

(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-266
	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。)	CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	未治療及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対する、化学療法との併用において、第 1 サイクルでは化学療法開始の前日 (day 0) に 375 mg/m ² (体表面積)、第 2 サイクル以降は化学療法の初日 (day1) に 500 mg/m ² (体表面積) を投与する。リツキシマブと化学療法との併用療法を合計 6 サイクル行う。
	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)
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)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 慢性リンパ性白血病に対する、リツキシマブと化学療法の併用療法は欧米で承認されており、ガイドラインにも掲載されていることから、本邦においても慢性リンパ性白血病に対する医療上の必要性はあると考える。	

欧米での慢性リンパ性白血病に対する承認用法・用量は、化学療法との併用により、第1サイクルに375mg/m²/回を投与し、第2サイクル以降500mg/m²/回を投与する内容となっており、現在日本国内でB細胞性非ホジキンリンパ腫に対して承認されている1回あたりの用量(375mg/m²/回)より高用量となることから、500mg/m²/回投与に関する安全性の検証が必要であると考ええる。

日本国内においては、本剤の慢性リンパ性白血病に対する体系的な臨床試験は実施されていないが、リツキシマブを慢性リンパ性白血病に対して使用したという報告は確認されている。

慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブの開発について検討する場合、海外で承認されている効能・効果及び用法・用量が日本人患者に外挿可能であることを検証する方針が考えられる。

初めに、臨床第I相試験に準じて、海外で承認された用法・用量(375mg/m²/回、500mg/m²/回)での忍容性検証が必要と考えられるが、慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブの単剤治療は効果が不十分であることが報告されており、欧米ではリツキシマブ単剤の使用は推奨されていないことから、日本国内において、リツキシマブ単剤500mg/m²/回の投与に関する安全性について検証する臨床試験を実施することは、効果不十分な治療を被験者に実施することとなり倫理上好ましくなく実施困難であると考ええる。

一方、欧米の承認内容は、リツキシマブと化学療法との併用療法であり、米国血液学会の2009年Education Program Book(開発要望 文献9)、及び欧州臨床腫瘍学会(ESMO)(企業見解 文献番号5)のガイドラインでは、身体機能が十分保持されているCLL症例に対して、本剤とフルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法(FCR療法)が推奨されていることから、本邦においても本剤とフルダラビン及びシクロホスファミドの併用による臨床試験が想定される。

しかし、欧米に比べて、日本の慢性リンパ性白血病患者数は極めて少なく(数百人程度)、FCR療法の対象となる患者要件を考慮した場合、臨床試験を成立させるための症例数の確保が困難であり、FCR療法の有効性及び安全性を検証する臨床試験及び海外臨床試験データを外挿ならしめる臨床試験の実施は困難であると考ええる。

症例数の確保が困難であるとする理由として、以下の4つの理由が考えられる。

- (1) CLLは高齢者における発症が多く、CLL Global Research Foundationによる情報では、CLL症例の半数以上が70歳を過ぎてから初めてCLLと診断され、CLL症例の平均年齢は75歳とされている(企業見解 文献番号5及び文献番号6)。症例が高齢であるのに加え、CLLは進行が穏やかであることから、臨床症状が現れていない間は積極的な治療が行われないことも多く、無治療での経過観察が選択されていると推測される。尚、欧

米のガイドライン（開発要望 文献 7 及び文献 9、企業見解 文献番号 5 及び文献番号 2）でも、臨床病期が初期ステージ（Rai 0、Binet A）にある CLL に対する化学療法は延命への寄与が認められないことから、無治療観察が推奨されており、臨床病期が進んだ症例や遺伝子異常などの予後不良因子を有する症例が治療の対象とされている。本邦における報告でも、1 施設のみを集計ではあるが、臨床病期が初期ステージ（Binet A）の症例は全体の 60%（16/26 例）を占めている（企業見解 文献番号 7）。FCR 療法の主な治療対象患者は初回治療例であり、無治療での経過観察が行われる患者もいることから、さらに対象症例が限定される（開発要望書 文献 1、文献 2、文献 5 及び文献 6、企業見解 文献番号 8）。

