

(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	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-263
	成分名 (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
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	成人患者を対象としてリツキシマブ 375 mg/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
	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) 小児に対する要望は別途出されている。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <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 (特記事項等) 要望された効能効果「CD20 陽性 EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患」は広い疾患概念であるため、要望内容の一部は、既に本邦で承認されている範囲内とみなせる。 移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)は、同種造血幹細胞移植や固形臓器移植後に発生するリンパ球あるいは形質細胞の増殖性疾患の総称であり、主として Epstein-Barr ウイルス (EBV) の感染により発症する。増殖する細胞の約 90%は B 細胞である。 WHO 分類によると、PTLD は病理組織学的に、①Early lesions (早期病変)、② Polymorphic PTLD (多形性 PTLD)、③ Monomorphic PTLD (単形性 PTLD)、④Classical Hodgkin	

	<p>lymphoma-type PTLD (cHL-PTLD、古典的ホジキンリンパ腫型 PTLD) の 4 種類に大分類されている。Monomorphic PTLD には、非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) と Burkitt リンパ種等も一部含まれる^{企業見解参考文献 1)}。</p> <p>従って、細胞表面に CD20 が確認され、非ホジキンリンパ腫に分類することが可能な PTDL (かつ、細胞表面に CD20 が確認されるもの) は、今回の開発要望とは無関係に、既に承認されているリツキシマブの用法・用量にて使用可能である。すなわち、要望内容の一部に関しては、既に本邦で承認されている範囲内にある。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" 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>本邦における「臓器移植後の EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患」の年開発症数は、要望されている造血細胞移植後に発症するものみならず固形臓器移植後に発症するものを含めても年間 70 例前後と推定され (年開発症数の推定は、「5.備考<その他>」参照)、また、どの医療機関でいつ発生するかを予測することは不可能である。加えて、急性の致死性疾患であるため発症後早急に治療を開始する必要がある、治験のために転院することは困難である。</p> <p>それ故、国内で治験を実施する場合は、移植を実施している殆どの医療機関を対象とする必要がある、事実上治験の実施は不可能である。</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、分類し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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>適応疾患の重篤性に関する体系的な報告は国内には見当たらない。しかし、以下の海外の報告を参考にすると移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、発症率は低いですが、致死率の高い重篤な疾患と考えられる。</p> <p>1) Dojcinov SD の報告^{企業見解参考文献 2)}</p>

Dojcinov SD らは、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) の病理学研究室の 15 年間(1994 年~2009 年)のデータベースから、45 歳以上 (範囲 45-101 歳) に発症している EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD) を選び、その予後について以下の 4 種の病理組織型別に報告している。

- ① EB ウイルス関連性反応性リンパ過形成 (EBV-associated reactive lymphoid hyperplasia) (n = 31)、
- ② EB ウイルス関連節外性多形リンパ増殖性疾患 (EBV-associated extranodal polymorphic lymphoproliferative disease) (n = 37)、
- ③ EB ウイルス関連結節性多形リンパ増殖性疾患 (EBV-associated nodal polymorphic lymphoproliferative disease) (n = 30)、
- ④ EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (EBV + diffuse large B-cell lymphoma) (n = 40)

Kaplan-Meier 曲線から推定した (A) 5 年疾患関連死亡率 (PTLD に直接関連した死亡率及び PTLT 治療のための化学療法に起因する死亡率の和)、(B) 5 年全死亡率 (PTLD に関連しないものも含めた全死亡の割合) は以下の通りであり、早期病変である①の EB ウイルス関連性反応性リンパ過形成以外のサブタイプは致死率の高い重篤な疾患である。

PTLD 病理組織型	n	5 年死亡率 (Kaplan-Meier 曲線推定値)	
		PTLD 関連死*	全死亡**
① EB ウイルス関連性反応性リンパ過形成 (EBV-associated reactive lymphoid hyperplasia)	31 例	0%	11%
② EB ウイルス関連節外性多形リンパ増殖性疾患 (EBV-associated extranodal polymorphic lymphoproliferative disease)	37 例	7%	53%
③ EB ウイルス関連結節性多形リンパ増殖性疾患 (EBV-associated nodal polymorphic lymphoproliferative disease)	30 例	43%	62%
④ EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (EBV + diffuse large B-cell lymphoma)	40 例	75%	87%

*PTLD に直接関連した死亡

**PTLD に関連しないものも含めたすべての死亡

2) Ocheni S.らの報告企業見解参考文献3) (要望書参考文献69)

Ocheni Sらは、過去 8.5 年間にドイツ、ハンブルグのエッペン
ドルフ大学病院で同種造血幹細胞移植を施行した成人 (n = 713)
及び小児 (n = 141) の全 854 例について遡及調査を行い、エプス
タイン・バーウイルス再活性化 (Epstein-Barr virus reactivation,
EBV 再活性化) 及び EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患 (EBV
associated post transplant lymphoproliferative disorder,
EBV-PTLD) が、人・年発症率として、それぞれ 1.8%及び 1.3%で
あったことを報告している。

成人 713 例における EBV 再活性化と EBV-PTLD は各々 11 例と
7 例、小児 141 例におけるそれらは各々 4 例と 4 例、全症例 854 例
では 26 例に認められていた。

観察期間中央値が 758 日 (範囲 24 日-2751 日) の時点の転機に
ついては、EBV 再活性化症例の 67%が死亡 (15 例中 10 例が死亡)、
EBV-PTLD 発症症例の 82%が死亡 (11 例中 9 例死亡) しており、
26 症例のうち 7 例 (27%) が生存しているに過ぎなかった。

以上により、Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染による同種造
血細胞移植 (HSCT) 後の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、
「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当する
と考えられる。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
えられている
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

1) EB ウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD) は、
世界的にみても患者数が非常に少ない疾患であり、治療法の臨床的
有用性をランダム化比較試験により検証した報告は存在しない。従
って、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガ
イドラインや固形臓器移植後の PTL D の治療に関する British
Committee for Standards in Haematology (BCSH) and British
Transplantation Society (BTS)のガイドライン企業見解参考文献4) (要望書参

考文献20)、及び教科書的総説(以下「ガイドライン等」と略す)に掲載され、EBV-PTLDの標準的治療法と目されているものは、小～中規模の前方視的臨床試験や後方視的調査成績に基づくものであるが、当該ガイドライン等にはリツキシマブによる治療が推奨されている。

リツキシマブのEBV-PTLDに対する効果は、EBウイルスにより異常増殖した細胞を免疫学的に傷害して排除することによりもたらされるものであり、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本剤の有効性と安全性に本邦と欧米間で差異が認められていないことから、EBV-PTLDにおいても欧米人患者に対する有効性と安全性が日本人患者においても期待できると推察される。

以上により、EBV-PTLDに対するリツキシマブの医療上の有用性は、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられており、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」に該当すると考えられる。

2) ガイドライン等に記載されているPTLDの主たる治療法は以下の通りである。

①免疫抑制剤減量療法

EBV-PTLDは、移植細胞や臓器の拒絶反応防止目的で使用される免疫抑制剤による細胞性免疫の低下に起因するため、先ず免疫抑制剤の減量が試みられる。

②抗ウイルス剤投与

PTLDは、EBV(ヘルペスウイルス科に属するDNAウイルス)感染による疾病であり、抗ウイルス剤が投与される。

③手術除去・放射線照射療法

限局性病変の場合には、手術による病変の切除や局所に対する放射線療法が施行される。

④化学療法

免疫抑制剤の減量・中止によって寛解しない場合には、悪性リンパ腫の治療に準じたCHOP療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisoloneの4剤併用療法)などが実施される。

⑤インターフェロン療法

ウイルス感染で誘導される抗ウイルス系のサイトカインであるI型インターフェロン(インターフェロン α 及び β)による治療が試みられることがある。

⑥ドナーリンパ球輸注療法及び養子免疫療法

ドナーの多くがEBVに対する免疫を有しておりそのT細胞に

	<p>EBV 罹患細胞に対する傷害活性が期待できるためドナーリンパ球輸注療法が施行される場合がある^{企業見解参考文献5}（要望書参考文献63）。</p> <p>また、EB ウイルスに特異的な細胞傷害性 T 細胞（EBV specific cytotoxic T-cell）を培養し、患者に戻す養子免疫療法が研究的に実施されている。</p> <p>⑦リツキシマブ</p> <p>CD20 陽性 B 細胞性の PTLD に対して単剤療法あるいは化学療法剤との併用療法でリツキシマブが使用される。</p> <p>これらの治療法のうち、日本で健康保険の適用対象となるのは、免疫抑制剤減量療法と手術・放射線療法のみであるが、PTLD は拒絶反応や移植片対宿主病（graft versus host disease, GVHD）が発症して免疫抑制療法を行うことが必須となっている患者に発症することが多いことを考慮すれば、①免疫抑制剤減量療法が実施可能な症例は極めて少数となることが予想される。</p> <p>また、②抗ウイルス剤投与に関しては、EBV を適応症として承認されている抗ウイルス剤はなく、有効性に関するエビデンスは低いとされている^{企業見解参考文献4}。③手術・放射線療法については、造血細胞移植に発症する PTLD の患部がびまん性に全身に広がることが多いことや、実施条件が患者の状態や年齢に依存することから、適用可能な患者の割合が限られる。④化学療法には正常組織傷害性が高いが、正常組織傷害性の高い治療を移植後の全身状態不良の患者に実施することは困難であることが多い。⑤インターフェロン療法は、その治療法自体に免疫賦活作用があるため、この治療法を実施した場合 GVHD を発症する危険性を孕んでいる。⑥養子免疫療法は、実施可能施設の数に限られており、また、未だ研究段階にある。残るは、⑦リツキシマブであるが、未承認である。</p> <p>従って、本邦には適切な治療法が存在しないということになる。以上から、「ア 既存の治療法がない」にも該当すると考えられる。</p>
備考	

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

欧米等6か国での承認	<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
------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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を下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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</p> <p>(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>	<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</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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)</p>		
	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>

追加事項なし。

<海外における臨床試験等>

学会要望書の各文献報告の記載に以下の安全性関連情報を追加。

学会要望書の4)への追加

Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. 「B 細胞性の移植後リンパ増殖性疾患に対するリツキシマブの有効性と安全性: 多施設共同前方視的臨床第 2 相試験 (フランス・ベルギー、多施設共同前方視的臨床試験)」 企業見解参考文献 6) (要望書参考文献番号 8)

