた場合は、リツキシマブ (以下、「本薬」) 投与を行い、ポリメラーゼ連鎖反応法 (以下、「PCR」) による EBV のモニタリングを行う。</p> <p>②多彩性移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「polymorphic PTLD」)</p> <p>一次治療 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全身性 polymorphic PTLD : 可能であれば RI を施行する。併せて、本薬単独投与又は免疫化学療法を行う。 • 限局性 polymorphic PTLD : 可能であれば RI を施行する。併せて、放射線療法又は外科的処置と本薬投与との併用、又は本薬単独投与を行う。 <p>二次治療 :</p> <p>全身性及び限局性の polymorphic PTLD : 一次治療で CR が得られている場合には、PCR による EBV のモニタリングと経過観察、又は可能であれば RI の継続±本薬の維持投与を行う。</p> <p>一次治療に抵抗性又は増悪を認めた場合は、免疫化学療法、臨床試験への参加、EBV 誘発の場合には EBV 特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL) を行う。</p> <p>③単調性移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「monomorphic PTLD」)</p> <p>一次治療 :</p> <p>可能であれば RI を施行する。併せて/または、本薬単独投与、または免疫化学療法を行う。本薬単独投与は、合併症により化学療法施行に不寛容である、又は不寛容である兆候が高い場合に、段</p>

	<p>階的な処置の一環として行う。</p> <p>二次治療 :</p> <p>一次治療抵抗性又は疾病進行の場合、一次治療が RI の場合本薬又は免疫化学療法を行う。</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>375mg/m²/週の4回投与</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Choquet S <i>et al.</i> Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2006; 107: 3053-7.⁶⁾ • Elstrom RL <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6: 569-76.⁷⁾ • Evens AM <i>et al.</i> Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28: 1038-46.⁸⁾ • Jain AB <i>et al.</i> Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. <i>Transplantation</i> 2005; 80: 1692-8.⁹⁾ • Milpied N <i>et al.</i> Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. <i>Ann Oncol</i> 2000; 11 Suppl1: 113-6.¹⁰⁾ • Oertel SHK <i>et al.</i> Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . <i>Am J Transplant</i> 2005; 5: 2901-6.¹¹⁾ • Gonzalez-Barca E <i>et al.</i> Prospective phase VI trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. <i>Haematologica</i> 2007; 92: 1489-94.¹²⁾ • Buadi FK <i>et al.</i> Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. <i>Am J Hematol</i> 2007; 82: 208-14.¹³⁾ • Buell JF <i>et al.</i> Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. <i>Transplant Proc</i> 2005; 37: 956-7.¹⁴⁾ • Choquet S <i>et al.</i> CHOP-21 for the treatment of post-transplant

	<p>lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica 2007; 92: 273-4. ¹⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fohrer C <i>et al.</i> Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. Br J Haematol 2006; 134: 602-12. ¹⁶⁾ • Orjuela M <i>et al.</i> A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. Clin Cancer Res 2003; 9: 52: 3945S-52S. ¹⁷⁾ • Taylor AL <i>et al.</i> Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. Transplantation 2006; 82: 375-81. ¹⁸⁾ • Trappe R <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant 2009; 9: 2331-7. ¹⁹⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010 ²⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010²⁰⁾</p> <p>BCSH/BTS ガイドライン推奨</p> <p>① 外科的処置と放射線療法</p> <p>外科的切除と放射線療法は、限局性の PTLD に対する処置として有用である。救命的臓器移植を受けた患者、あるいは外科的処置が移植臓器の喪失に繋がる非救命的臓器移植を受けた患者においては、本薬単独投与又は化学療法、若しくはそれらの併用が望ましい (Grade C, level 3)。</p> <p>②本薬又は化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬単剤投与は、臨床的に低リスクの PTLD で RI により効果が得られなかった患者に推奨される。臨床的に低リスクとは、以下の全要件に該当しない患者である：年齢 60 歳以上、LDH 上昇、ECOG Performance Status が 2～4 (Grade B, level 3)。
用法・用量	375mg/m ² /週の 4 回投与 ^{7) , 9) , 11) , 21) , 22)}

<p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oertel SH <i>et al.</i> Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? <i>Transplantation</i> 2000; 69: 430-2²³⁾ • Zilz ND <i>et al.</i> Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. <i>J Heart Lung Transpl</i> 2001; 20: 770-2. ²⁴⁾ • Berney T <i>et al.</i> Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. <i>Transplantation</i> 2002; 74: 1000-6. ²⁵⁾ • Pham PT <i>et al.</i> Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. <i>Transplantation Proceedings</i> 2002; 34: 1178-81. ²⁶⁾ • Milpied N <i>et al.</i> Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. <i>Annals of Oncology</i> 2000; 11 (Suppl 1) : 113-6. ¹⁰⁾ • Blaes AH <i>et al.</i> Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. <i>Cancer</i> 2005; 104: 1661-7. ²¹⁾ • Jain AB <i>et al.</i> Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. <i>Transplantation</i> 2005; 80: 1692-8. ⁹⁾ • Oertel SH <i>et al.</i> Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . <i>Am J Transpl</i> 2005; 5: 2901-6. ¹¹⁾ • Choquet S <i>et al.</i> Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2006; 107:3053-7. ⁶⁾ • Dotti G <i>et al.</i> Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. <i>Haematologica</i> 2001;86 (6) :618-23. ²⁷⁾ • Trappe RU <i>et al.</i> Salvage therapy for relapsed posttransplant

	<p>lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. <i>Transplantation</i> 2007;84 (12) :1708-12.²²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coiffier B <i>et al.</i> CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346: 235-42.²⁸⁾ • Elstrom RL <i>et al.</i> Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6: 569-76.⁷⁾ • Taylor AL <i>et al.</i> Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. <i>Transplantation</i> 2006; 82: 375-81.¹⁸⁾ • Buadi FK <i>et al.</i> Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. <i>Am J Hematol</i> 2007; 82:, 208-14.¹³⁾ • Orjuela M <i>et al.</i> A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. <i>Clin Cancer Res</i> 2003; 9: 3945S-52S.¹⁷⁾ • Gross TG <i>et al.</i> Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 6481-8.²⁹⁾ • Fohrer C <i>et al.</i> Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. <i>Bri J Haematol</i> 2006; 134: 602-12.¹⁶⁾ • Choquet S <i>et al.</i> Rituximab in the management of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. <i>Ann Hematol</i> 2007; 86: 599-607.³⁰⁾ • Tulpule S <i>et al.</i> Goldsmith, D. & Fields, P. B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder Complicating Solid Organ Transplantation (B-PTLD) :a Single Centre Review Reporting 1) Results with Chemo-Immunotherapy (CHOP/R) and 2) the Predictive Ability of FDG-PET Scanning To Correlate with Long Term Overall Survival. <i>Blood</i> 2005 (ASH Annual Meeting Abstracts) 106: 1500.³¹⁾ • Feugier P <i>et al.</i> Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 4117-26.³²⁾
--	--