- (2) FCR 療法は、特定の予後不良因子（染色体異常、p53 遺伝子変異関連、del(17p)）を有する症例に対する治療においてもガイドラインで推奨されているが（開発要望書 文献 1、文献 5、文献 6 及び文献 7）、当該症例に対しては効果が不十分であることが確認され臨床医の中でコンセンサスとなりつつあることから（企業見解 文献番号 9 及び文献番号 10）、当該症例を臨床試験に組み入れることは困難であると考えられる。このような患者では他の治療法（alemtuzumab（抗 CD52 抗体）と大量ステロイドの併用）が推奨されている（企業見解 文献番号 9）。本邦においても 46% の患者に遺伝子異常を伴っていることが報告されていることから（企業見解 文献番号 7）、さらに対象患者が限定される。
- (3) 海外における前治療のない CLL 例を対象とした、本剤とフルダラビン、シクロホスファミドの併用療法（FCR）と、フルダラビンとシクロホスファミドの併用療法（FC）を比較した臨床試験（開発要望書 文献 3）においては、肝、腎、骨髄などの主要臓器機能が十分保持された例を被験対象とし、比較的若い症例（被年者年齢中央値：FC 群 61 歳、FCR 群 61 歳）が集積されている。また、CLL の再発例を対象とした FCR と FC の比較試験（開発要望書 文献 4）（被年者年齢中央値：FC 群 62 歳、FCR 群 63 歳）においても同様である。尚、臓器機能が懸念される場合においては、日本で未承認のクロラムブシルが第一選択とされている（開発要望書 文献 7、企業見解 文献番号 5）。上述のとおり、CLL は高齢者における発症が多く、CLL Global Research Foundation による情報では、CLL 症例の半数以上が 70 歳を過ぎてから初めて CLL と診断され、CLL 症例の平均年齢は 75 歳とされている（企業見解 文献番号 5）。海外試験と同様に肝、腎、骨髄などの主要臓器機能が十分保持された比較的若い症例をリクルートすることを考慮した場合、症例獲得は困難を極めると考えられる。
- (4) 現在国内において、慢性リンパ性白血病を対象とした開発を進めている薬剤が 3 品目確認されている（アレムツズマブ、オフアツムマブ、ベンダムスチン）。また、第 2 回未承認薬・適応外薬の開発要望が提出されている薬剤が 2 品目（ベンダムスチン、オフアツムマブ）確認されている。アレ

	<p>ムツズマブについては、平成 21 年に未承認薬開発支援事業の対象になり臨床試験が進められていたと考えるが、確認できる臨床試験情報では目標症例数 6 例の試験が中止されている状況がある。また、臨床開発が進行中のものは確認できないが、第 2 回未承認薬・適応外薬の開発要望が提出されている 2 つの薬剤（ベンダムスチン、オフアツムマブ）が臨床試験を実施する場合には、限られた日本国内の患者を分け合うことになる（企業見解 文献番号 11）。</p> <p>以上より、企業主導の臨床試験を実施した上での開発は、計画していない。</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（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>日本リンパ網内系学会並びに日本血液学会より提出された未承認薬・適応外薬要望書のとおり、慢性リンパ性白血病は成熟 B リンパ球の悪性腫瘍であり死に至る疾患であることから「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当し、また溶血性貧血や免疫グロブリン値の低下等の免疫学的異常が発現した場合には、出血や感染症のリスクが高まるため「ウ その他日常に生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</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>日本リンパ網内系学会並びに日本血液学会より提出された未承認薬・適応外薬要望書のとおり、慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブと化学療法との併用療法は「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」と考える。</p> <p>また、日本国内では、欧米において慢性リンパ球性白血病に対して使用されている抗体製剤が承認されていないこと、また、欧米の</p>

	ガイドラインにおいて標準的治療法と位置づけられていることから、「ア 既存の療法が国内にない」及び「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る」に該当すると考える。
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 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	開発要望書のとおり。		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>	
	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 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)</p>	<input 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			
	追加・変更なし。			
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （又は効能・効果 に関連のある 記載箇所）		
		用法・用量 （又は用法・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 （又は効能・効果 に関連のある 記載箇所）		
		用法・用量 （又は用法・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 （又は効能・効果 に関連のある 記載箇所）		
		用法・用量 （又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用 量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