結果から「忍容性と安全性」部分を抜粋・追加。

安全性の解析はリツキシマブを最低 1 回以上投与された 46 例を対象に行われた。Common Terminology Criteria (CTC) グレード 3・4 の有害事象計 55 件が 26 例 (57%) の患者に見られた。このうち高血圧と筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件のみが、リツキシマブ投与に関連すると治験責任医師により判断された。リツキシマブへの関連性とは無関係に、最も多く見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 1 日目から 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 例の患者に見られた。このうち、PTLD の発現に関連する腸管穿孔と、リツキシマブ投与終了後 2 ヶ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の 2 件が、リツキシマブ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。治験終了後、好中球減少症の発現が 2 例の患者にあり、うち 1 例の患者にはタクロリムスの過量投与歴があった。

学会要望書の 5) への追加

Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. 「B 細胞性リンパ増殖性疾患患者のリツキシマブ投与延長についての前方視的 II 相試験 (スペイン、前方視的多施設共同試験)」 企業見解参考文献 7) (要望書参考文献 1 4)

結果から「安全性」部分を抜粋・追加。

重篤な有害事象は、グレード 4 の肺炎が 1 件観察されたのみで、回復したため治験の中断は無かった。最終的に 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、感染性ショック、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。

学会要望書の 7) への追加

Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). 「移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) 患者における抗 CD20 抗体リツキシマブの効果 (ドイツ、前方視的多施設共同試験)」 企業見解参考文献 8) (要望書参考文献 1 3)

結果から「リツキシマブの毒性」部分を抜粋・追加。

計 4 件の毒性が発現し、3 件はグレード 1 の非血液毒性 (うち 1 件はクレアチニンレベルの増加、痛みと発熱症状の悪化を伴う) であり、1 件はグレード 2 の血液毒性であった (貧血)。グレード 3, 4 の毒性を発現した患者はいなか

った。

学会要望書の 8) への追加

A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. 「固形臓器移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) 患者の化学免疫療法 (cyclophosphamide, prednisone, rituximab) についてのパイロットスタディ (米国、前方視的多施設共同試験)」 企業見解参考文献 9) (要望書参考文献 16)

結果から「CPR (シクロホスファミド/プレドニゾン/リツキシマブ) 毒性」部分を抜粋・追加。

全ての患者で忍容性良好であり、赤血球または血小板あるいは G-CSF の投与を必要とする患者はいなかった。NCI-CTC グレード 2 以上のヘモグロビン数異常、グレード 2 以上の血小板数異常、あるいはグレード 3 以上の好中球数異常を示した患者はいなかった。感染症関連の毒性はグレード 1 か 2 のみであった。発熱性好中球減少症あるいは合併する感染症の悪化により入院を要した患者はいなかった。3 例の患者がリツキシマブ投与後に免疫グロブリンレベルの減少を経験した。3 例の患者は全員 IgM レベルの減少も見られたが、2 例では IgG レベルの減少を伴った。1 例の患者が IgG レベルのかかなりの減少を示したため (121mg/dL)、2 回にわたるガンマグロブリンの静注投与を受けた。

学会要望書の 9) への追加

Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. 「同種造血幹細胞移植後に発生する Epstein-Barr ウイルス関連性リンパ増殖性疾患の分子学的モニタリング及びハイリスク患者に対するリツキシマブによる先制治療 (preemptive-rituximab) (米国、前方視的多施設共同試験)」 企業見解参考文献 10) (要望書参考文献 25)

結果から安全性関連部分を抜粋・追加。

Common terminology criteria (CTC) グレード 3-4 の有害事象に相当する日和見感染が、慢性 graft versus host disease (GVHD) に罹患した 8 例の患者全てにおいて観察された。対照的に、慢性 GVHD に罹患しなかった患者 7 例のうち 3 例のみが、リツキシマブ投与の後 CTC グレード 3-4 の感染症を発症した (p=0.03)。4 例のリンパ球減少症の患者が多菌性 (2 例) を含む肺炎を発症した (細菌性 2 例、真菌性 4 例、ウイルス性 1 例)。4 例の全患者が集中的な免疫抑制療法を必要とする慢性 GVHD 罹患中であった。投与から 4 週以内の好中球減少症 ($0.5 \times 10^9/\text{mL}$ 以下) は 15 例中 2 例の患者に生じ、両例とも GVHD を発症していた。先制治療法が無効で DLI (ドナーリンパ球輸注) を受けた 1 例は特発性器質化肺炎を発症し、細菌性肺炎の合併により悪化した。

学会要望書の 10) への追加

Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients. 「ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の移植後 B 細胞性リンパ増殖性疾患: 32 症例の回顧的解析 (フランス、後方視的多施設共同調査)」企業見解参考文献 1 1) (要望書参考文献 1 2)

結果から「リツキシマブ治療」部分を抜粋・追加。

リツキシマブ投与は WHO グレード 3-4 に当たる毒性を示すこと無しに、良好な忍容性を示した。

学会要望書の 11) への追加

Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era. 「移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) を発症した 80 例の固形臓器移植患者の多施設解析: 近年の治療効果と予後因子について (米国、後方視的多施設共同調査)」企業見解参考文献 1 2) (要望書参考文献番号 1 0)

結果から「毒性」部分を抜粋・追加。

本研究は、後方視的研究であるために有害事象の詳細を調査することは困難であるが、好中球減少症性発熱と、グレード 3-4 の非血液学的有害事象については確認が行えた。ファーストラインとしてリツキシマブ単剤を投与された 27 例の患者のうち、毒性は 6 例の患者のみにみられ、消化管出血 2 例、敗血症 2 例、好中球減少症 1 例、肺炎 1 例であった。リツキシマブ併用の有無に関係なくファーストラインとして化学療法を受けた 45 例の患者のうち、25 例が治療に関連する複数の毒性を経験した。好中球減少症 19 件、急性腎不全 10 件 (6 件は敗血症、2 件は腫瘍溶解症候群によるもの)、敗血症 8 件、肺炎 5 件、腸穿孔 5 件、粘膜炎 2 件、蜂巣炎 2 件、特発性血小板減少性紫斑病 2 件、骨髄炎 1 件、心筋炎 1 件であった。化学療法単独投与とリツキシマブと化学療法の併用投与を比較すると毒性発現の違いは無いようにみえた。RI (reduction of immunosuppression、免疫抑制剤減量) のみを受けた患者 1 例が敗血症に罹患した。16 例 (19%) の患者が治療の期間中または終了後 12 ヶ月以内に移植片の拒絶を経験した。移植から拒絶までの期間の中央値は 30 ヶ月 (範囲 2 - 70 ヶ月) であった。拒絶反応を示した移植臓器は、腎臓 8 例、肝臓 3 例、膵臓 2 例、腎臓/膵臓 1 例、心臓 1 例、肺 1 例であった。うち 5 件は軽度であり回復したが、残り 11 件は臓器廃絶となった。

学会要望書の 13) への追加

Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy. 「リツキシマブまたは化学療法を用いた PTLD 治療 (米国、ペンシルバニア大学医療センター、単一

施設による後方視的調査)」 企業見解参考文献13) (要望書参考文献9)

結果から「リツキシマブ投与群」「化学療法群」部分を抜粋・追加。

リツキシマブ投与群において2例の患者の入院が発生し、1例は感染によるもの、1例は移植片拒絶反応によるものであった。リツキシマブ投与に関連した合併症による死亡例は無かった。5例が治療期間中に移植片拒絶反応を発現したが、いずれも免疫抑制剤減量実施中に生じたものであった。その一方で、化学療法に関連した毒性の発現は顕著であった。12例(52%)の患者が入院し、そのほとんどは感染症によるものであったが、6例(26%)は治療に関連すると考えられる死亡であった。1例の患者はCHOP療法(cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone)施行後の心臓毒性により最終的に死亡したが、他の死亡要因は全て感染症によるものであった。1例の患者は免疫抑制剤減量療法の実施中に移植片拒絶反応を呈した。CHOP療法にリツキシマブを併用することにより、治療に関連する入院及び/または死亡といった重篤な副作用の発現割合が増加することはなかった。CHOP療法を受けた患者における重篤な有害事象の発現率は全体として50%程度(4例の死亡と1例の入院)であり、一方、R-CHOP(rituximab + CHOP)療法を受けた患者では55%であった(1例の死亡と4例の入院)。

学会要望書の15)への追加

Rituximab Treatment for Epstein-Barr Virus DNAemia after Alternative-Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation.「代替ドナー造血幹細胞移植後の Epstein-Barr ウイルス DNA血症に対するリツキシマブによる治療(イタリア、San Martino 病院、単一施設による後方視的調査)」企業見解参考文献14) (要望書参考文献28)

結果から「リツキシマブ投与後の副作用とB細胞数」「死亡原因」部分を抜粋・追加。

リツキシマブの忍容性は、標準的に用いられる前投与の場合も、長時間に渡る投与の場合も、概ね良好であった。14日目と21日目における好中球の急激な減少以外に、治験期間を通じて顕著な変動を示した因子はなかった。移植に関連した死亡については、積算発現率は33%程度であった。15例(27%)の患者がリンパ腫の再発により死亡し、18例(33%)の患者が移植関連の合併症により死亡した。GVHD、感染及びPTLDそれぞれの治療不応患者における死亡の増加傾向が見られた。EBV感染不明で急性GVHDを発現した5例の患者のうち、2例はグレード0、3例はグレード1であった。主な死亡要因はEBV-PTLDが3例、他に感染症が2例であった。

学会要望書の16)への追加

Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior

to unrelated umbilical cord blood transplantation. 「非血縁臍帯血移植歴を有する患者に対する骨髄非破壊的前処置に抗胸腺細胞グロブリンを追加投与することにより EBV 関連合併症が顕著に増大する危険性 (米国、ミネソタ大学、単一施設の後方視的調査)」企業見解参考文献 1 5) (要望書参考文献 2 9)

結果から「EBV 関連事象」「骨髄破壊的前処置 (MA) 後の EBV 関連事象」「骨髄非破壊的前処置 (NMA) 後の EBV 関連事象」部分を抜粋・追加。

355 例の患者のうち、UCBT 後中央値 133 日目 (範囲、52 - 407 日) において EBV 関連合併症を発症したのは 15 例であった。4 例はウイルス血症で 11 例は骨髄、リンパ節、扁桃腺、肝臓、皮膚、筋肉あるいは肺での PTLD であった。EBV-PTLD を発症した 11 例のうち、5 例は unrelated umbilical cord blood transplantation (UCBT) 後 113 日から 1,668 日に渡って生存した。リツキシマブを投与された 9 例のうち 5 例は治療が奏効し生存できた。1 年後、EBV-PTLD 関連合併症と診断された患者の 45% が生存していた (95% 信頼区間、15-75%)。EBV 血症と EBV-PTLD の最終的な発現率は、過去の報告と同程度の 4.5% であった。骨髄破壊的前処置 (myeloablative, MA) の場合 3.3%、骨髄非破壊的前処置 (nonmyeloablative, NMA、ミニ移植) の場合 7.4% であった。単変量解析の結果では、年齢、性別、CMV 血清状態、移植時の UCB 量、事前の自家移植歴、疾病 (悪性か良性か) は、いずれも EBV 関連合併症発生率とは有意な相関を示さなかった。しかしながら、HLA ミスマッチが合併症発症リスクの増大に相関していた ($p=0.03$)。Antithymocyte globulin (ATG) が投与された患者の EBV 関連合併症の発生割合 (204 例中 14 例、7%) は、ATG が投与されなかった場合 (131 例中 1 例、0.8%) と比較して高かった ($p=0.02$)。ATG の投与を受けた患者の急性 GVHD 発症率は有意に低かった。一方、EBV 関連合併症の発症率は、グレード II-IV の急性 GVHD を発症した患者と発現しなかった患者を比較した場合、両者間で差はなかった (7/149=4.6% vs 8/186=4.3%)。