備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
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	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Oertel SH, *et al.* Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . Am J Transplant. 2005; 5: 2901-6. ¹¹⁾

多施設共同第Ⅱ相試験 (ドイツ)

17例 (年齢 26.0~73.1歳、中央値 51.5歳) のPTLD患者を対象として本薬単独投与による第Ⅱ相試験が実施された。患者は免疫抑制剤減量療法後 (1例のみ手術治療後の再発) の一次治療として本薬 375mg/m²/週、4週間の投与を受けた。観察期間中央値は 24.2カ月であった。有効性について、9例 (52.9%) が完全奏効 (以下、「CR」) を達成し、平均奏効期間は 17.8カ月であった。2例が奏効達成後 3カ月及び 5カ月経過した後に再発した。

安全性について、grade 3/4の毒性を発現した患者はいなかった。治療関連死に関する記載はない。

- 2) Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2006; 107: 3053-7. ⁶⁾

多施設共同第Ⅱ相試験 (フランス・ベルギー)

免疫抑制剤の減量療法に反応しない未治療のB細胞性PTLD患者を対象に、第Ⅱ相試験が実施された。本薬は、1回 375mg/m²を、1週間間隔で4回投与された。登録された

46 例のうち 43 例（平均年齢 50 歳、範囲 13～73 歳、2 例のみ 18 歳未満）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、CR と不確定完全奏効（International Workshop criteria. (J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253.)）に基づく。以下、「CRu」の合計は 12 例（28%）であった。

安全性についての解析は本薬を最低 1 回以上投与された 46 例を対象に行われた。Common Terminology Criteria (CTC) grade 3/4 の有害事象 26 例（57%）の患者に計 55 件認められた。比較的多くの症例で認められた有害事象は移植片拒絶（22%）、腹痛（20%）及び呼吸困難（17%）であった。移植後第 1 日目から第 50 日目の期間に 2 例（4%）の患者で 4 件の治療中止に至る有害事象が観察された。また計 52 件の重篤な有害事象が 29 例の患者に認められ、うち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、本薬投与終了後 2 カ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、本薬投与に関連する重篤な有害事象であると治験責任医師により判断された。治療関連死は認めなかった。

3) González-Barca E *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007; 92: 1489-94.¹²⁾

第 II 相試験（スペイン）

本試験では、患者は免疫抑制剤を減量され、本薬は 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与された。CR を達成できなかった患者は、さらに 4 回投与が追加された。

有効性について、固形臓器移植後の PTLD 患者 38 例（年齢中央値 55 歳、19～69 歳）が評価対象となった。初回コースの本薬投与により、13 例（34.2%）が CR を達成した。部分奏効（以下、「PR」）17 例のうち、12 例が追加投与を受け、10 例（83.3%）が CR となり、intention-to-treat における CR 達成率は、60.5%であった。

安全性について、重篤な有害事象は grade 4 の好中球減少症が 1 件認められ、当該症例は、回復後治験を継続した。14 例が死亡し、うち 10 例（26.3%）は疾病の進行によるもの、3 例が感染症（肺炎、敗血症性ショック、肝臓膿瘍、各 1 件）によるもの、1 例が原因不明の心停止によるものであった。

4) Blaes AH *et al.* Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104: 1661-7.²¹⁾

多施設共同第 II 相試験（米国）

1999 年から 2001 年にかけてミネソタ大学、ワシントン大学、Veterans Affairs Medical Center にて臓器移植手術を受け、その後 PTLD を発症した患者を対象に本薬の単独投与を行う多施設共同第 II 相試験が実施された。

本薬投与歴のない 18 歳以上の CD20 陽性患者 11 例（年齢中央値：56 歳、43～68 歳）が登録された。本薬は 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与され、その後 6 カ月間隔で維持的投与（最大 4 サイクルまで）が 2 年後まで行われた。

有効性について、CR が 6 例に認められた。

安全性について、投与に伴う血圧変動が 2 例に認められた。1 例は投与時関連低血圧で、短時間で輸液により回復し、他の 1 例は軽度の高血圧で、薬剤により対処可能であった。2 例が疾患増悪により死亡した。

- 5) Trappe RU *et al.* Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84: 1708-12.²²⁾

後方視的試験 (欧州)

初回の化学療法 (本薬投与例を含む) 後に再発又は治療抵抗性であった PTLD 患者 8 例を対象に、独仏の病院施設のデータベースに登録され、本薬 1 回 375mg/m²を週 1 回、4 回投与を受けた後、2007 年 4 月まで追跡調査が実施された。8 例のうち成人は 7 例 (年齢 23~57 歳)、小児は 1 例 (年齢 13 歳) であった。

有効性について、7 例の成人のうち本薬単独投与によるサルベージ治療後 CR を達成したのは 3 例 (43%) であった。小児 1 例は、肺に生じた悪性度の高い単調性 PTLD であり、メトトレキサート及び抗ウイルス剤に抵抗性であったが、本薬投与により PR に至った。

安全性について、追跡期間中央値 69 カ月時点において、治療に関連する毒性は観察されなかった。

- 6) Milpied N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 (suppl) : S113-6.¹⁰⁾

後方視的調査 (フランス)

仏国 14 施設において後方視的調査が実施された。

1997 年 11 月から 1998 年 9 月までの間、32 例 (年齢中央値 34 歳、3~67 歳) の患者が B 細胞性 PTLD と診断された。

本薬の投与量は 1 回 375mg/m²であり、2 例の患者が 8 回投与、26 例の患者が 4 回投与、1 例の患者が 3 回投与、3 例の患者が 2 回投与であった。

有効性について、20 例が CR であった。

安全性について、WHO grade 3/4 に相当する毒性の発現は認めなかった。3 例が合併症で死亡した。

- 7) Elstrom RL *et al.* Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.⁷⁾

後方視的調査 (米国、ペンシルバニア大学医療センター)

PTLD に対して本薬単独投与又は化学療法との併用投与で使用した場合の有効性に関し、後方視的解析が実施された。本薬は 1 回 375mg/m²を週 1 回、4 回投与された。CHOP