<海外における臨床試験等>

日本リンパ網内系学会並びに日本血液学会より提出された未承認薬・適応外薬の要望内容について、抗悪性腫瘍剤分野用補足資料に則り、指定された事項を抜粋するとともに補足する。

1) 未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者に対するフルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ (FCR) 療法について (ML17102 試験、CLL8 試験) (開発要望書 文献番号 3)

① 試験の目的：優越性検証

未治療の CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者 (817 例) を対象に、FC (フルダラビン及びシクロホスファミド) 療法と FCR (フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ) 療法を比較し、FCR 療法が PFS を改善することを検証する。

② 主要評価項目：無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

ランダム化された日から、増悪又はあらゆる原因による死亡までの期間。

③ 試験フェーズ：臨床第Ⅲ相試験

④ 治療法：FCR 療法 (フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ)

第 1 サイクル

リツキシマブ (375mg/m², day0)、フルダラビン (25mg/m², first 3 days)、シクロホスファミド (250mg/m², first 3 days)

第 2 サイクル～第 6 サイクル

リツキシマブ (500mg/m², day1)、フルダラビン (25mg/m², first 3 days)、シクロホスファミド (250mg/m², first 3 days)

4 週間 (28 日) 毎に計 6 サイクルを繰り返す。

FC 療法は上記フルダラビンとシクロホスファミドの投与方法に同じ。

⑤ 主要評価項目の結果：

- ・ランダム化から 3 年後の成績。
- ・FC 療法群 (409 例) と比較して FCR 療法群 (408 例) で PFS が有意に延長された。
- ・PFS 中央値：FCR 群 51.8 カ月 (95%信頼区間[CI] 46.2-57.6) vs. FC 群 32.8 カ月 (95%CI 29.6-36.0)、 $P<0.0001$ 。
- ・3 年時 PFS 率

	FC 療法	FCR 療法	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
全例(817 例)	45%	65%	0.56(0.46-0.69)	<0.0001
Binet A(40 例)	42%	62%	0.42(0.16-1.14)	0.08
Binet B(522 例)	45%	69%	0.50(0.39-0.65)	<0.0001
Binet C(252 例)	45%	57%	0.73(0.51-1.04)	0.08
65 歳未満(572 例)	46%	64%	0.57(0.45-0.73)	<0.0001
65 歳以上(245 例)	43%	68%	0.55(0.38-0.79)	0.001
Del(17p)(51 例)	0%	18%	0.47(0.24-0.90)	0.019
Del(11q)(142 例)	32%	64%	0.34(0.24-0.61)	<0.0001
Trisomy12(61 例)	48%	83%	0.32(0.13-0.80)	0.01

Del(13q)(224 例)	52%	76%	0.43(0.28-0.68)	0.0002
階層モデルによる異常なし(138 例)	48%	58%	0.78(0.48-1.30)	0.3
IGHV 変異(229 例)	55%	80%	0.43(0.27-0.69)	0.0002
IGHV 未変異(390 例)	35%	55%	0.62(0.48-0.81)	0.0003

⑥ 副次的評価項目の結果

- 全生存期間 (overall survival, OS) と生物学的サブグループ毎の生存期間
 - 治療後の死亡例はFC療法で多かった(86/409例[21%] vs. 65/408例[16%])。死亡原因の多くはCLLの増悪によるものであり (FC療法 48/86[56%] vs. FCR療法 33/65[51%])、その他の原因は二次腫瘍 (FC療法 13/86[15%] vs. FCR療法 5/65[8%])、及び心筋梗塞等のCLLとは関連がない原因であった (FC療法 15/86[17%] vs. FCR療法 17/65[26%])。
 - 25%の症例が死亡するまでの期間：FCR群 62.5 ヶ月 vs. FC群 46.8 ヶ月 (95%CI 29.6-36.0)、 $P=0.012$ 。
 - 3年時 OS 率