MA を受けた 240 例の患者のうち、EBV 血症または EBV-PTLD を発症した患者の割合は 3.3% (95% 信頼区間、1.0 - 5.6%) であったが、発症例 8 例はいずれも ATG の前投与を受けていた患者 (174 例) であり、NMA 患者 (166 例) においては生じなかった (発生率としては有意差無し、 $p=0.08$)。EBV 関連合併症発症までの期間の中央値は 102 日 (範囲、52 - 407 日) であった。ATG 投与を受けた患者はグレード II-IV の急性 GVHD または慢性 GVHD を発症し難いようであった。初期好中球生着率、患者の生存率について ATG 投与の有無による相違は認められなかった。

NMA を受けた 95 例の患者のうち、EBV 血症または EBV-PTLD を発症した患者の割合は 7% であった (95% 信頼区間、2 - 14%) が、ATG 投与を受けた患者の発症リスクは有意に高かった (21% vs 2%、 $p<0.01$)。ATG 投与を受けた 30 例のうち、5 例が EBV-PTLD を発症し、1 例が EBV 血症を発症した。ATG 前投与を伴う NMA 患者の傾向として、高齢、男性、体重多、2 単位の UCB

移植実施等が見られた。EBV 関連合併症発症までの期間の中央値は 133 日であり（範囲、54-603 日）、EBV-PTLD 発症までの期間の中央値も同様に 133 日であった（範囲、54 - 247 日）。ATG 投与を受けた患者はグレード II -IV の急性 GVHD を発症し難いようにみえた。初期好中球生着率、慢性 GVHD 発症率、及び患者の生存率について ATG 投与の有無による相違は見られなかった。多変量 Cox 回帰分析からは、NMA 患者における EBV 関連合併症の発症リスク増加因子としては、ATG 投与のみが認められた（相対リスク 15.4、95%信頼区間 2 - 116、P<0.01）。事前の CMV 血清状態、HLA マッチング、GVHD 予防処置は、いずれも EBV 関連合併症の予測因子とはならなかった。

<日本における臨床試験等>

追加事項なし。

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

追加事項なし。

(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 12th Edition (2009) 企業見解参考文献 16) .
Chapter 66 Infectious Mononucleosis and Other Epstein-Barr
Virus-Related Disorders

【抜粋】

Posttransplant lymphoproliferative Disease p.1064

Anti-B-cell monoclonal antibodies have been used successfully, including anti-CD21 and anti-CD23 企業見解参考文献 17) and, more recently, antiCD20 企業見解参考文献 11、18) . Chemotherapy has also been used successfully for PTLD 企業見解参考文献 19、20) . Chemotherapy is attractive because it kills proliferating B cells and is immunosuppressive enough to treat or prevent GVHD or organ rejection 企業見解参考文献 19、21) . However, at conventional doses used in the treatment of NHL, posttransplant patients have more end-organ toxicity and susceptibility to infection, with as many as 35% of patients dying of toxicity caused by the therapy 企業見解参考文献 20) . A low-dose chemotherapy approach has been shown to be at least as effective in treating PTLD in children following organ transplant with little toxicity 企業見解参考文献 21) .

<日本における教科書等>

1) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版^{企業見解参考文献 2)}.

【抜粋】

1 4 造血幹細胞移植 4. 移植前後の管理 p.262

c) 感染症

Epstein-Barr virus (EBV) は移植後リンパ増殖疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders : PTLD) の原因となる. 同種移植後 1~6 ヶ月頃に発症することが多く, 症状としては発熱, リンパ節腫脹, 肝脾腫などがみられるが, 初期には発熱のみで, 不明熱として扱われる場合もあり, 本疾患を念頭におく必要がある. 検査所見では, 末梢血, 骨髄に異型リンパ球の出現や, B 細胞の増加が特徴的である. 治療法として, 抗 CD20 抗体である rituximab の投与や, 造血幹細胞移植ドナーからのリンパ球輸注(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>

要望書に記載されている NCCN ガイドラインの他、以下のガイドライン等に記載されている。

1) 英国移植学会編 成人固形臓器移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) に対する治療ガイドライン Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients – BCSH and BTS Guidelines^{企業見解参考文献 4)}

但し、本ガイドラインは、固形臓器移植後に発症したPTLDに関するガイドラインである。

なお、要望書においては、造血細胞移植後のPTLDを対象としている（すなわち、固形臓器移植後のPTLDは要望の対象となっていない）ためか、備考欄に記載されているのみである。

【該当箇所抜粋】

Recommendation

- Rituximab monotherapy is recommended for clinical low risk PTLD who fail to respond adequately to RIS. Clinical low risk is defined as none of the following risk factors: age <60 years, raised LDH, performance status ECOG grade 2-4 (Grade B, level 3).
- Rituximab plus anthracycline-based chemotherapy is recommended for patients who fail to achieve an adequate remission or progress despite previous RIS* and Rituximab monotherapy (grade B, level 3).

- Rituximab plus anthracycline-based therapy should be considered with RIS for patients at any time following diagnosis with clinically aggressive lymphoma or those with critical organ compromise (Grade C, level 4).
- PTLD affecting the CNS should be treated with RIS followed by local radiotherapy ± steroids although some young, fit patients may be considered for HD-MTX (Grade C, level 3).

[注釈]

略号 RIS, reduction of immune suppression

エビデンスレベル (evidence level)

3. Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies
4. Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities

推奨グレード (recommendation grade)

- B. Requires the availability of well conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation. (Evidence levels 2a, 2b, 3)
- C. Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level 4)

2) 米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) 企業見解
参考文献 2 3)

【抜粋】

Adult Non-Hodgkin/Lymphoma Treatment (PDQ®)

【中略】

PTLD

Patients who undergo transplantation of the heart, lung, liver, kidney, or pancreas usually require life-long immunosuppression. This may result in PTLD in 1% to 3% of recipients, which appears as an aggressive lymphoma. Pathologists can distinguish a polyclonal B-cell hyperplasia from a monoclonal B-cell lymphoma; both are almost always associated with EBV. Poor performance status, grafted organ involvement, high IPI, elevated LDH, and multiple sites of disease are poor prognostic factors for PTLD. In some cases, withdrawal of immunosuppression results in eradication of the lymphoma. When this is unsuccessful or not feasible, a trial of rituximab may be considered, because it has shown durable remissions in approximately 60% of patients and a favorable

toxicity profile^{1、2)} . Sometimes, a combination of acyclovir and interferon-alpha has been used. If these measures fail, doxorubicin-based combination chemotherapy is recommended, though most patients can avoid cytotoxic therapy. Localized presentations can be controlled with surgery or radiation therapy alone. These localized mass lesions, which may grow over a period of months, are often phenotypically polyclonal and tend to occur within weeks or a few months after transplantation. Multifocal, rapidly progressive disease occurs late after transplantation (>1 year) and is usually phenotypically monoclonal and associated with EBV. These patients may have durable remissions using standard chemotherapy regimens for aggressive lymphoma.

【後略】

上記に引用されているリツキシマブ関連文献

1. Evens AM, David KA, Helenowski I, 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 28 (6): 1038-46, 2010 企業見解参考文献 1 2) (要望書参考文献 1 0) .
2. Kuehnle I, Huls MH, Liu Z, et al.: CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. Blood 95 (4): 1502-5, 2000 企業見解参考文献 2 4) (要望書参考文献 4 7) .

<日本におけるガイドライン等>

追加事項なし。

(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

(論文発表)

1. 単一施設による後方視的調査

1) Post-transplant lymphoproliferative disorder following renal transplantation : A single-center experience over 40 years.

「腎移植後の移植後リンパ増殖性疾患：単一施設での 40 年間の記録（大阪大学他、単一施設による後方視的調査）」(企業見解参考文献 2 5)

阪大病院での 1965 年から 2008 年までの約 40 年間の腎移植 631 例から、PTLD を発症した 10 例の患者の状況をまとめている。631 例のうち新規を含めて癌を発症した患者は 47 例 (7.4%) で、うち PTL D は 10 例 (monomorphic PTL D 7 例、polymorphic PTL D 3 例) であった。10 例の平均年齢は 38.5 歳、男女 5 例ずつで、発症率としては 1.5%、発症までの平均

期間は術後 7.1 年（範囲 5 ヶ月～18 年 9 ヶ月）、術後 5 年以上の後期発症患者は 5 例であった。また発症後の観察期間は平均 3.9 年であった。PTLD 発症時使用していた免疫抑制剤はステロイドに加えシクロスポリン 6 例、タクロリムス 4 例、ミゾリビン 4 例、アザチオプリン 3 例、MMF 3 例で（各重複有り）であった。全例に免疫抑制剤減量療法が実施され、加えて手術（7 例）、放射線療法（2 例）、リツキシマブ（5 例）、化学療法（4 例）が施行された（各重複有り）。以上の治療の結果として完全寛解 CR が 8 例（うちリツキシマブ投与例 4 例）、不応 PD が 2 例（うちリツキシマブ 1 例）、さらに最終フォローアップ時には 7 例の生存が認められた（うちリツキシマブ 3 例）。この時点で移植腎の機能が持続していたのは 5 例であった（リツキシマブ 3 例全員）。一方死亡 3 例は何れも monomorphic PTLD で 2 例は PTLD 悪化により死亡した。このうち 1 例はリツキシマブ投与にも関わらず死亡したが、剖検の結果 CD20 陰性に転じていることが判った。またリツキシマブ投与にも関わらず死亡した他の 1 例の死因は PTLD では無く肺炎と尿毒症等であった。本稿には各治療における投与量、副作用情報等の記載は無い。

2. 症例報告

2) Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder.