化学療法はシクロホスファミド 750mg/m²、ドキソルビシン 50mg/m²、ビンクリスチン 1.4mg/m² (最大 2mg)、及びプレドニゾン 1 日 1 回 100mg、5 日間連日投与にて施行された。1 サイクルは 21 日とされ、忍容性に応じて最大 6 サイクルまで実施された。R-CHOP レジメンは CHOP レジメン 1 サイクル毎に 1 回の本薬投与 (375mg/m²/回) を併用することにより施行された。

有効性について、本薬単独投与を受けた 22 例 (年齢 21~76 歳) において、全奏効率 (overall response rate, ORR) は 68%、治療成功期間 (TTF) の中央値は 19 カ月目の段階で未到達、また推定全生存期間 (OS) 中央値は 31 カ月であった。

安全性について、死因として移植片拒絶 3 例、PTLD の進行、敗血症各 2 例、多臓器不全、脳血管障害各 1 例に認められたが、本薬に関連する毒性により死亡した患者は認めなかった。

- 8) Jain AB *et al.* Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Antibody) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Solid Organ Transplantation in Adults: Long-Term Experience from a Single Center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-8.⁹⁾

後方視的調査 (米国、ピッツバーグ大学)

17 例の PTLD 患者 (年齢中央値 51.2 歳) に本薬 (1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与) を投与した。

有効性について、1 年、3 年及び 5 年生存率は、それぞれ 64.7%、47.1%及び 35.3%であった。初回投与症例においては、5 例中 3 例が CR に至った。

- 9) Faye A *et al.* Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.³³⁾

後方視的調査 (フランス)

B 細胞性 PTLD を発症した 12 例の小児患者に、一次治療として本薬を用いた場合の忍容性と治療効果について、後方視的調査が実施された。

1997~1999 年にフランスにおいて造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) を受けた 187 例の小児患者のうち、12 例 (6.4%) が PTLD を発症した。年齢中央値は 5 歳 (11 カ月~16 歳) であった。本薬は、1 回 375mg/m² を週 1 回投与が 1~9 回行われた (1 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 5 例、8 回 1 例、9 回 1 例)。

有効性について、12 例のうち 8 例 (66%) で CR を達成した。

安全性について、grade 2 の発熱が、計 48 回の投与中 1 件認められた。1 例において、初回投与時に発熱と悪寒が観察されたが、当該症状は投与時間を延長 (投与速度の減速) することにより改善し、その後の 8 週間投与において、有害事象は認めなかった。1 例の患者奏効到達後にブドウ球菌感染による敗血症のため死亡した。

- 10) Masjosthusmann K *et al.* Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 679-84. ³⁴⁾

後方視的調査（ドイツ、ミュンスター大学小児病院）

小児の HSCT 後の PTLD に際して、後方視的調査として、本薬投与後血中の CD19 陽性 B 細胞が正常値に回復するまでの時間を比較した。1999～2006 年に HSCT を受けた小児 101 例中 6 例が EBV 関連 PTLD を発症し、本薬は 1 回 375mg/m² を、週 1 回、1～4 回投与を受けた。年齢中央値は 12.5 歳（1～18 歳）であった。

有効性について、患者は全て CR となった。

安全性について、1 例は PTLD に奏効後の移植後第 149 日目に敗血症症候群と肺アスペルギルス症で死亡した。1,546 日生存の 1 例は低ガンマグロブリン血症が 3 年以上継続し、幹細胞追加投与（stem cell boosts）を 2 回実施した。一方血中 CD19 陽性 B 細胞が正常値まで回復する平均時間±標準偏差は、本薬投与 6 例で 353 日±142 であるのに対して、本薬非投与の場合は 139 日±42 であった。また IgG を 400mg/100mL 以上維持するために静注イムノグロブリンを必要とする期間はそれぞれ平均 647 日±320 と平均 122 日±45 であった。以上、本薬は小児 HSCT 患者の救命的治療法ではあるが、B 細胞の回復遅延の原因となりうる。

- 11) Bond J *et al.* Successful Treatment of Acute Epstein-Barr Virus Infection Associated With X-Linked Lymphoproliferative Disorder With Rituximab .Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 761-762. ³⁵⁾

症例報告（アイルランド、Our Lady's Children's Hospital）

8 カ月齢男児。X 連鎖リンパ増殖症候群（XLP）と診断。メチルプレドニゾロン（1 日 1 回 5mg/kg）及び静注免疫グロブリン（1 回 1g/kg、1 日 1 回を 2 回投与後、1 回 2g/kg を週 1 回 4 回投与）の投与とともに本薬（1 回 375mg/m²、週 1 回、4 回）が投与された。

有効性について、治療開始 1 週以内に症状が改善（発熱、発疹の消失、肝脾腫の縮小、肝酵素 AST, ALT の正常化）した。また、B 細胞数が減少とともに EBV-DNA 定量値も著明に減少し、検出下限以下となった。その後、非血縁者から HSCT を受け、良好に経過している。

<日本における臨床試験等>

国内では、先天性免疫不全症及びメトトレキサート服用中に合併した PTLD、並びに固形臓器移植及び HSCT 後に発症した PTLD に対して、本薬単独投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は小児（2 歳 3 カ月～12 歳）で 5 報 ^{36) -40)}、成人（23 歳～64 歳）で 9 報 ^{41) -49)} であった。これらの症例では本薬 1 回 375mg/m²、週 1 回、1～8 回投与する用法・用量で用い

られており、CR を含む奏効例が認められたこと、治療関連合併症も忍容可能であったことが記載されている。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Svoboda J *et al.* Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder : the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006; 19: 259-69.⁵⁰⁾

PTLD は、固形臓器移植及び骨髄移植における重篤な合併症である。B 細胞リンパ腫細胞の表面抗原である CD20 に対するキメラモノクローナル抗体のリツキシマブ (販売名 : リツキサン、マブセラ) は、年々数多くの PTLD 治療に使用されるようになってきている。リツキシマブは当初低悪性度 NHL の治療に使用されていたが、複数の症例研究、後方視的な分析、及び複数の第 II 相試験の結果から、PTLD での有用性が示されるようになった。本報告は PTLD 治療におけるリツキシマブの最近のデータとその期待について総括したものである。

PTLD の発症リスクは移植から 1 年以内にあり^{51)・52)}、固形臓器移植の場合には、発症期間中央値は約 6 カ月、骨髄移植の場合は同 2 カ月となっている^{52)・53)}。死亡率は高く、固形臓器移植で 60%、骨髄移植で 80%とされる⁵⁴⁾。多変量解析の結果から、生存率に悪影響を及ぼす因子は全身状態 (PS) 不良、単調性であること、移植臓器への浸潤等である。