	FC療法	FCR療法	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
全例(817 例)	83%	87%	0.67(0.48-0.92)	0.012
Binet A(40 例)	84%	94%	0.19(0.02-1.61)	0.091
Binet B(522 例)	81%	90%	0.45(0.30-0.69)	0.0002
Binet C(252 例)	85%	81%	1.48(0.84-2.62)	0.168
65歳未満(572 例)	85%	87%	0.68(0.46-1.02)	0.059
65歳以上(245 例)	78%	88%	0.63(0.37-1.10)	0.103
Del(17p)(51 例)	37%	38%	0.66(0.32-1.36)	0.25
Del(11q)(142 例)	83%	94%	0.42(0.18-0.97)	0.036
Trisomy12(61 例)	86%	96%	0.23(0.03-1.94)	0.142
Del(13q)(224 例)	89%	95%	0.30(0.13-0.71)	0.004
階層モデルによる異常なし(138 例)	87%	83%	1.56(0.67-3.64)	0.303
IGHV 変異(229 例)	89%	91%	0.70(0.33-1.49)	0.354
IGHV 未変異(390 例)	79%	86%	0.62(0.41-0.94)	0.023

- 無イベント生存期間 (event-free survival)、奏効期間 (duration of remission)、新たなCLL治療開始又は死亡までの期間 (time to new treatment for chronic lymphocytic leukemia or death) についても、FCR療法の有用性が確認されている。
- 奏効率 (NCI-WG 基準 1996 年版)

	CR	FC療法	FCR療法	P値
全例(817 例)		88/409(22%)	180/408(44%)	<0.0001

	ORR	328/409(80%)	369/408(90%)	<0.0001
Binet A(40 例)	CR	6/22(27%)	13/18(72%)	0.010
	ORR	15/22(68%)	18/18(100%)	0.11
Binet B(522 例)	CR	66/259(25%)	124/263(47%)	<0.0001
	ORR	220/259(85%)	245/263(93%)	0.003
Binet C(252 例)	CR	16/126(13%)	43/126(34%)	<0.0001
	ORR	92/126(73%)	106/126(84%)	0.04
細胞遺伝学的検査が 利用可能な評価可能 例(623 例)	CR	59/307(19%)	138/316(44%)	<0.0001
	ORR	243/307(79%)	290/316(92%)	<0.0001
年齢 65 歳未満 (572 例)	CR	59/290(20%)	126/282(45%)	<0.0001
	ORR	229/290(79%)	252/282(89%)	0.001
年齢 65 歳以上 (245 例)	CR	29/119(24%)	54/126(43%)	0.003
	ORR	99/119(83%)	117/126(93%)	0.028
Del(17p)(51 例)	CR	0/29	1/22(5%)	0.43
	ORR	10/29(34%)	15/22(68%)	0.025
Del(11q)(142 例)	CR	9/62(15%)	41/80(51%)	<0.0001
	ORR	54/62(87%)	74/80(93%)	0.40
Trisomy 12(61 例)	CR	7/37(19%)	17/24(71%)	0.0001
	ORR	31/37(84%)	24/24(100%)	0.07
Del(13q)(224 例)	CR	27/119(23%)	50/105(48%)	0.0001
	ORR	95/119(80%)	101/105(96%)	0.0002
階層モデルによる 異常なし(138 例)	CR	16/58(28%)	28/80(35%)	0.5
	ORR	53/58(91%)	71/80(89%)	0.78
IGHV 変異(229 例)	CR	24/116(21%)	56/113(50%)	<0.0001
	ORR	98/116(84%)	105/113(93%)	0.06
IGHV 未変異(390 例)	CR	36/194(19%)	79/196(40%)	<0.0001
	ORR	148/194(76%)	179/196(91%)	<0.0001

CR, 完全奏効; ORR, 全奏効率.

・ 治療内容

FCR 療法でより多くの治療サイクルが実施された。これは、奏効が得られた症例が多かったことによる。また、FCR 療法のより多くの症例で、投薬量の減量が行われたが、これは、好中球減少症又は白血球減少症等の治療に関連する血液毒性による (FCR 療法 62%[117/189] vs. FC 療法 64%[69/108])。

	FC 療法	FCR 療法	P 値
治療サイクル	4.8 サイクル (範囲 0-6)	5.2 サイクル (範囲 0-6)	0.006
6 サイクル以前に 治療を中止した症例	136 例 (34%)	106 例 (26%)	

フルダラビン投与量(中央値)	778.2mg	774.0mg	0.6
シクロホスファミド投与量(中央値)	7735mg	7650mg	0.8
10%を超える薬剤の減量が必要だった症例	108例/396例 (27%)	189例/404例 (47%)	<0.0001
第1-3サイクル	74例/396例 (19%)	133例/404例 (33%)	<0.0001
第4-6サイクル	79例/396例 (20%)	137例/404例 (34%)	<0.0001