「EBV 関連 PTLD のリツキシマブ奏効後の CMV 感染長期再活性化（秋田大学、症例報告）」
（企業見解参考文献 26）（要望書参考文献 32）

秋田大、37 歳免疫抑制療法に抵抗性の肝炎由来の重篤な再生不良性貧血に対し HLA 適合骨髄移植を実施。CMV-EBV 既感染を確認、ATG、シクロホスファミド、全身照射、GVHD 予防のためのシクロスポリン、メトトレキサートを投与した。生着成功確認後、移植 26 日目に CMV 血中抗原が陽性化し、同時に発熱と下痢（GVHD 兆候は無し）を呈した。Ganciclovir を投与し、ウイルス陰性化するも発熱は続いた。105 日目 CT にて脾頭及び大動脈下部に 3.3cm の反応像を確認し、PTLD と診断した。血中 EBV ゲノムは 18,000/mL で、シクロスポリン減量を行うも効果は無かった。122 日目リツキシマブ 375mg/m²×1 ドースの投与を行うと、EBV は直ちに減少し、168 日目に消失した。また腹部癌像も縮小した。130 日目 GVHD のためプレドニゾン療法を開始したところ、CMV 血中抗原が再び陽性化した。Ganciclovir は無効で、190 日目 foscarnet を IVIG 血中 IgG レベルが 400mg/dL となるまで連続投与した。CMV 感染は 1 年以上続いたが、379 日目に抗ウイルス療法によらず消失した。学会要望書に記載済（参考文献 32）。

3) Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab.

「間質性肺炎として発現した EBV 関連 PTLD (大阪北野病院他、症例報告)」(企業見解参考文献 27)

(要望書参考文献 33)

大阪北野病院他、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) のため同種骨髄移植を受け、17 ヶ月後 PTLD として間質性肺炎を発症した 55 歳の患者に対し、リツキシマブの投与を行い奏効を得た 1 例。患者は HLA 一致者から AML 寛解期に移植を受けた。前処置はフルダラビン、ブスルファンと放射線全身照射(2Gy)。移植後経過は順調で、180 日目にタクロリムスの投与を終了したが、510 日頃から微熱、疲労を訴えさらに低酸素血症を呈した。胸部レントゲンにて両肺にスリガラス影を確認し、経気管支肺生検像 (transbronchial lung biopsy, TBLB) にて CD20 陽性 EBV 関連 PTLD による間質性肺炎と診断された。末梢血 EBV-DNA は最大 6,800/10⁶ 細胞であった。リツキシマブ 375mg/m²×4 回投与を行ったところ、短期間に臨床症状の改善を認め、肺間質の影も消失した。患者は 1 年後も寛解状態を保っている。学会要望書に記載済 (参考文献 33)。

4) Multiple pulmonary nodules caused by B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder after bone marrow transplantation: monitoring Epstein-Barr virus viral load.

「骨髄移植後の B 細胞性移植後リンパ増殖性疾患による多発性肺結節：血中 EB ウイルス量のモニタリング (東京医科大、症例報告)」(企業見解参考文献 28) (要望書参考文献 34)

東京医科大、癌以外の原因で骨髄移植を受けた患者の PTLD へのリツキシマブ投与奏効例。患者 (47 歳) は骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) にて、C 型肝炎を併発、化学療法によって一旦寛解後 HLA 適合 ABO 主要不適合同種骨髄移植を受けた。患者は移植前にシクロホスファミド投与及び放射線全身照射を受け、GVHD 予防にメトトレキサート、シクロスポリン A 投与を受けていた。ドナー・レシピエントともに CMV は陽性であった。移植後 21 日目に急性 GVHD を発症したが、プレドニゾロン及びシクロスポリンに替えてタクロリムス投与にて対処した。110 日目に発熱と肺結節を認め、抗黴・抗結核薬を投与するも効かず、204 日目経気管支生検 (TBLB) により EBV-CD20 陽性 PTLD と診断された。その後もウイルス量増加を続け、235 日目再度 GVHD (皮膚) となるがタクロリムス投与は続行した。243 日目リツキシマブ 375mg/m²/週×4 投与を行うと、直ちに結節は縮小し、ウイルス量も正常化した。学会要望書に記載済 (参考文献 34)。

5) 「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)」(企業見解参考文献 29) (要望書参考文献 35)

日本医科大、症例は 64 歳、男性、angioimmunoblastic T-cell lymphoma と診断され、化学療法により部分寛解を得た後、骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植を実施した。Day70 頃

より左肩甲骨部に 2 cm 大の皮下腫瘍が出現し、生検組織の腫瘍細胞は CD20、CD79a、CD30 陽性、Epstein-Barr virus latency-associated RNA (EBER) 陽性で、EBV-DNA も検出された。EBV 血症は認めなかった。腫瘍細胞はドナー由来であり、EBV 関連 post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) と診断し、リツキシマブ投与 (375mg/m²×4 回)、放射線照射、免疫抑制剤の減量を行なった。リツキシマブ投与により腫瘍は速やかに消失し、現在も無病で経過している。学会要望書に記載済 (参考文献 35)。

6) Hashimoto's encephalopathy after interferon therapy for hepatitis C virus in adult liver transplant recipient accompanied by post-transplant lymphoproliferative disorder related to Epstein-Barr virus infection.

「エプスタイン・バーウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患を発症した成人肝移植患者における C 型肝炎インターフェロン治療後の橋本脳症 (京都大学、症例報告)」(企業見解参考文献 30)

京都大学、55 歳女性、生体肝移植 4.5 年経過後 EBV-PTLD 発症に対してリツキシマブを単回投与し、効果のあった 1 例。移植後 3.5 年で胸水貯留を認め、EBV-DNA は血中で 3,200 コピー/μL、胸水中では 25,000/μL まで上昇していた。acyclovir 投与を開始し、ステロイドを減量したところ、一旦寛解し、胸水も消失した。その後移植 4.5 年目に HCV が再発し、PEG-IFN、ribavirin (RBV) により治療を行った。さらに移植 4.8 年目、39℃以上の発熱を呈し、血中 EBV-DNA は 4,600 コピー/μL に達した。再度 acyclovir の投与を開始するとともに CT で傍大動脈、腸間膜、膵臓、肺門部それぞれのリンパ節の増大を確認、FD-PET、sIL-2R 検出状況から PTLD と診断された。その後の PTLD 治療中においてリツキシマブ単回投与 (容量等詳細不明) を試み、一旦ウイルス量正常化に成功するも、患者は多臓器不全により死亡している。リツキシマブの投与情報について記載無し。

7) Rituximab therapy and reduction of immunosuppression to rescue graft function after renal posttransplantation lymphoproliferative disorder found by macrohematuria in a pancreas and kidney transplant recipient: a case report.

「膵腎同時移植での肉眼的血尿により確認された移植片腎臓内での PTLD に対するリツキシマブ治療と免疫抑制剤減量 (東北大学、症例報告)」(企業見解参考文献 31)

東北大、膵腎同時移植において肉眼的血尿確認により見つかった移植片腎臓内での PTLD に対する治療例。37 歳男性、インスリン依存型糖尿病にて膵臓および腎臓同時移植を実施。移植 6 か月後に、肉眼的血尿を訴え、血液検査、コンピューター・トモグラフィー走査、陽電子放射断層撮影等による検査及び生検により、CD20 陽性 PTLD と診断された。免疫抑制剤減量療法を開始するとともに、rituximab (375 mg/m/週) の単回投与 2 回を実施、さらに 6 サイクルの R-CHOP (3 週毎の CHOP との併用投与) を行った。その結果、患者は 14 ヶ月にわたり CR を達成し、EBV DNA コピー数も正常レベルまで低下した。移植片の機能も持続

した。投与時の副作用の記載は特に無し。

8) Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder presenting with skin involvement after CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation.

「CD34 細胞精製同種末梢血幹細胞移植後皮膚に発症した移植後リンパ増殖性疾患(愛知医科大学、症例報告)」(企業見解参考文献 3 2)

愛知医科大、54 歳女性、多発性骨髄腫による同種末梢血幹細胞移植(PBSCT)後の EBV-PTLD に対してリツキシマブを投与するも、心不全と肺水腫により死亡。リツキシマブの投与情報について記載無し。

9) 「生体腎移植後 11 年目に出現した下腿皮膚非ホジキンリンパ腫(順天堂大学、症例報告)」

(企業見解参考文献 3 3)

順天堂大学附属静岡病院、生体腎移植後 11 年目に出現した下腿皮膚非ホジキンリンパ腫の 1 例。54 歳女性、多発性嚢胞腎と診断され、他院で生体腎移植を施行した。11 年経過後両下腿に 3-5mm の皮下結節が見られ、生検をしたところ lipoma と診断された。再生検で panniculitis with vasculitis (血管炎を伴う脂肪織炎) の診断を受け、さらに再々生検にて皮下脂肪中に immunoblast 様な細胞の浸潤が確認された。また免疫学的細胞表面形質から diffuse large B cell lymphoma と診断され、Latency III Epstein-Barr virus (EBV) に関連する PTLD の発症と考えられた。生検後、右下腿結節が悪化したため、電子線 45Gy にて治療し、rituximab 療法(450mg) を 3 クール施行した。右下腿結節は次第に潰瘍化し、さらに悪化したため、当院への入院となった。皮膚潰瘍は電子線治療による悪化と考えられた。cyclosporin 120 mg、azathioprine 25 mg、mizoribine 75 mg、methyl-prednisolone 8mg の投与を各々徐々に減量し、皮膚潰瘍に対しては debridement を施行した。1 ヶ月後より肉芽形成が見られ始めたため退院した。現在も免疫抑制剤減量中だが、皮膚病変は再発もなく治癒している。リツキシマブ投与時の副作用の記載特に無し。

10) 「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(新日鉄室蘭総合病院他、症例報告)」(企業見解参考文献 3 4)

新日鉄室蘭総合病院他、メトトレキサート(MTX)内服中にリンパ増殖性疾患(LPD)を合併した関節リウマチ(RA)患者の例。1) 68 歳、女性、RA のため MTX を内服後発症した。MTX を中止して B-LPD の自然消退を期待したが、右耳下腺の腫脹が増大。rituximab (375 mg/m²) を単回投与したところ、耳下腺と頸部リンパ節の腫脹は数日で消退した。sIL-2R 投与に平行し

て末梢血 EBV-DNA も低下した。rituximab 投与の数日後には関節痛が改善して歩行可能となり、MMP-3 の低下を認めた。B-LPD は完全寛解(CR)が得られたが、患者は後に肺炎のために死亡した。2) 67 歳、男性。RA のため MTX を内服後発症した。入院後に MTX を中止して 1 か月ほど経過観察し、結果 sIL-2R は減少したが LPD の縮小は得られなかった。一方で末梢血 EBV-DNA が増加し、さらに手関節固縮の増悪と MMP-3 の増加が見られたため、rituximab (375 mg/m²) の単回投与を行った。その結果 LPD は消退し、sIL-2R も低下した。また末梢血 EBV-DNA も陰性化した。同時に手関節の疼痛も消失して可動良好となり、MMP-3 は低下した。rituximab 投与 2 か月後には CR が得られ、18 か月後も再発は認められていない。投与時の副作用の記載特に無し。