頻度が稀であるという理由等により、PTLD の治療に関して大規模な前向き比較試験は実施されておらず、利用可能なデータはほとんど後方視的な分析から得られたものである。

- 2) Evens AM *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.⁵⁵⁾

PTLD は異常リンパ増殖の異種グループであり、固形臓器移植又は HSCT 後に発生する。PTLD は過形成から悪性リンパ腫といった様々な疾患から構成され、60~70%が EBV 陽性である。大部分が B 細胞性であるが 10~15%は T 細胞性であり、稀にホジキンリンパ性の場合もある。近年、固形臓器移植では移植後中央値 36~40 カ月で PTLD を発症することが示唆されている。40 年前の最初の報告以来、PTLD は重大な固形臓器移植関連の合併症であったが、近年のデータは早期のリツキシマブを基にした治療を組み合わせることで生存期間が延長されてきたことを示唆している。これらの臨床研究では、単調性又は多彩性 PTLD に対して RI と合わせて一次治療のリツキシマブ (±化学療法) を利用している。PTLD に対して RI 単独、RI 及びリツキシマブの併用、RI 及びリツキシマブ並びに化学療法の併用のいずれが最も有効であるか決定するのは今後の研究において重要であろう。加えて、養子免疫療法といった新規の治療法も継続して研究されるべきである。

- 3) Reddy N *et al.* Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-7. ⁵⁶⁾

同種 HSCT 後の EBV 関連 PTLD はしばしば致死的である。EBV の再活性化のリスクは、高齢患者、T 細胞枯渇状態での HSCT、非血縁者、あるいは HLA 不適合ドナーからの HSCT で最も高くなる。EBV 再活性化及び PTLD 患者の数は、同種 HSCT を受ける EBV 再活性化及び PTLD 発症の高リスク患者が増加するに伴い増大している。世界全体で、高リスクの HSCT 患者が更に増加していく状況下で、EBV 再活性化と PTLD を防ぐための治療戦略が必要とされている。

抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブは、同種 HSCT 後の PTLD に対して予防目的（同種 HSCT 後の EBV 再活性化に対する先制治療）でも、治療目的でも使用され、いくつかの小規模の症例報告において初回の治療成功率は 55% から 100% となっている。^{57) -62)}

(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*, 8th Edition (2008) .

第 61.2 章 幹細胞移植、EBV 関連リンパ増殖性疾患 ⁶³⁾

移植後の EBV 関連リンパ増殖性疾患 (LPD) は、中等度又は高悪性度、かつ死亡の可能性のある B 細胞リンパ球の増殖であり、同種移植の 5~30% に発現する。近年、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは、LPD 治療において有効であることが示されている。

- 2) *Williams Hematology* 8th Edition (2010)

第 10 部 : 悪性リンパ性疾患、第 100 章 : びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)、治療 p1559 ⁶⁴⁾

PTLD の管理は一律ではない。多種多様の治療法があり、免疫抑制剤の減量、抗ウイルス剤、インターフェロン、静注免疫グロブリン、EBV 特異的な細胞傷害性 T 細胞による免疫細胞療法 (養子免疫療法)、化学療法、放射線治療、及びリツキシマブ治療が報告されている。可能であれば、最初に免疫抑制剤の減量を行う。ポリクローナル PLTD の多くの症例では、免疫抑制剤の減量により完全に治療可能である ⁶⁵⁾。しかし、遅発性 PTLD 及び中等度又は高悪性度のモノクローナル PTLD に対して有効ではない ⁶⁶⁾。CD20 陽性 PTLD 治療において、リツキシマブの有用性が示されている。前方視的、多施設共同試験において、免疫抑制剤の漸減により効果が認められなかった未治療 B 細胞性 PTLD 患者 43 例に対して、リツキシマブ 1 回 375mg/m² を週 1 回、4 回投与した ⁶⁾。全奏効率は 44% であり、全生存率は、80 日後が 86%、1 年後が 67% であった。

一般的に、以下の治療法が推奨される。第 1 段階として、最初に免疫抑制剤の減量を行い、

効果が認められない場合には、リツキシマブの週 1 回 4 週間投与を行う。リツキシマブ投与で効果が得られない場合には、R-CHOP 療法 6 サイクルの実施が推奨される。

3) HARRISON's Principles of Internal Medicine. 18th Edition (2011) .

第 8 部 感染症、第 132 章 臓器移植レシピエントの感染症、エプステインバーウイルス⁶⁷⁾

原発性の EBV 感染症は、HSCT の際のレシピエントにとって致死的であり、EBV の再活性化は EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) の原因となる。EBV-LPD は免疫抑制剤投与中の患者にとって致死的である。

免疫抑制剤の減量により目的とする効果が得られなかった場合には、B 細胞性リンパ腫治療に使用され、B 細胞表面に発現する CD20 抗原に対するモノクローナル抗体 (リツキシマブ、他) を投与することで、劇的な効果が得られ、最近では、CD20 陽性 EBV-LPD に対する第一選択薬とされている。しかし、治療に伴う効果による長期間の免疫抑制状態により、再発も認められる。

第 8 部 感染症、第 181 章 伝染性単核球症を含む EBV 感染症、EBV 関連疾患の治療⁶⁸⁾

移植後 EBV 関連リンパ増殖性症候群 (第 132 章) は、通常、抗ウイルス剤治療では効果が認められない。可能であれば、免疫抑制剤の減量を行うべきである。CD20 に対する抗体 (リツキシマブ) は、有効な場合がある。

4) Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition (2009) .

第 66 章 伝染性単核球症および他の EBV 関連疾患

移植後リンパ増殖性疾患⁶⁹⁾

抗 B 細胞モノクローナル抗体には、抗 CD21 抗体及び抗 CD23 抗体、さらに最近では抗 CD20 抗体^{10) ,70)} が含まれ、有効性が認められている。

5) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition⁷¹⁾ .