・ PFS 及び OS に関わる予後因子（多変量解析）

	PFS		OS	
	ハザード比 (95%CI)	P値	ハザード比 (95 CI)	P値
FCR 療法	0.48 (0.37-0.61)	<0.0001	0.61(0.41-0.91)	0.017
血清β2M ≥3.5mg/L	1.40 (1.09-1.81)	0.009	1.82(1.19-2.79)	0.006
ECOG PS ≥1	-	-	1.85(1.23-2.78)	0.003
血清チミジンキナーゼ ≥10U/L	-	-	1.87(1.02-3.41)	0.042
Del(17p)	7.49 (4.83-11.61)	<0.0001	9.32(5.24-16.56)	<0.0001
IGHV 未変異	1.51 (1.11-2.05)	0.008		
WBC ≥50×10 ⁹ /	1.41(1.08-1.86)	0.013		

β2M, β2 マイクログロブリン; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group, performance status; WBC, 白血球.

⑦ 死亡に至った有害事象

- ・ FC 群の 10 例 (3%) 及び FCR 群の 8 例 (2%) の死亡が治療に関連していた。FC 群の 6 例及び FCR 群の 5 例が感染症 (敗血症 6 例、肺炎 3 例、B 型肝炎 1 例、クリプトスポリジウム胃腸炎 1 例) により死亡した。7 例 (FC 群 3 例、FCR 群 4 例) の死亡は、第 3 サイクルより前であった (致死的な敗血症 6 例、突発性の心臓死 1 例)。
- ・ 治療後の死亡は、FCR 群 (16%) と比較して FC 群 (21%) でより多く認められた。死亡例の多くは、CLL の増悪によるものであり (FC 群 56%、FCR 群 51%)、その他の原因として二次腫瘍 (FC 群 15%、FCR 群 8%)、心筋梗塞等の CLL とは関連ない死亡 (FC 群 17%、FCR 群 26%) であった。

⑧ Grade 3 以上の有害事象 (CTC version2)

- ・ 治療中に grade3 又は 4 の有害事象を 1 回以上発現した症例の総数は、FC 群と比較し、FCR 群で多かった。

事象	FC 療法 (n=396)		FCR 療法 (n=404)		P値
Grade 3/4 の事象を 1 回以上発現した症例数	249 例	63%	309 例	76%	<0.0001
血液毒性	157 例	40%	225 例	56%	<0.0001
好中球減少症	83 例	21%	136 例	34%	<0.0001

白血球減少症	48 例	12%	97 例	24%	<0.0001
血小板減少症	44 例	11%	30 例	7%	0.07
貧血	27 例	7%	22 例	5%	0.42
自己免疫性溶血性貧血	4 例	1%	3 例	<1%	0.69
腫瘍崩壊症候群	2 例	<1%	1 例	<1%	0.55
サイトカイン放出症候群	0		1 例	<1%	0.32
感染症（合計）	85 例	21%	103 例	25%	0.18
感染症（不特定）	68 例	17%	83 例	21%	0.19
細菌感染症	5 例	1%	11 例	3%	0.14
ウイルス感染症	17 例	4%	17 例	4%	0.95
真菌感染症	1 例	<1%	3 例	<1%	0.33
寄生虫感染症	0		1 例	<1%	0.32

- ・ 65 歳未満と比較し 65 歳以上で grade3 又は 4 の有害事象が多かった。

事象	65 歳未満 (n=560)		65 歳以上 (n=240)		P 値
Grade 3/4 の事象を 1 回以上発現した症例数	375 例	67%	183 例	76%	0.0009
血液毒性	254 例	45%	128 例	53%	0.04
好中球減少症	146 例	26%	73 例	30%	0.21
白血球減少症	106 例	19%	39 例	16%	0.37
血小板減少症	50 例	9%	24 例	10%	0.63
貧血	35 例	6%	14 例	6%	0.82
自己免疫性溶血性貧血	4 例	<1%	3 例	1%	0.46
腫瘍崩壊症候群	3 例	<1%	0		0.26
サイトカイン放出症候群	1 例	<1%	0		0.51
感染症（合計）	127 例	23%	61 例	25%	0.4
感染症（不特定）	104 例	19%	46 例	19%	0.84
細菌感染症	6 例	1%	10 例	4%	0.004
ウイルス感染症	26 例	5%	8 例	3%	0.4
真菌感染症	3 例	<1%	1 例	<1%	0.83
寄生虫感染症	0		1 例	<1%	0.13