1 1) 「腎移植後発症した EB ウイルス関連 posttransplant lymphoproliferative disease. (新日愛媛大学他、症例報告)」(企業見解参考文献 3 5)

愛媛大、腎移植後の 24 歳男性の例。1992 年に慢性腎不全と診断され、1999 年より透析療法を導入した。2000 年 8 月に母親からの ABO 不適合生体腎移植と脾摘が施行され、以後 FK 506、mPSL、MMF による免疫抑制療法が続けられていた。2001 年 4 月左頸部に 3 cm 大のリンパ節腫脹を自覚し、組織検査では CD20 陽性の diffuse large B-cell lymphoma であり、EBV-LMP 陽性、EBNA-2 陽性から、PTLD、EBV 関連非 Hodgkin 悪性リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma)、stage 1、International Prognostic Index 0、病変摘出後と診断された。入院後、免疫抑制剤減量を実施(FK506 2.5 mg から 2.0mg、MMF 1,250 mg から 1,000mg、mPSL 6.0 mg から 4.0mg に減量)、さらに抗 CD20 ヒト・マウスキメラ抗体 (rituximab:375 mg/m² x 4 週)の投与を行った。治療後 5 カ月の検討では末梢血中の EBV-DNA コピー数および EBV 特異的 CD8+ T 細胞頻度は検出感度以下と低値を示し、治療終了後 11 カ月時点で完全寛解を維持している。投与時の副作用の記載特に無し。

1 2) A lung transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disorder successfully treated with rituximab.

「Rituximab が奏功した脳死肺移植後リンパ増殖性疾患の一例. (京都大学、症例報告)」(企業見解参考文献 3 6)

京大、30 歳代男性。若年性肺気腫に対し脳死両肺移植が行われた。術後 4 カ月のフォロー CT にて両肺に多発結節影を認めた。エコーガイド下に経皮生検を行った結果、polymorphic PTLD と診断し、アザチオプリンを中止、タクロリムスの血中トラフ値を 8-10ng/ml に減量した。抗ウイルス剤 (Vidarabine)、ガンマグロブリン製剤を投与したが、2 週間後の CT では結節が増大し、また両肺にびまん性の浸潤影を認めた。呼吸状態が悪化したことと合わせて急性拒絶反応と考え、ステロイドパルス療法を行い症状の改善を見た。さらに PTLD に対して抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab 375mg/m²/週を 4 週間投与した。投与に

関連して著明な副作用は認めなかった。rituximab の 1 回目の投与で結節は縮小したが、その後は不変のまま残存した。しかし FDG-PET では集積は消失し、可溶性 IL-2 受容体も 647U/ml と低下傾向であったため、以降は厳重な経過観察を行うこととした。治療後 1 年の CT では結節はほぼ消失し、診断後 1 年 4 ヶ月も無再発生存中である。

1 3) 「Rituximab 投与に続く R-CHOP 療法が奏効した MTX 関連リンパ増殖性疾患 (鈴鹿中央総合病院他、症例報告)」(企業見解参考文献 37)

鈴鹿中央総合病院他、約 20 年の罹患歴をもつ 65 歳の慢性リウマチ患者の例。2 年前から少量 MTX 投与を受け、入院の 2 カ月前から発熱、全身倦怠感、肝機能障害、LDH の上昇および CT 上腹腔内の膿瘍様腫瘍が出現していた。血清 EBV-DNA 量は 200 copies/10⁵ PBMC と高値を示した。開腹にて腫瘍の生検を行い、CD20+, CD30+, CD15-, LMP1+, EBNA2-, EBER-, ISH+ の大型の腫瘍細胞の浸潤がみられ、MTX 関連 B-LPD と診断した。MTX の中止のみで解熱がみられ、LDH 等も正常化した。腹腔内の腫瘍は残存したため、rituximab の投与を 375mg/m²/週にて 4 回行った。血清の EBV のウイルス量は rituximab 終了時点で基準値以下となり、可溶性 IL-2 受容体値も低下した。また、末梢血 CD4/CD8 比も rituximab 終了時点で 2.06 と正常値に回復した。しかし CT 上腫瘍の縮小はみられるも部分奏効にとどまり、水腎症も残存したので、CHOP (Cyclophosphamide 750mg/m², doxorubicin 50mg/m², vincristine 1.4mg/m², prednisolone 60mg/m² x 5 days) に rituximab を加えた R-CHOP 療法を 3 週間毎に計 8 回施行した。これにて腹腔内の腫瘍・水腎症は消失し、重篤な感染症の合併もみられなかった。以降リンパ腫の再燃はみられていない。投与時の副作用の記載特に無し。

1 4) 「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 (大阪市立大学他、症例報告)」(企業見解参考文献 38)

大阪市立大他、64 歳の男性。同種造血幹細胞移植後の消化管移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 治療中に EBV 関連 PTLD による小腸穿孔を来し、免疫抑制剤減量と rituximab により完全寛解 (CR) が得られた急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) の例。急性骨髄性白血病を化学療法により腫瘍量減量させた後に、骨髄非破壊的同種骨髄移植を行った。生着確認後、移植後第 42 日に消化管急性移植片対宿主病を発症、ステロイド投与を開始した。その後下痢の一時的な再燃はあったものの徐々に改善傾向がみられたが、ステロイドを漸減後 EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患を発症した。GVHD 所見がなかった事より CsA、PSL を減量するとともに rituximab (375 mg/m²/週) の投与を開始した。3 コース後の PET では異常集積はなかったが、CT では小腸壁肥厚が残存していたため、rituximab を計 8 コース投与した。8 コース後の CT 及びダブルバルーン小腸内視鏡では小腸壁肥厚、潰瘍は消失しており、また LDH 及び sIL-2R は著明な低下を認めた。その後 PTLD

は CR を維持した。ただし day 459 に AML が再発し、 day472 に患者は死亡している。投与時の副作用の記載特に無し。

15) 「末梢血中の Epstein-Barr virus (EBV)-DNA 増加を伴った加齢性 EBV 関連 B 細胞増殖異常症 (関西医科大学、症例報告)」 (企業見解参考文献 39)

関西医科大、69 歳男性。発熱、右頸部リンパ節腫脹で発症、CT で縦隔・腹腔内リンパ節腫脹を認めた。さらに右頸部リンパ節生検にて、大型異型細胞とその背景に豊富な小型 T リンパ球やマクロファージを認めた。免疫染色では大型異型細胞は CD20、CD30、EBER 陽性を示した。また、血液検査では EBV-VCA IgG が 640 倍、EBV-DNA が 1.0×10^4 copies/ μ g DNA 検出され、EBV の活性化が示唆された。EBV の潜伏感染様式は latency II を示し、細胞性免疫能が低下するような基礎疾患は認めなかったことから加齢性 EBV 関連 B 細胞増殖異常症と診断した。治療では CD20 陽性異型細胞の増殖や進行性全身リンパ節腫脹から B 細胞性リンパ腫に準じた治療として 7 月 27 日より、CHOP 療法を施行した。高腫瘍量が示唆され、腫瘍崩壊症候群を避けるため Rituximab 投与は控えた。化学療法施行後は解熱し、CRP、LDH 共に改善を示した。8 月 17 日より R-CHOP 療法を 2 コース施行した。計 3 コースの化学療法後、リンパ節腫脹は縮小し、可溶性 IL-2 レセプター、血小板数も改善し CR が得られた。R-CHOP は計 6 コース施行した。治療後 10 月 22 日の末梢血 EBV 関連検査所見では EBV-VCA-IgG 640 倍と高値のままであったが、EBV-VCA IgM は陰性、EBV-VCA IgA は陰性化した。EBNA は 20 倍と減少し、末梢血 EBV-DNA 量を測定したところ、治療前は 1.0×10^4 copies/ μ gDNA と増加を示していたが、計 3 コースの R-CHOP 療法後は 1.0×10^2 copies/ μ gDNA 以下と検出感度以下であり、明らかな減少を示し、臨床経過と一致していた。リツキシマブの投与量の記載無し、投与時の副作用の記載特に無し。

(学会発表)

1. 単一施設による後方視的調査

16) 「当院における血液型不適合腎移植の検討 (愛知県立中央病院、単一施設による後方視的調査、学会発表)」 (企業見解参考文献 40)

愛知県立中央病院での 2003 年から 2008 年までの腎移植の状況をまとめている。64 例の腎移植を施行し、うち 12 例は血液型不適合移植であった。移植時平均年齢は 45.2 歳、男女比は 7:5、透析歴は平均 73.5 ヶ月であった。原疾患の内容は腎硬化症 3 例、慢性腎炎 4 例、逆流性腎症 2 例、糖尿病 1 例、低形成腎 1 例、不明 1 例であった。免疫抑制はタクロリムス、MMF、ステロイドの 3 剤併用、2004 年からはパシリキシマブも加えた 4 剤併用を基本とした。抗血液型抗体は、術前に DFPP または PE を行って IgM 抗体価を 16 倍以下とした。また 2006 年までは移植と同時に摘脾を施行していたが、2006 年からは摘脾を行わずにリツキシマブ

200mg/body を術前 1 回投与とした。10 例は現在まで生着しており、経過良好であるが、1 例は免疫抑制剤の内服を自己中止して移植腎廃絶となり、1 例は術後肺炎から多臓器不全をきたし移植腎廃絶となった。サイトメガロウイルス血症は 4 例(33.3%)に認めたが、ガンシクロピル投与にて何れの症例も軽快した。リツキシマブの重篤な副作用については、現在の所認めていない。以上日本血液学会学術集会 2008 要旨をもとに記載。

17) 「同種造血細胞移植における ATG(サイモグロブリン)投与後の EB ウイルス再活性化・LPD の発症の検討 (大阪大学、単一施設による後方視的調査、学会発表)」(企業見解参考文献 4 1)