第 24 章 免疫不全状態と関連するリンパ増殖性疾患および腫瘍

血液または骨髄移植後の移植後リンパ増殖性疾患

臓器移植後に発現した PTLD に対して細胞傷害性の化学療法が頻繁に使用されているが、骨髄移植後の PTLD での有用性は限定的であり、移植処置後早期の投与による毒性が懸念される。いくつかの報告では、リツキシマブにより治療を行った患者の多くで効果が認められ、多くの患者で CR が得られたことが示されている^{10) ,25) ,33) ,62) ,72) -76)}。

臓器移植後の移植後リンパ増殖性疾患

PTLD に対する抗 B 細胞抗体の使用は、注目すべき治療法である。抗 CD20 抗体の使用により、奏効率 65%、再発率 18%、移植片廃絶による死亡 4%、感染症による死亡 12%が示されている^{10) ,11)}。しかし、その後の報告で、臓器移植後に単調性 PTLD を発現し、免疫抑制剤の減量により効果がなかった患者に対して抗 CD20 抗体を使用した際、CR が 27%であったことが示された⁷⁷⁾。リツキシマブによる治療は、単独また PTLD に対する他の治療との併用に

において、有効な治療であることが示されている^{73), 75), 78) -80)}。特に EBV 関連 PTLD での有効性が認められている⁷⁾。

心臓移植後患者に発現した PTLD に対してリツキシマブを含む治療を使用した場合、優れた奏効と長期生存期間が得られた⁷⁹⁾。

<日本における教科書等>

1) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版.

III治療総論、d. 移植後後期の感染症対策、2) ウイルス感染症、b) Epstein-Barr ウイルス (EBV). 782p.⁸¹⁾

T 細胞除去 HSCT (CD34 陽性細胞選択移植を含む) 患者や前処置に抗胸腺細胞グロブリンが投与された患者では EBV 関連リンパ増殖性疾患の発症の高リスクとなる。発症予防のためには PCR 法を用いた末梢血 EBV をモニターし、リツキシマブを投与する試みや、ドナー由来の EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞を投与する試みなどの有効性が報告されている⁶⁴⁾。

IV. 造血器腫瘍、j 免疫不全関連リンパ腫、3) 移植後免疫不全に合併するリンパ増殖性疾患、f) 治療. p.1594-5

B 細胞性の PTLD に対して、リツキシマブの有効性が報告されている。臓器移植後 PTLD の免疫抑制剤減量無効例に対して標準的なリツキシマブ投与により、約半数の患者に長期間の奏効が得られ、重大な毒性はみられなかったとされている^{82), 83)}。

2) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版⁸⁴⁾.14 造血幹細胞移植 4. 移植前後の管理 p.262

c) 感染症

EBV は PTLD の原因となる。治療法として、リツキシマブの投与や、HSCT ドナーからのリンパ球投与 (donor lymphocyte infusion : DLI) が有効である。

(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 NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3. 2012⁵⁾

PTLD に対する適切な治療法は、疾患の多様性、無作為化試験成績がないことから一概に定義することは難しく、現状の治療手段の選択は組織型に依存する。

①早期病変 (Early lesions)

一次治療 : RI のみ。

二次治療 : 一次治療 (RI) で CR が得られている場合には、免疫抑制剤にて管理する。二次治療 (RI) に治療抵抗性又は増悪を認めた場合は、本薬投与を行う。いずれも PCR による EBV のモニタリングを行う。

②多彩性 PTLD

一次治療 : 全身性の多彩性 PTLD では、可能であれば RI を施行する。併せて、本薬単独投与又は免疫化学療法を行う。

限局性の多彩性 PTLD では、可能であれば RI を施行する。併せて、放射線療法又は外科的処置、若しくは放射線療法又は外科的処置と本薬との併用投与、並びに本薬単独投与を行う。

二次治療：全身性及び限局性の多彩性 PTLD にかかわらず、一次治療で CR が得られている場合には、PCR による EBV のモニタリングと経過観察、又は可能であれば RI の継続、若しくは RI の継続と本薬の維持的投与の併用を行う。

一次治療に抵抗性又は増悪を認めた場合は、免疫化学療法、臨床試験への参加、EBV 誘発の場合には特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL) を行う。

③単調性 PTLD

一次治療：可能であれば RI を行う。併せて、本薬単独投与、又は免疫化学療法との併用投与を行う。本薬単独投与は、症状が重篤でない場合、又は合併症により化学療法施行が困難である場合に限り、段階的な処置の一環として行う。

二次治療：一次治療で CR が得られている場合には、組織型により適切な観察/追跡を行う。一次治療抵抗性または疾病進行の場合は、一次治療が RI の場合本薬または免疫化学療法を行う。一次治療が本薬単独投与の場合には免疫化学療法を行う。また、臨床試験への参加、EBV 特異的細胞殺傷性 T 細胞免疫療法 (EBV-CTL、EBV 誘発の場合) も考慮する。

④古典的ホジキンリンパ腫型 PTLD

ホジキンリンパ腫として治療を行う。

* 推奨免疫化学療法

同時併用投与方法

RCHOP：本薬、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン

RCHOEP：R-CHOP+エトポシド

RCVP：本薬、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン

逐次併用投与方法

本薬 1 回 375mg/m²、週 1 回を 4 週間投与後、1 サイクルを 3 週間とし、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、プレドニゾン) を 9 週目の day1 から開始し、4 サイクル繰り返す。

2) 英国 Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Br J Haematol 2010²⁰⁾

① 免疫抑制療法

移植ガイドラインに従い、全ての患者において、RI を実施可能な時期に開始する (Grade B, level 3)。

② 外科的処置と放射線療法

外科的切除と放射線療法は、限局性の PTLD に対する処置として有用である。救命的臓器移植を受けた患者、又は外科的処置が移植臓器の喪失につながる非救命的臓器移植を受けた

患者においては、本薬単独投与又は化学療法、若しくはそれらの併用が望ましい (Grade C、level 3)。

③ 本薬投与又は化学療法、若しくは本薬と化学療法の併用

- ・本薬単独治療は、臨床的に低リスクの PTLD で RI により効果が得られなかった患者に推奨される。臨床的に低リスクとは、以下の全要件に該当しない患者である：年齢 60 歳以上、高値 LDH、ECOG Performance Status (PS) 2~4 (Grade B、level 3)。
- ・本薬とアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法の併用投与は、先行治療で RI 及びリツキシマブ単独投与を実施したにもかかわらず効果が認められない、または増悪を認めた患者に推奨される (Grade B、level 3)。
- ・臨床的に中等度又は高悪性度リンパ腫若しくは重大な臓器不全を有する患者に対して、診断後すぐに、RI とともに、本薬とアントラサイクリン系薬剤を含む治療を実施すべきである (Grade C、level 4)。
- ・中枢神経系浸潤を認める PTLD では、RI 施行後、限局的な放射線療法若しくはステロイド投与又は放射線療法とステロイド投与の併用を試みる。若年患者では、メトトレキセート大量療法 (HD-MTX) が考慮される場合がある (Grade C、level 3)。

3) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) 成人非ホジキンリンパ腫治療⁸⁵⁾

PTLD

心臓、肺、肝臓、腎臓又は膵臓の移植を行った患者は、通常、免疫抑制剤の投与が生涯必要となる。この免疫抑制状態において、レシピエントの 1~3%に PTLD が発現し、中等度又は高悪性度リンパ腫となる。一部の症例では、免疫抑制剤の中止により PTLD が消失することがある。免疫抑制剤の中止により効果が認められない場合や免疫抑制剤が中止できない場合には、リツキシマブの臨床試験が考慮され、約 60%の患者に長期間の奏効が認められ、毒性プロファイルも良好であることが示されている。これらの方法が奏効しなかった場合には、ドキシソルビシンとの併用投与が推奨される。限局した病変は外科的処置や放射線療法のみで制御可能である。多病巣、及び急速進行性の病変は、侵襲性リンパ腫に対する標準的な化学療法を用いることで長期間の奏効を達成することがある。化学療法の治療不成功後の持続した臨床的奏効は酵素毒 (B 細胞表面抗原に対するリシン関連の CD22 抗体、植物性毒素) の使用により達成される。

4) 米国 Lymphoma, non-Hodgkin's, childhood: Treatment - Health Professional Information (NCI-PDQ)

小児における免疫不全状態と関連するリンパ増殖性疾患⁸⁶⁾

PTLD において、可能であれば、第一選択治療は免疫抑制剤の減量である。本薬は、抗 CD20 抗体であり、治療効果が認められているが、小児への使用データは限られている。本薬と低強度の化学療法との併用は、バーキットリンパ腫の指標である *t* (8;14) 変異を有する PTLD

に対しても有効性を示す可能性がある⁸⁷⁾。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

国内では、先天性免疫不全症及びメトトレキサート投与中に合併した PTLD、並びに固形臓器移植及び HSCT 後に発症した PTLD に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は小児（2歳3カ月～12歳）で5報^{36) -40)}、成人（23歳～64歳）で9報^{41) -49)}であった。これらの症例では本薬1回375mg/m²、週1回を1～8回投与する用法・用量で用いられており、CRを含む有効性が認められたこと、治療関連合併症も極めて軽度であったことが記載されている。

また、製造販売業者の見解によると、製造販売後調査において、リンパ増殖性疾患患者に対して、本薬が投与された症例として3例の報告があり、その他に副作用自発報告として4例、文献・学会情報から17例の投与例が確認されている。

製造販売後調査の3例（小児2例、成人1例、投与量：約300～380mg/m²）では、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）は小児と成人の各1例に発現し、その内容は、小児では血中ビリルビン増加（重篤）、血圧降下各1件、成人では呼吸困難（重篤）、上気道性喘鳴（重篤）、頻脈、発熱各1件を認めた。

副作用自発報告の2例（小児1例、成人1例、投与量：約300～370mg/m²）では、小児で多臓器不全（重篤）1件を認め、成人で白血球減少1件を認めた。また、体表面積当たりの投与量は不明であるが、本剤500mg/bodyを1回投与された症例2例（小児1例、成人1例）では、小児で嘔吐（重篤）、呼吸困難、浮腫各1件を認め、成人では肺水腫（重篤）を1件認めた。

また、文献・学会報告を調査した結果については、リツキシマブの副作用として小児1例（投与量：375mg/m²）⁸⁸⁾に発熱、腸炎各1件を確認している。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

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対する本薬 375mg/m²/週投与による有効性は以下のとおりであった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等に

ついて」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

固形臓器移植後を対象とした単独投与の効果を示す前方視的臨床試験（いずれも第II相試験）は、2005年のOertel *et al.*¹¹⁾、2006年のChoquet *et al.*⁶⁾、2007年のGonzález-Barca *et al.*¹²⁾、2005年のBlaes *et al.*²¹⁾の4報が報告されており、これら4つの試験において本薬は免疫抑制剤減量療法後の一次治療として1回375mg/m²、4回の静注投与にて使用され、Oertel *et al.*¹¹⁾の報告では、CR率53%（9/17例）、Choquet *et al.*⁶⁾のCR及びCRuの合計は12/43例（28%）、González-Barca *et al.*¹²⁾の報告では、初回の本薬4回投与後のCR率は34%（13/38例）という結果が得られており、さらに、初回の本薬4回投与後PR17例のうち、12例が第2コースの本薬4回投与（合計8回投与）を受け、10例（83.3%）がCRとなっている。Blaes *et al.*²¹⁾の報告では、維持的投与も含めて、11例中CR6例であった。

後方視的調査では、例えばMilpied *et al.*¹⁰⁾の報告では、固形臓器移植及び骨髄移植後のPTLDに対する本薬単独投与（375mg/m²×1～8回）試験において、骨髄移植後のPTLDに対するCRは20/32例であった。他にFaye *et al.*³³⁾の後方視的調査において、同種造血幹細胞移植後のPTLDに対する本薬単独投与の効果として、奏効率66%（8/12例、ただし癌浸潤なしでは全員CR）という結果が示されている。用量として375mg/m²×1～9回を用いている（1回1例、2回2例、3回2例、4回5例、8回1例、9回1例）。

以上より、海外臨床試験成績において、成人及び小児の免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬の有効性が示唆されている。また、当該海外臨床試験成績や後方視的な調査結果に基づき、国内外の教科書及び海外の診療ガイドラインでは、本薬単独投与が移植後等の免疫抑制条件下のCD20陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

国内では、臨床研究は報告されていないものの、症例報告等の公表文献において小児（2歳3カ月～12歳）及び成人（23歳～64歳）のいずれに対しても本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬375mg/m²/週を1～8回投与する臨床使用実態が報告されており、本薬による奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、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対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

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対する本薬375mg/m²/週投与時の安全性は以下のとおりであった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