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象

- ・ 好中球減少症と白血球減少症の発現は、FCR 群で高かった。

⑩ 有害事象（その他）

- ・ 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は、86 サイクル中で投与され（予防投与 40 サイクル、有害事象 46 サイクル）、投与期間中央値は、FC 群が 7 日、FCR 群が 6 日であった。また、G-CSF は、FCR 群でより多く使用された（n=75 vs. n=11）。

⑪ ガイドラインでの引用状況：

- ・ 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – CLL/SLL. (文献番号なし)。
- ・ 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – Discussion. 引用文献番号 143。
- ・ 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) ガイドラインの引用文献番号 8。
- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ), Stage I, II, III, and IV Chronic Lymphocytic Leukemia. (当該文献は引用されていないが、文献としてまとめられる前の学会発表 abstract が引用されている)。
- ・ 英国, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. (文献として引用されていないが当該試験結果に基づく報告書)。
- ・ 英国 National Institute for Health Research (NIHR). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. (文献として引用されていないが当該試験結果に基づく報告書)。
- ・ Hematology 2011, American Society of Hematology Education Program Book. Using the Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia to Choose Treatment. 引用文献番号 10。
- ・ Hematology 2011, American Society of Hematology Education Program Book. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 引用文献番号 3。
- ・ Hematology 2009, American Society of Hematology Education Program Book. Proposal of an algorithm for first- and second-line therapy of CLL. (当該文献は引用されていないが、文献としてまとめられる前の学会発表 abstract が引用されている)。

2) 既治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者に対するフルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ (FCR) 療法について (BO17072 試験、REACH 試験) (開発要望書 文献番号 4)

① 試験の目的：優越性検証

既治療の慢性リンパ性白血病患者 (571 例) を対象に、FC (フルダラビン及びシクロホスファミド) 療法と R-FC (リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド) 療法を比較し、R-FC 療法が PFS を改善することを検証する。

② 主要評価項目：(progression free survival, PFS)

ランダム化された日から、増悪、奏効後の再発又はあらゆる原因による死亡までの期間。

③ 試験フェーズ：臨床第Ⅲ相試験

④ 治療法：FCR 療法 (フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ)

第 1 サイクル

リツキシマブ (375mg/m²、day1)、フルダラビン (25mg/m²、3 日間)、シクロホスファミド (250mg/m²、3 日間)

第 2 サイクル～第 6 サイクル

リツキシマブ (500mg/m²、day1)、フルダラビン (25mg/m²、3 日間)、シクロホスファミド (250mg/m²、3 日間)

28 日毎に計 6 サイクルを繰り返す。

FC 療法は上記フルダラビンとシクロホスファミドの投与方法に同じ。

⑤ 主要評価項目の結果：

- ・ 追跡期間中央値は 25 ヶ月。
- ・ PFS 中央値は FC 群（276 例）の 20.6 ヶ月と比較して、R-FC 群（276 例）では 30.6 ヶ月と有意に改善した（ $P < 0.001$ ）。
- ・ ハザード比（HR）は 0.65（R-FC 療法により増悪又は死亡のリスクが 35%低下）であった。
- ・ PFS に関わるハザード比（サブグループ解析）