大阪大学での 2008 年 12 月より 2010 年 9 月までに実施された同種造血細胞移植において、前処置に rATG を用いた 20 例の状況をまとめた。患者の内訳は骨髄系悪性疾患 9 例、リンパ系悪性疾患 5 例、再生不良性貧血 6 例で、年齢は 27-61 歳(中央値 45 歳)であった。前処置は骨髄系悪性疾患では Flu / BU based 7 例、CY / TBI 5 例、Flu / CY based 3 例、その他の処置 4 例であった。全例とも移植前に rATG 5-8 mg / kg を投与した。GVHD 予防は短期 MTX + CsA based 12 例、短期 MTX + tacrolimus based 8 例で行った。結果として rATG 投与により EBV の再活性化が 11 例に認められ、このうち 7 例が LPD を発症した。1 例はリツキシマブおよび CHOP 療法により寛解し、原疾患に影響をおよぼさなかった。1 例は全身状態の急速な悪化により死亡した。5 例は免疫抑制剤の減量、リツキシマブの投与により LPD に進行しなかった。rATG の投与量、免疫抑制剤の種類、前処置の強度、移植前の EBV 抗体の有無について検討したところ、移植前の血清 EA-DR 抗体陽性例は有意に多数の EBV 再活性化および LPD 発症が認められた。よって rATG 投与により LPD の発症のリスクは上昇するものの、EB ウイルス量のモニタリング、免疫抑制剤の減量にて対処可能であると考えられた。以上日本血液学会学術集会 2011 要旨をもとに記載。

2. 症例報告

18) 「骨髄低形成を呈し、腫瘍性 B 細胞増殖が認められた 1 例 (市立砺波総合病院、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 2)

市立砺波総合病院、66 歳女性。健康診断で血小板減少を指摘されたため受診、当初 prednisolone にて治療を開始。治療後血小板減少に加え、貧血、好中球減少の進行を認めた。骨髄穿刺、生検を再度行ったところ、低形成骨髄(NCC 0.8 x10⁴/l(腸骨))であった。骨髄シンチグラフィでは骨髄への取り込みはびまん性かつ高度に低下していた。表面抗原解析では CD5+CD20+細胞の増加(56.3%)が認められ、また κ/λ 比は 41.6 と軽鎖の偏りも認められ、IgH の再構成も認められた。全身検索ではリンパ腫を疑わせる所見は認められなかった。その後呼吸不全をおこしたため、抗菌薬投与に加え、rituximab、cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin (R-CHOP) にて治療した。呼吸不全は改善し、CD5+CD20+細胞や 19H 再構成は

消失した。治療 2 年後、軽度の血球減少以外特記事項なく外来通院中。以上日本血液学会学術集会 2011 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

19) 「移植後リンパ増殖性疾患による腫瘍関連乳酸アシドーシスに対し、CHD が有効であった一例 (信州大学、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 3)

信州大、生体肝移植後に移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)を発症し、重篤な腫瘍関連乳酸アシドーシスと腎機能障害を呈したが、持続血液透析法(CHD)併用化学療法により救命できた症例。54 歳男性、2005 年 C 型肝硬変に対し生体肝移植を施行し、以後タクロリムスを長期投与。2008 年 9 月初旬より 38 度台の発熱が持続したため入院した。抗生剤は効果なく、腸間膜の炎症像と右後頸部の腫脹が出現したため、頸部リンパ節生検を施行し PTLD と診断された。11 月 14 日からリツキシマブ単独投与を開始したが、PTLD 腹膜浸潤による腹部膨満症状が新たに出現した。11 月 26 日より急激に呼吸状態が悪化し、著明な乳酸アシドーシス、末梢血中リンパ腫細胞増加、腎機能障害、DIC を認め ICU 入室となった。腫瘍細胞の急激な増殖・崩壊に伴う代謝障害と考え、CHD 併用下に CHOP 療法を施行した。末梢血中リンパ腫細胞は CHOP 療法 1 クール施行後に消失し、乳酸アシドーシスも改善し、腎機能も安定したため CHD から離脱し、一般病棟での加療が可能となった。以上日本アフェレシス学会学術大会 2009 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

20) 「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 (信州大学、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 4)

都立駒込病院他、23 歳、男性。2006 年 7 月に再生不良性貧血と診断、Cyclosporine による治療は無効で、輸血依存となり 2008 年 8 月に非血縁者間骨髄移植(UBMT)目的で当院に紹介初診となった。2009 年 2 月に Fludarabine 30 mg/m²/day を day-10 ~ -5 に、Cyclophosphamide 60 mg/kg/day を day-6 ~ -5 に、Thymoglobulin 2.5 mg/kg/day を day-4 ~ -1 に処置後、HLA 一致 UBMT を施行した。移植後 day14 に生着したが、day33 より抗生剤や抗ウイルス剤に反応しない 38℃台の発熱が持続し、肝機能障害も急速に進行した。その後、汎血球減少、高 LDH 血症(1,8231U/L)、高フェリチン血症(29,770ng/ml)、脾腫を認め、骨髄での血球貧食像は軽度であったが、臨床症状及び ATG 投与歴から EB ウイルス(EBV) 再活性化によるリンパ増殖性疾患(LPD) を疑い、day42 に Rituximab (375 mg/m²) を単回投与した。投与翌日より速やかに解熱し、肝機能障害も改善した。投与時の副作用については特に無し。以上日本血液学会学術集会 2009 要旨をもとに記載。

21) EB-LPD that developed with hemophagocytic syndrome showed a good response to rituximab.

「SH-39 リツキシマブに良く反応した血球貪食症候群に発展した EB-LPD. (金沢大学、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 5)

金沢大、62 歳女性。AML の再発のための Flu / ivBU / ATG / TBI 施行後、同種骨髄移植を実施。移植後 18 日目に生着を確認した。64 日目から高熱が持続。血球減少の進行のため、74 日目に骨髄穿刺し、血球貪食症候群(HPS)の診断がなされた。骨髄及び末梢血中では異常 B 細胞の増加は観察されなかったが、末梢血中 EBV-DNA コピー数は 21,000 に増大した。EBV 再発に伴う HPS が疑われたため、75 日目より化学療法 (etoposide、dexamethasone) 投与が開始された。発熱は一時的に消失するも 84 日目に再度発熱、結腸内視鏡検査により多数の潰瘍病変が大腸中で確認された。生検によりエプスタイン・バーウイルス関連 B 細胞リンパ増殖性疾患(EB-LPD)の確定診断となった。85 日目にリツキシマブの投与が行われ、続いて化学療法併用による投与が 4 コース実施された。リツキシマブ投与後、末梢血中 EBV コピー数は徐々に減少し、105 日目に消失した。119 日目の結腸内視鏡検査で大腸中の潰瘍病変の傷跡化が確認された。その後 141 日目まで患者の状態は良好を保っていた。以上日本血液学会学術集会 2011 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

2 2) Fibrosing cholestatic hepatitis following UCBT and rituximab therapy for PTLD.

「PTLD に対する UCBT およびリツキシマブ療法後の線維性胆汁うっ滞性肝炎. (北九州医療センター他、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 6)

北九州医療センター他、65 歳の男性。2007 年 10 月に骨髄繊維症のため臍帯血移植(UCBT)を実施した。UCBT 前の血清学のマーカーは HBsAg(-)、HBsAb(+)および HBcAb(+)であった。2008 年 5 月に、多数の腫瘍が胸部 CT により確認され、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) と診断された。直ちに免疫抑制剤減量療法が施行され、さらに 5 コースのリツキシマブ投与を受けた。その結果 11 月に胸部の腫瘍は退縮したが、トランスアミナーゼの穏やかな上昇が見られ(AST/ALT : 59 / 89 IU/mL)、同時に HBsAg が陽性となった。Entecavir の投与が行われたが肝臓の状態は悪化し、患者は死亡した。剖検により肝細胞の膨張と胆汁うっ滞が確認され、また免疫染色により肝細胞が B 型肝炎表面抗原を非常に強く発現していることが確認されたが、これは線維性胆汁うっ滞性肝炎の罹患を示すものであった。以上日本血液学会学術集会 2009 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

2 3) 「EB ウイルス関連 B リンパ増殖性疾患を合併した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 3 例に対する Rituximab 併用化学療法 (癌研有明病院、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 7)

癌研有明病院、EBV 関連 B リンパ増殖性疾患を合併した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AILT) に対して Rituximab (R) 併用化学療法を試みた 3 例を紹介。AILT は標準的治療が未確立で一般的に予後不良である。免疫異常の合併を比較的多くみとめ、約 97%に Epstein-Barr

Virus (EBV)感染を認める。多くは非腫瘍性 B 細胞への感染だが、EBV 関連 B リンパ増殖性疾患の合併頻度は約 5~8%との報告がある。1) 76 歳女性。左腋窩リンパ節腫大、皮疹、盗汗にて受診。EBV 関連 B-LPD (Stage2B)と診断され、Rituximab × 8 - 化学療法 (CEOP) × 6 で CR となり、4 年 5 ヶ月後も生存している。副作用無し。2) 64 歳、男性。右頸部リンパ節腫大にて生検し non Hodgkin lymphoma の診断で EPOCH-G × 6 投与により CRu となるが AILT 再発、EBV 関連 B-LPD を合併した。Rituximab × 8、ICE × 3 にて PR となるも頸部・腋窩・鼠径部リンパ節腫大を認めた。再度生検を行った結果、AILT + EBV 関連 B-LPD 併発と診断された。DHAP x 1 回の後 PD となり、R-ICE 療法に変更した結果 SD を維持している。3) 65 歳、女性。頸部リンパ節腫大で当院受診、生検で AILT + EBV 関連 B-LPD (Stage 4SA) と診断された。CEOP x 6 回の後 CR となったがその後頸部・腋窩の再発所見を認めた。R x 8 - ICE x 3 回の後 PR となったが、心機能が悪化し地域病院へ療養目的に転院後死亡した。以上日本血液学会学術集会 2008 要旨から。投与情報・副作用についての記載無し。

2 4) Successful treatment with rituximab and DLI for fulminant EBV-LPD developed 14 years after UR-BMT.