海外における前方視的臨床第II相試験及び後方視的調査においては、免疫抑制療法後の初

回介入として本薬単独投与（主に 375mg/m²/回の週 1 回 4 回投与、少数例で週 1 回 3 回以下投与又は 5 回以上）が行われている。

Oertel *et al.*¹¹⁾ の報告では 17 例の投与症例中に重篤（grade 3/4）副作用の発現例はなかった。Choquet *et al.* の報告⁶⁾ では 46 例投与中に重篤な有害事象として高血圧と筋肉痛を伴う紫斑（投与中止）が各 1 例、合計 2 例認められた。また、29 例の患者にみられた計 52 件の重篤な有害事象のうち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、本薬投与終了後 2 カ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、本薬投与に関連する重篤な有害事象であると治験責任医師により判断された。González-Barca *et al.* の報告¹²⁾ では、38 例中 1 例に grade 4 の好中球減少症が認められた。Blaes *et al.* の報告²¹⁾ では投与に伴う血圧変動が 2/11 例認められものの重篤有害事象は報告されていない。

また、後方視的調査（他施設共同又は単一施設の調査）における副作用の記載は以下の通りである。

Trappe *et al.* の報告²²⁾ では本薬に関連した毒性は認められなかった。Milpied *et al.* の報告¹⁰⁾ では 32 例中 grade 3/4 の毒性は認められなかった。Elstrom *et al.* の報告⁷⁾ では死因として移植片拒絶 3 例、PTLD の進行、敗血症各 2 例、多臓器不全、脳血管障害各 1 例に認められたが、本薬投与に関連した合併症による死亡例は認められなかった。Faye *et al.* ら³³⁾ は、同種造血幹細胞移植後 PTLD を発症した 12 例の小児患者に本薬単独 375mg/m²/回の 1 週間間隔 1～9 回の投与を行っている（1 回 1 例、2 回 2 例、3 回 2 例、4 回 5 例、8 回 1 例、9 回 1 例）が、1 例に初回投与時に発熱/悪寒を認めたのみであり、本薬単独投与の良好な忍容性を報告している。なお、1 例が奏効到達後にブドウ球菌感染敗血症にて死亡しているが、本薬との関連についての記載はない。

以上より、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患患者（8 カ月齢～76 歳）を対象とした海外臨床試験又は後方視的調査において、本薬投与による有害事象として、好中球数減少等の血液毒性、肺炎、敗血症等の感染症、高血圧、筋肉痛、消化管穿孔、infusion reaction 等が報告されており、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている事象の範囲内であると考えられる。

国内においては、臨床使用実態において先天性免疫不全症及びメトトレキサート服用中に合併した PTLD、並びに固形及び造血幹細胞移植後に発症した PTLD に対して、小児（2 歳 3 カ月～12 歳）及び成人（23 歳～64 歳）のいずれに対しても本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬 375mg/m²/週を 1～8 回投与する用法・用量で用いられており、治療関連合併症も極めて軽度であった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患患者（8 カ月～76 歳）に対する本薬投与による主な有害事象

は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能と考える。また、本邦では既に本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限は 8 回とする用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、小児及び成人を含む日本人の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²を週 1 回、投与回数上限は 8 回とする用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外臨床試験及び国内での臨床使用実態において、1 歳未満の患者に対する本剤の投与報告は 2 例であり、低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験成績等において、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下の CD20 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬投与の有効性が示唆されている。また、当該臨床試験成績等に基づき、国内外の教科書及び海外診療ガイドラインには、本薬単独投与が移植後の CD20 陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されている。国内においては臨床使用実態において、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患に対して有効性が報告されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、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対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、造血幹細胞や臓器移植後などの免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患（8 カ月齢～76 歳）とした海外臨床試験及び国内臨床使用実態において報告された主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能であると考えられる。

また、本邦では既に本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限を 8 回とする用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人（2 歳 3 カ月～64 歳）の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬 375mg/m²を週 1 回、投与回数上限を 8 回とする用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、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対する治療選択肢の一つとして、本薬 375mg/m²を週 1 回投与、投与回数上限は 8 回とする用法・

用量の有用性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績においては、主として本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間投与する用法・用量で用いられて有用性が示唆されており、当該臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、移植後の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の治療選択肢の一つとされている。なお、海外臨床試験においては、週 1 回、4 週間投与後に PR であったが、さらに週 1 回、4 週間投与を追加（計 8 回投与）することで CR に到達した症例も複数報告されている。

本邦でも、症例報告として、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対して本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間又は 8 週間投与した際の有用性が報告されており、本邦では既に本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、8 週間投与する用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、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対して、本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、投与回数上限は 8 回とする用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える（「7.（3）要望内容

に係る公知申請の妥当性について」の項参照)。したがって、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、本薬の注入速度に関して、平成13年承認当時に提出された国内臨床試験を基に、国内添付文書では「初回投与時は、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を100mg/時に上げて1時間点滴静注し、さらにその後は200mg/時まで速度を上げることができる。なお2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。」と注意喚起されている。一方、海外では初回投与時は投与開始時50mg/時、最大注入速度は400mg/時と設定されており、国内外で注入速度に差異が認められていることから、本薬の注入速度に関しても海外で推奨されている内容を国内に導入可能かどうか検討し、必要に応じて開発していくことが望ましいと考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

1. 米国添付文書.
2. 欧州添付文書
3. 加国添付文書.
4. 豪国添付文書.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3. 2012

6. Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-57.
7. Elstrom RL *et al.* Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-76.
8. Evens AM *et al.* Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1038-46.
9. Jain AB *et al.* Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-8.
10. Milpied N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-6.
11. Oertel SH *et al.* Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) . *Am J Transplant* 2005; 5: 2901-6
12. González-Barca E *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92: 1489-94.
13. Buadi FK *et al.* Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007; 82: 208-14.
14. Buell JF *et al.* Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 956-7.
15. Choquet S *et al.* CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007; 92: 273-4.
16. Fohrer C *et al.* Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 2006; 134: 602-12.
17. Orjuela M *et al.* A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt 2) : 3945S-52S.
18. Taylor AL *et al.* Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 375-81.
19. Trappe R *et al.* Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2331-7.
20. Parker A *et al.* Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705.
21. Blaes AH *et al.* Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders

- after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104: 1661-7.
22. Trappe RU *et al.* Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84 (12) : 1708-12.
 23. Oertel SH *et al.* Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab alone in an adult after liver transplantation: a new drug in therapy of patients with posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation? *Transplantation* 2000; 69: 430-2.
 24. Zilz ND *et al.* Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with monoclonal CD20 antibody (rituximab) after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2001; 20: 770-2.
 25. Berney T *et al.* Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1000-6.
 26. Pham, PT *et al.* Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1178-81.
 27. Dotti G *et al.* Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant. *Haematologica* 2001; 86 (6) : 618-23.
 28. Coiffier B *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
 29. Gross TG *et al.* Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6481-8.
 30. Choquet S *et al.* Rituximab in the management of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86: 599-607.
 31. Tulpule S *et al.* Post Transplant Lymphoproliferative Disorder Complicating Solid Organ Transplantation (B-PTLD) :a Single Centre Review Reporting 1) Results with Chemo-Immunotherapy (CHOP/R) and 2) the Predictive Ability of FDG-PET Scanning To Correlate with Long Term Overall Survival. *Cell Blood* 2005; 106: ASH Annual Meeting Abstracts 1500.
 32. Feugier P *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.
 33. Faye A *et al.* Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-8.
 34. Masjosthusmann K *et al.* Delay in B-lymphocyte recovery and function following rituximab for EBV-associated lymphoproliferative disease early post-allogeneic hematopoietic SCT. *Bone*

- Marrow Transplant 2009; 43: 679-84.
35. Bond J *et al.* Successful treatment of acute Epstein-Barr virus infection associated with X-linked lymphoproliferative disorder with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 761-2.
 36. Nozu K *et al.* Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1660-3.
 37. 上山 潤一他. 腎移植後 EBV 関連 PTLD を発症した不完全型 Denys-Drash 症候群の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 2007; 111: 250a.
 38. Shimasaki N *et al.* Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 124-7.
 39. 森鉄也他. 肺に局限し緩徐な経過を示した EB ウイルス関連 PTLD の 1 例: rituximab による治療経験. *日本小児血液学会雑誌* 2003; 17: 222a.
 40. 山本将平他. 先天性免疫不全に合併したエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患にリツキシマブが奏効した 1 例. *日本小児血液学会誌* 2008; 22: 161-6.
 41. 松原悦子他. 腎移植後発症した EB ウイルス関連 posttransplant lymphoproliferative disease. *臨床血液* 2002; 43: 949-53.
 42. 青山晃博他. Rituximab が奏功した脳死肺移植後リンパ増殖性疾患の一例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 2006; 20: 870-4.
 43. Shoji N *et al.* Multiple pulmonary nodules caused by B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder after bone marrow transplantation: monitoring Epstein-Barr virus viral load. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 408-12.
 44. Hirokawa M *et al.* Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Int J Hematol* 2007; 86: 291-2.
 45. Kunitomi A *et al.* Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab. *Haematologica* 2007; 92: e49-52.
 46. 若林志穂子他. 非血縁者間骨髄移植後の EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に Rituximab が奏功した一例. *臨床血液* 2009; 50: 1083 演題番号 : PS-1-164 (日本血液学会学術集会 2009) .
 47. 田近賢二他. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma に対する臍帯血移植後早期に皮膚に発症した Epstein-Barr virus 関連 B 細胞リンパ腫 (日本医科大、症例報告). *臨床血液*. 2010; 51: 138-42.
 48. 相本瑞樹他. 同種造血幹細胞移植後の小腸穿孔で診断された Epstein-Barr virus 関連移植後リンパ増殖性疾患. *臨床血液* 2010; 51: 1775-80.
 49. 黒田裕行他. リツキシマブが奏効した II 型 Epstein-Barr virus 潜伏感染様式を呈するメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 2 例. *Biotherapy* 2010; 24: 507-11.

50. Svoboda J *et al.* Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006; 19: 259-69.
51. Trofe J *et al.* Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 775.
52. Tsai DE *et al.* Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076-88.
53. Nalesnik MA. Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD) : current perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 139-48..
54. Harris NL *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorders In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon. IARC Press, 2001; pp264.
55. Evens AM *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-94.
56. Reddy N *et al.* Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-7.
57. van Esser JW *et al.* Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-9.
58. Styczynski J *et al.* Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 383-92.
59. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009; 114: 4002-8.
60. Styczynski J *et al.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-70.
61. Wagner HJ *et al.* Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103: 3979-81.
62. Kuehnle I *et al.* CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-5.
63. Devita VT Jr. *et al.* *CANCER, Principles & Practice of Oncology.* 8th ed. Philadelphia (PA) : Lippincott Williams & Wilkins; 2008, 2554.
64. Kaushansky K *et al.* *Williams Hematology.* 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p1559.
65. Rees L, Thomas A, *et al.* Disappearance of an Epstein-Barr virus-positive post-transplant

- plasmacytoma with reduction of immunosuppression. *Lancet* 1998;352 (9130) :789.
66. Fischer K *et al.* Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) . *Blood* 2009; 114: abstract 205.
67. Longo DL *et al.* Harrison' s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON' S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1124-5.
68. Longo DL *et al.* Harrison' s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON' S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1471.
69. Greer JP *et al.* Wintrobe's Clinical Hematology 12th 2009: 1064, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
70. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6: 859-66.
71. Pizzo PA *et al.* Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition. 2011: p695-7.
72. Al-Akash SI *et al.* Rapid response to rituximab in a pediatric liver transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disease and maintenance with sirolimus monotherapy. *Pediatr Transplant.* 2005; 9 (2) : 249-53.
73. Bueno J *et al.* Treatment of monomorphic B-cell lymphoma with rituximab after liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant.* 2003; 7 (2) : 153-6.
74. Comoli P *et al.* Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7 (6) : 1648-55.
75. Hayashida M *et al.* Successful prolonged rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder following living donor liver transplantation in a child. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (6) : 671-5.
76. Herman J *et al.* Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (12) : 1304-9.
77. Suryanarayan K *et al.* Modified cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisone therapy for posttransplantation lymphoproliferative disease in pediatric patients undergoing solid organ transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 452-5.
78. Gross TG. Treatment for Epstein-Barr virus-associated PTLN. *Herpes.* 2009; 15: 64-7.
79. Schubert S *et al.* Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2009; 13: 54-62.
80. Gong JZ *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in children. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 328-36.81. 浅野茂隆他. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006 p1592-6.
82. Straathof KC *et al.* Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J*

Haematol. 2002; 118: 728-40.

83. Choquet S *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-lymphoproliferation disorders (B-PTLD) . Preliminary results of multicenter, open label, phase II trial (M9037 trial) . Blood 2002; 100: abstract 1811.
84. 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版. 南江堂, 2009: 262.
85. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page2>
86. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page10>
87. Windebank K *et al.* Post cardiac transplantation lymphoproliferative disorder presenting as t (8;14) Burkitt leukaemia/lymphoma treated with low intensity chemotherapy and rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 392-6.
88. 村上徹他. 生体肝移植後 EBV 感染症に対し抗 CD20 抗体を投与した一例. 第 22 回日本肝移植研究会. 2004:演題番号 45.