患者背景	サブグループ	症例数	ハザード比	95%信頼区間
全例		552	0.65	0.51-0.82
先行化学療法	アルキル化剤抵抗性	145	0.70	0.45-1.10
	アルキル化剤反応性	307	0.63	0.46-0.87
	フルダラビン	90	0.58	0.32-1.02
β2マイクログロブリン	>正常値上限	408	0.67	0.51-0.86
	≤正常値上限	123	0.66	0.37-1.16
初回診断からの期間	<2 年	144	0.61	0.38-0.97
	2・<5 年	198	0.69	0.47-1.01
	5・<10 年	152	0.52	0.32-0.84
	≥10 年	58	1.02	0.52-1.99
性別	男性	368	0.60	0.45-0.79
	女性	184	0.77	0.51-1.17
年齢	<65 歳	317	0.47	0.34-0.66
	≥65 歳・ ≤70 歳	142	0.87	0.56-1.33
	>70 歳	93	0.99	0.58-1.69
人種	白人	544	0.65	0.51-0.82
	その他	8	0.55	0.03-8.78
Binet stage	A	55	0.75	0.33-1.72
	B	326	0.65	0.47-0.88
	C	171	0.61	0.41-0.90
ECOG PS スクリーニング時	0	330	0.58	0.42-0.79
	≥1	221	0.75	0.53-1.06
リンパ球数	>25×10 ⁹ /L	358	0.63	0.48-0.84
	≤25×10 ⁹ /L	186	0.66	0.43-1.00
B 症状	有	157	0.78	0.51-1.20
	無	395	0.61	0.46-0.81
CLL の骨髄浸潤	Difuse	353	0.72	0.54-0.95
	Nodular	89	0.44	0.22-0.89
	Diffuse/Nodular	47	0.66	0.29-1.50
クレアチニンクリアランス	<70	194	0.60	0.42-0.86
	≥70	349	0.67	0.49-0.90

IgVH	変異	192	0.70	0.45-1.09
	未変異	328	0.62	0.47-0.82
ZAP-70	陽性	173	0.64	0.44-0.93
	陰性	237	0.71	0.48-1.06
ZP70/IGVH	陽性/変異	21	0.20	0.06-0.73
	陰性/変異	134	0.79	0.46-1.38
	陽性/未変異	149	0.68	0.45-1.02
	陰性/未変異	100	0.78	0.44-1.37
CD38+	陽性	170	0.64	0.41-1.00
	陰性	154	1.04	0.67-1.64
Del13q	有	309	0.56	0.42-0.77
	無	225	0.77	0.53-1.12
Trisomy 12	有	69	0.85	0.43-1.67
	無	464	0.62	0.49-0.80
Del11q	有	115	0.48	0.30-0.78
	無	418	0.70	0.53-0.92
Del17p	有	42	0.75	0.38-1.49
	無	490	0.63	0.49-0.81

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

⑥ 副次的評価項目の結果：

- ・ 治療サイクル
 - i) FCR 療法で、規定治療サイクルを完了した症例が多かった (67.5% vs. 61.4%)。FCR 療法における中止例の多くは有害事象による中止であったが、FC 療法では不変又は増悪による中止例が多かった (5% vs. 1%)。
 - ii) フルダラビンとシクロホスファミドの投与量は、治療サイクルが進むにつれて減量するケースが多くなったが、2 群間で大きな差はなかった。
 - iii) リツキシマブは、規定投与量の 90%以上が投与できた。
- ・ 全生存期間 (overall survival, OS)、奏効率 (overall response rate, ORR)、完全奏効 (complete response, CR) 率、奏効期間 (duration of response, DR)、分子的奏効率、新たな CLL 治療開始までの期間 (time to new CLL treatment, TTNT) の結果は以下のとおり。

	FC 療法 (276 例)	R-FC 療法 (276 例)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
担当医評価による奏効又は増悪 (効果判定は NCIWG 基準 1996 年版)					
PFS 中央値(月)	20.6	30.6	<0.001	0.65(0.51-0.82)	<0.001
OS 中央値(月)	52	NR	0.2874	0.83(0.59-1.17)	0.2871
Best ORR(%)					
奏効	58.0	69.9	0.0034		
CR	13.0	24.3	<0.001		

PR	44.9	45.7			
SD	22.1	17.0			
PD	5.4	2.5			
評価不能/未評価	14.5	10.5			
DR 中央値(月)	27.7	39.6	0.0252	0.69(0.50-0.96)	0.026
TTNT 中央値(月)	34.3	NR	0.0024	0.65(0.49-0.86)	0.0026
分子的奏効率					
血中 MRD 評価例	32 例(12%)	37 例(13%)			
MRD 陰性	10 例(31%)	16 例(43%)			
骨髄中 MRD 評価例	13 例(5%)	24 例(9%)			
MRD 陰性	4 例(31%)	8 例(33%)			
独立データモニタリング委員会の評価による奏効又は増悪					
PFS 中央値(月)	21.9	27.0	0.0218	0.76(0.60-0.96)	0.0222
Best ORR (%)					
奏効	49	61	0.0048		
CR	3	9	0.0046		

NR, not reached; SD, 不変; PD, 増悪; MRD, 微小残存病変.