「UR-BMT 後 14 年で発症した劇症 EBV-LPD に対するリツキシマブと DLI による成功した治療 (千葉大学他、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 8)

千葉大他、52 歳男性。臍帯血移植 14 年後に EBV-LPD を発症し、リツキシマブと DLI により治療可能であった症例。患者は 1995 年に ALL により臍帯血移植をうけ、1996 年に CyA を中止、その後再発することも GVHD を発症することも無く 13 年間を無事に過ごした。2009 年 9 月、突如発熱と精神錯乱、肝臓・腎臓障害、血小板減少、胸水貯留を訴えた。血中に EBV-DNA が検出され、劇症性 EBV-LPD と診断された。VP16 及び CHOP 治療には僅かな効果を示したのみで、リツキシマブ投与とドナーからの NMC (非接着性単核細胞) 投与が行われた。その結果、EBV 特異的 CTL の活性が上昇し、EBV 感染細胞が排除され、患者の状態は著しく改善し、退院が可能となった。以上日本血液学会学術集会 2010 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

2 5) 「PS-3-130 R-CHOP 療法が著効した B-PLL の 1 例 (大阪赤十字病院、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 4 9)

大阪赤十字病院、慢性リンパ性白血病 (CLL) の亜型である前リンパ性白血病 (PLL) に対し R-CHOP 療法が著効した症例の報告。40 歳、男性。2001 年 7 月、B 型慢性肝炎の経過中に WBC16,800、異型リンパ球を認め、骨髄検査にて PLL と診断されたが、病状が安定していたため、経過観察とした。WBC の増加とともに徐々に脾腫が増大し、2002 年 4 月には血小板減少、2003 年 12 月には貧血が始まったため、2004 年 2 月加療目的に入院となった。HBV のウイルス量が多く、また腫瘍量も非常に多く腫瘍崩壊症候群を来す事も多いため、ラミ

プジンを開始後、まず CHO(P) (減量)を開始した。これにより、WBC が 35,540 から 15, 870 まで減少し、次に R-CHOP を施行した。軽度の腫瘍崩壊症候群を来したが、WBC 4,650 と正常化し、脾腫も縮小した。さらに R-CHOP 2 コース目の Rituximab 後には脾腫は触診上消失した。現在も通院加療中。以上日本血液学会学術集会 2004 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

26) 「献腎移植後 9 年目に発症した PTLD の 1 例 (岡崎市民病院、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 50)

岡崎市民病院、55 歳女性。1998/10/29 献腎移植を施行し、透析依存期間中、急性拒絶反応に対しステロイドパルス療法を受けた。その後は大きな event 無く FK 5mg、Pred 7mg にて CCr 20mL/min 前後を推移していた。2007/11/28、発熱にて受診。体温 39.9 度、右後頸リンパ節の腫大あり。CT に肝脾腫を確認。EBVCA IgM 1.1、EBVCA IgG 9.6、EB EBNA 20 倍未満、EBV DNA 3.6×10^3 copy、可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) 抗体 60,200U/mL。骨髓生検により diffuse large B-cell lymphoma anaplastic variant を認めた。以上より脾臓原発 EBV 関連 PTLD と診断し、免疫抑制剤の減量、GCV、免疫グロブリン投与などを行うも、徐々に呼吸状態が悪化し、12/7 人工呼吸器管理となった。12/10 リツキシマブ(RXM)を投与。その後 MRSA 肺炎を併発したが、全身管理により全身状態は改善し 12/1 抜管。RXM をその後 4 回投与し、解熱、右後頸リンパ節の縮小化及び sIL-2R 抗体の低下を認めた。3/18 右鎖骨上窩リンパ節の腫大が出現。RXM をその後 4 回投与したが増大傾向を示したため生検を施行し、polymorphic PTLD と診断された。その後発熱、sIL-2R 抗体の上昇を認め、7/28 より CHOP 療法を開始した。3 コース施行後 sIL-2R 抗体は 980U/mL まで低下しており、現在も CHOP 継続中である。以上日本臨床腎移植学会 2008 要旨から。用量・副作用についての記載無し。

27) 「Weekly Rituximab が著効したステロイド抵抗性 AIHA 合併慢性リンパ増殖性疾患の 1 例 (新潟大学、症例報告、学会発表)」(企業見解参考文献 51)

新潟大他、CLL 類似の慢性リンパ増殖性疾患に合併したステロイド抵抗性 AIHA に対して、Rituximab 単剤で治療し著効した症例。77 歳男性、2004 年 6 月異型リンパ球増多(胞体塩基性強、核は幼若で核小体鮮明)を指摘。FCM では CD19+、20+、5+、11b+、23+、25 dim+、38+、FMC7+、HLA-DR+。CLL 類似疾患と診断、経過観察とされた。2010 年 7 月、Hb 6.9 g/dL の貧血が出現。LDH 281 IU/L、T-bil 3.6 mg/dL、I-bil 3.2 mg/dL、直接 Coombs 陽性。続発性 AIHA と考えられた。貧血の進行によるうっ血性心不全(CHF) のため、9 月 18 日入院。骨髓生検の病理組織ではやや胞体の広い小-中型リンパ球の増殖を認め、免疫組織化学では CD20+、CD3-、CD5+、CD10-、BCL1-、MIB1 20-30%、異型や比較的大型の細胞が目立ち、SLL/CLL focal transformation と考えられた。FISH 解析では 13q14 欠失、IGH/CCND1 転

座とも認めなかった。CHFは利尿薬で速やかに軽快。AIHAに対してプレドニゾン(PSL) 1 mg/kgで治療開始し 2mg/kgまで増量したが、貧血は改善せず輸血依存が続いた。原疾患に対する化学療法の適応と考えられたが、BK virusによる出血性膀胱炎を発症したため、まずRituximab単剤で治療を開始し Weeklyに4回投与したところ、溶血所見、貧血ともに回復した。末梢血FCMでは腫瘍細胞の著明な減少を認めた。退院し外来で経過観察中だが、貧血の進行は認めていない。以上日本リンパ網内系学会 2011 要旨から。容量・副作用についての記載無し。

(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>

以下により、免疫抑制剤の減量療法が無効のEBウイルス関連PTLDを効能効果とすることは妥当であると考えられる。

- 1) PTLDの多くはEBウイルスの感染に起因しており、増殖する細胞は約90%がB細胞性である。
- 2) 海外における前方視的臨床試験成績や後方視的調査で有効性が確認されている。
- 3) NCCNのガイドラインで推奨されている。

但し、固形臓器移植後のPTLDにも有効性が認められており、欧州のガイドラインには固形臓器移植後のPTLDにもリツキシマブの使用は推奨されている。疾病及び治療法自体に同種造血細胞移植後と固形臓器移植後に基本的な違いは無いと考えられるため、要望書では造血細胞移植後に限定されているが、必ずしも造血細胞移植後のみに限定する必要はないと考えられる。なお、NCCNのガイドラインは、造血細胞移植後PTLDと固形臓器移植後PTLDの双方に対するガイドラインと考えられる(両者の区別は記載されていない)。

<要望用法・用量について>

これまでに報告されている文献では、1回375mg/m²を1週間間隔で4回投与する方法を採用しているものが多く、有効かつ安全に投与されているため、要望内容は妥当であると考えられる。但し、1クール(1サイクル)の投与回数は4回までとすべきではないかと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)は、主として臓器移植後の免疫抑制に起因して発生するリンパ球あるいは形質細胞の増殖性疾患の総称であり、WHOの病理組織学的分類によると、①Early lesions(EL、早期病変)、②Polymorphic PTL、③Monomorphic PTL、④Classical Hodgkin lymphoma

type PTL D (cHL-PTLD) の 4 種類に大別されている。

リツキシマブの臨床的使用は、以下の通り位置付けられると考えられる。

- ① **Early lesions** で免疫抑制剤の減量療法で有効性が認められない場合
EB ウイルスが陽性の早期病変の場合、抗 EB ウイルス剤の投与と免疫抑制剤の減量療法が第一選択であり、これにより約 70%の PTL D は軽快する。
しかし、免疫抑制剤の減量療法で有効性が認められない症例、あるいは免疫抑制剤の減量により GVHD が発症あるいは増悪する症例に対しては、抗ウイルス剤の投与とともにリツキシマブ単剤による治療が推奨される。
- ② **Polymorphic PTL D** で病変が限局性の場合
手術除去と放射線照射療法が主体であるが、リツキシマブ単剤による治療も考慮される。
- ③ **Polymorphic PTL D** で病巣が全身に及ぶ場合
免疫抑制剤の減量療法（可能な場合）、抗 EB ウイルス剤の投与とともにリツキシマブ併用化学療法が推奨される。
- ④ **Monomorphic PTL D**
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）あるいは Burkitt リンパ腫のように非ホジキンリンパ腫の場合には、リツキシマブ併用化学療法が推奨され、そうでない場合はリツキシマブ単剤療法も考慮される。
- ⑤ 古典的ホジキンリンパ腫型 PTL D の場合
通常のホジキンリンパ腫の治療法に準じ、リツキシマブ併用化学療法が推奨される。

PTLD が CD20 陽性 B 細胞の増殖であって、その治療に対するリツキシマブ使用の位置づけが、以上の通りであるならば、臨床的位置付けに関しても、要望内容は妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 化学療法剤との併用でリツキシマブを評価する場合、併用する化学療法の有効性と安全性も評価に影響するため無作為化比較試験によらないと評価は困難であるが、本疾患に限っては、症例数の確保が困難なためか、世界的にみても過去に無作為化比較試験は行われていないのが実情である。

従って、リツキシマブ単剤療法により有効性と安全性を評価せざるをえないと考えられる。具体的には、NCCN 等のガイドラインでリツキシマブ単剤療法が推奨されている以下の組織型（かつ低リスクの症例）を対象とした寛解率の確認と有害事象の程度及び頻度を確認する試験が想定される。

- ① 免疫抑制剤減量療法が奏効しない **Early lesions** 症例
- ② **Polymorphic PTL D**
- ③ **Monomorphic PTL D**（既承認の病理組織型は除く）

しかし、PTLD の国内における発症数は、造血細胞移植後年間 35 例程度、固形臓器移植後の PTL D を含めても年間 70 例程度と推定される（年開発症数の推定は、「5.備考<その他>」参照）。更に、疾病の性質から、移植実施前に発症を予想することは不可能であり、従って、どの医療機関でいつ発生するかを予測することは困難である。加えて、本症の発症は急性であり、また致死性が極めて高いために、治療にも高度の緊急性が要求される。それ故、造血細胞移植や固形臓器移植を実施しているほぼ全ての医療機関を対象とした治験となることが予想され、そのした治験を実施することは事実上不可能である。

WHO 分類によると EB ウイルス陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）は、EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患のサブタイプと考えられる（企業見解参考文献 5 2）。DLBCL は既承認の適応症であるため、EBV の感染に起因した（すなわち EBV 陽性が確認される）DLBCL を対象として特別使用成績調査を実施、リツキシマブ及びそれを含む治療法の成績を評価する方法も考えられる。但し、調査に要する期間は相当長期に及ぶと考えられ、加えて、DLBCL に対しては化学療法との併用療法が主体であるため、リツキシマブそのものの有用性を評価したことにはならない。

以上からすると、要望書で出されている通り、論文や学会で発表されている治療成績に基づく承認申請に頼らざるを得ないと考えられる。

なお、医療機関の協力が得られるならば、これまで PTDL に対してリツキシマブが使用された全症例（有効症例のみならず無効症例も含めた全症例）について遡及調査を行い、その成績を評価する方法が考えられるが、医療機関の同意と協力が必要となる。

5. 備考

<その他>

1) 同種造血細胞移植後のリンパ増殖性疾患患者数の推定

同種造血細胞移植後のリンパ増殖性疾患の発症率に関する本邦の調査結果は見当たらない。しかし、海外の体系的調査結果をみると、その発症率は約 1% と推定される（企業見解参考文献 5 3）（要望書参考文献 1）。

本邦において最近 5 年間（2005 年～2009 年）に実施された同種造血細胞移植の数は、「日本造血細胞移植学会平成 22 年度全国調査報告書」（企業見解参考文献 5 4）（要望書参考文献 7 1, 7 2）によると下表の通りであり、年間 2～4%の率で増加している。この 5 年間の実数から 2012 年の同種造血細胞移植数を外挿推定すると約 3,300 件となる。

移植内容	調査報告に記載された実数					外挿推定 2012年
	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	
全造血細胞移植	3934	4190	4209	4306	4438	
自家移植	1364	1576	1554	1481	1506	
同種造血細胞移植	2570	2614	2655	2825	2932	3300

以上より、同種造血細胞移植後のリンパ増殖性疾患患者数は、年間 35 人前後と推定される。なお、この数値は成人のみではなく全年齢が対象となっており、16 歳以上に限定すれば、更に症例数は少なくなる。

2) 固形臓器移植後のリンパ増殖性疾患患者数の推定

日本移植学会編「臓器移植ファクトブック 2010」によると心臓、肝臓、腎臓、膵臓、肺臓それぞれの、年間移植実施数は、約 5 例、約 500 例、約 1,300 例、約 2 例、約 20 例であり、年間の臓器移植数に大きな変動（増加、減少）は見られない^{企業見解参考文献 5 5}）。

腎臓移植後の EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患の発症率は約 1%、また、肝臓移植後の発症率は約 3%と報告されている^{企業見解参考文献 5 6、5 7}）。その他の臓器移植では幾分高い発生率が報告されてはいるものの、移植の絶対数が非常に少ない。

従って、「固形臓器移植後の CD20 陽性 EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患」の年開発症数は 40 例に満たないと推定される。

以上により、本邦における移植後リンパ増殖性疾患の年間発症数は 70 例前後と推定される。

6. 参考文献一覧

(本企業見解中の引用文献)

1) WHO 血液腫瘍分類 p539~p548 移植後リンパ増殖性疾患 医薬ジャーナル社.

2) Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. Blood 2011; 117: 4726-4735.

3) Ocheni S, Kroeger N, Zabelina T, et al. EBV reactivation and post-transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. Bone Marrow Transplant 2008; 42: 181-186 (要望書参考文献 6 9) .

4) Parker A, Bowles K, J. Andrew Bradley JA, 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 (要望書参考文献 2 0) .

5) Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Haematol* 2002; 118: 728-740 (要望書参考文献 6 3) .

6) Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, 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: 3053-3057 (要望書参考文献 8) .

7) González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92: 1489-1494 (要望書参考文献 1 4) .

8) Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005; 5: 2901-2906 (要望書参考文献 1 3) .

9) Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, 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-3952S (要望書参考文献 1 6) .

1 0) van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, 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: 4364-4369 (要望書参考文献 2 5) .

1 1) Milpied N, Vasseur B, Parquet 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: 113-116 (要望書参考文献 1 2) .

1 2) Evens AM, David KA, Helenowski I, 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: 1038-1046 (要望書参考文献 1 0) .

1 3) Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-576 (要望書参考文献 9) .

1 4) Coppoletta S, Tedone E, Galono B, et al. Rituximab Treatment for Epstein-Barr Virus DNAemia after Alternative-Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 901-907 (要

望書参考文献 2 8) .

1 5) Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2006; 108: 2874-2880 (要望書参考文献 2 9) .

1 6) Greer JP, Foerster J, Rodgers JM et al. *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th 2009: 1064, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

1 7) Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe post-transplant B-lymphocyte disorder: prognostic factors and long-term outcome. *Blood* 1998; 92: 3137-3147.

1 8) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, history and mechanism of action. *Am J Transpl* 2006; 6: 859-866.

1 9) Swinnen W, Mullen GM, Carr TJ, et al. Aggressive treatment for post cardiac lymphoproliferation. *Blood* 1995; 86: 3333-3340.

2 0) Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Chemotherapy for PTLD: The Israel Penn International Transplant Tumor Registry Experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 956-957.

2 1) Gross TG, Bucuvalas J, Park J, et al. Low dose chemotherapy for the treatment of refractory post-transplant lymphoproliferative disease in children. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6481-6488.

2 2) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版. 南江堂, 2009: 262.

2 3) Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - National Cancer Institute (NCI) 編 . [NCI PDQ] <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page2>.

2 4) Kuehnle I, Huls MH, Liu Z, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-1505 (要望書参考文献 4 7) .

2 6) Abe T, Ichimaru N, Kokado Y, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following renal transplantation : A single-center experience over 40 years. *International Journal of Urology* 2010; 17: 48-54.

2 7) Hirokawa M, Kawabata Y, Fujishima N, et al. Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Int J Hematol* 2007; 86: 291-292 (要望書参考文献 3 2) .

2 8) Kunitomi A, Arima N, Ishikawa T. Epstein-Barr virus-associated

post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab. *Haematologica* 2007; 92: e49-52 (要望書参考文献 3 3) .

2 9) Shoji N, Ohyashiki JH, Suzuki A, 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: 408-412 (要望書参考文献 3 4) .

3 0) 田近賢二、玉井勇人、水木太郎他. 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: 138-142 (要望書参考文献 3 5) .

3 1) Hori T, Oike F, Hata K, et al. Hashimoto's encephalopathy after interferon therapy for hepatitis C virus in adult liver transplant recipient accompanied by post-transplant lymphoproliferative disorder related to Epstein-Barr virus infection. *Transplant Infectious Disease* 2010; 12: 347-352.

3 2) Miyagi S, Sekiguchi S, Kawagishi N, et al. Rituximab therapy and reduction of immunosuppression to rescue graft function after renal posttransplantation lymphoproliferative disorder found by macrohematuria in a pancreas and kidney transplant recipient: a case report. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 3299-3301.

3 3) Takahashi S, Watanabe D, Miura K, et al. *European Journal of Dermatology* 2007; 17: 242-244.

3 4) 工藤、園田、杉元他. 生体腎移植後 11 年目に出現した下腿皮膚非ホジキンリンパ腫. *臨床血液* 2009; 50: 107-109.

3 5) 黒田、櫻井、山田他. 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: 507-511.

3 6) 松原、薬師神、野村他. 腎移植後発症した EB ウイルス関連 posttransplant lymphoproliferative disease. *臨床血液* 2002; 43: 949-953.

3 7) 青山、福瀬、Chen 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: 870-874.

3 8) 川上、伊藤、渡邊他. Rituximab 投与に続く R-CHOP 療法が奏効した MTX 関連リンパ増殖性疾患. *臨床血液* 2005; 46: 517-521.

3 9) 相本、山根、井上他. 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: 1775-1780.

4 0) 谷岡、森、中西他. 末梢血中の Epstein-Barr virus (EBV)-DNA 増加を伴った加齢性 EBV 関連 B 細胞増殖異常症. *臨床血液* 2007; 48: 1492-1497.

追加文献番号 16. 岡本、堀見、西村他. 当院における血液型不適合腎移植の検討. 日本臨床腎移植学会 2008 演題番号：一般 190 (日本血液学会学術集会 2008) .

4 1) 福島、前田、土居他. 同種造血細胞移植における ATG(サイモグロブリン)投与後の EB ウイルス再活性化・LPD の発症の検討. 臨床血液 2011; 52: 1106 演題番号：OS-3-18 (日本血液学会学術集会 2011) .

4 2) 又野. 骨髓低形成を呈し、腫瘍性 B 細胞増殖が認められた 1 例. 臨床血液 2011; 52: 1365 演題番号：SH-25 (日本血液学会学術集会 2011) .

4 3) 岡田、上條、神應他. 移植後リンパ増殖性疾患による腫瘍関連乳酸アシドーシスに対し、CHD が有効であった一例. 日本アフエレンシス学会雑誌 2009; 28: Sup 173 演題番号：0-058 (日本アフエレンシス学会学術大会 2009) .

4 4) 若林、大橋、角野他. 非血縁者間骨髓移植後の 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) .

4 5) Kotani T, Ohata K, Kondo Y, et al. EB-LPD that developed with hemophagocytic syndrome showed a good response to rituximab. 臨床血液 2011; 52: 1369 演題番号：SH-39 (日本血液学会学術集会 2011) .

4 6) Odawara J, Sugio Y, Aoki K, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis following UCBT and rituximab therapy for PTLD. 臨床血液 2009; 50: 1109 演題番号：PS-1-243 (日本血液学会学術集会 2009)

4 7) 朝井、竹内、公平他. EB ウイルス関連 B リンパ増殖性疾患を合併した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 3 例に対する Rituximab 併用化学療法. 臨床血液 2008; 49: 970 演題番号：PS-1-102 (日本血液学会学術集会 2008)

4 8) Tsukamoto S, Kawaguchi T, Takeuchi M, et al. Successful treatment with rituximab and DLI for fulminant EBV-LPD developed 14 years after UR-BMT. 臨床血液 2010; 51: 1195 演題番号：PS-2-81 (日本血液学会学術集会 2010) .

4 9) 渡邊、蝶名林、諫田他. PS-3-130 R-CHOP 療法が著効した B-PLL の 1 例. 臨床血液 2004; 45: 967 (学会発表) 演題番号：PS-3-130 (日本血液学会学術集会 2004) .

5 0) 馬嶋、山田、由比浜他. 献腎移植後 9 年目に発症した PTLD の 1 例. 日本臨床腎移植学会 2008 要旨集 133 演題番号：一般 167 (日本臨床腎移植学会 2008) .

5 1) 北嶋、小堺、東村他. Weekly Rituximab が著効したステロイド抵抗性 AIHA 合併慢性リンパ増殖性疾患の 1 例. 日本リンパ網内系学会会誌 2011; 51: 97 演題番号：P4-5 (日本リンパ網内系学会 2011) .

5 2) Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117: 5019-5032.

5 3) Curtis RE, Travis LB, Philip A. Rowlings PA, et al. Risk of Lymphoproliferative Disorders After Bone Marrow Transplantation: A Multi-Institutional Study. *Blood* 1999; 94: 2208-2216 (要望書参考文献 1) .

5 4) 平成 22 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会. http://www.jshct.com/report_2010/ (要望書参考文献 7 1 , 7 2) .

5 5) 日本移植学会編、臓器移植ファクトブック 2010 (PDF 版) . http://www.asas.or.jp/jst/report_top.html.

5 6) Robson R, Ceckab JM, Opelzc G, et al. Prospective Registry-Based Observational Cohort Study of the Long-Term Risk of Malignancies in Renal Transplant Patients Treated with Mycophenolate Mofetil. *Am J Transpl* 2005; 5: 2954-2960.

5 7) Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Liver Transplantation. A 20-Year Experience. *Ann Surg* 2002; 236: 429-243.