※効果判定は National Cancer Institute Working Group(NCIWG)基準 1996 年版に放射線診断を実施。

- ・ 追跡期間中央値 25 ヶ月時点で、CLL に対する再治療を開始した症例は、FC 療法群 69 例 (25%)、FCR 療法群 47 例 (17%) であり、FC 療法群の 49%、FCR 療法群の 30%でリツキシマブを含む治療が行われていた。
 - ・ 生活の質 (quality of life, FACT-G ver.4.0)
スクリーニング時の QOL スコアは高く (FC 療法 79.5/112 vs. R-FC 療法 80.0/112)、試験期間を通じて本質的な変化はなかった。各評価時点での 2 群の差は小さく、明確な傾向は認めなかった。
- ⑦ 死亡に至った有害事象
- ・ 両群における致命的な有害事象は感染症によるものであった。
- ⑧ Grade 3 以上の有害事象 (NCICTC version2.0)
- ・ R-FC 群で grade 3 又は grade 4 の好中球減少症の発現が高かったが、全体の感染症発現 (FC 群 51% vs. R-FC 群 49%) 及び grade 3 又は grade 4 の感染症 (FC 群 19% vs. R-FC 群 18%) の発現は 2 群間で差がなかった (R-FC 群で造血刺激因子の使用が多かった[R-FC 群 58% vs. FC 群 49%])。
- ⑨ 薬剤に特徴的な有害事象
- ・ 全ての grade、grade 3、grade 4、重大な有害事象及び致命的な有害事象の発現は、FC 群と比較し R-FC 群で高かった。
 - ・ 二次腫瘍及び B 型肝炎の発現は、二次腫瘍 (R-FC 群 7% vs. FC 群 5%)、B 型肝炎 (一次感染及び再活性化) (R-FC 群 3% vs. FC 群 <1%) であり、R-FC 群で多かった。

⑩ 有害事象（その他）

- ・ ほぼ全ての症例で有害事象が発現したが、両群ともにその 70%は grade 1 又は grade 2 であった。
- ・ 有害事象による治療中止例の割合は 2 群間で同様であった。
- ・ 有害事象の発現率及び重篤度は、両群とも高齢者及び腎機能が低下している症例で高くなる傾向があった。
- ・ 治療前のリンパ球数が多い症例又は臨床病期が進んだ症例において、R-FC 群における明らかな有害事象（特に、infusion-related events 又は腫瘍崩壊症候群）の増加は認められなかった。
- ・ リツキシマブによる infusion-related reactions の発現率と重篤度は、非ホジキンリンパ腫（NHL）で報告されたものと同様であった。
- ・ 有害事象の概要

事象	FC 療法 (272 例)		R-FC 療法 (274 例)	
	例数	%	例数	%
有害事象総数	260	96	270	99
Grade 3/4 の有害事象	200	74	219	80
重篤な有害事象	130	48	137	50
致命的な有害事象	26	10	36	14
治療中止に至った有害事象	69	25	72	26
用量変更に至った有害事象	105	39	141	51
治療関連死	14	5	19	7
死亡例（総数）	68	25	62	23
治療中の grade3/4 の血液毒性 （臨床検査値）				
ヘモグロビン	52	19	53	19
血小板	71	26	74	27
好中球	229	84	245	89
非血液学的有害事象 （≥10%、全 grade）				
悪心	96	35	110	40
嘔吐	51	19	58	21
発熱	42	15	69	25
倦怠感/疲労	45	17	45	16
無気力	30	11	28	10
悪寒	6	2	45	15
便秘	30	11	40	15
下痢	32	12	33	12
せき	24	9	34	12
頭痛	30	11	25	9
Grade3/4 の有害事象（≥5%）				
好中球減少症	108	40	116	42

発熱性好中球減少症	32	12	33	12
貧血	35	13	33	12
血小板減少症	24	9	29	11
顆粒球減少症	12	4	18	7
汎血球減少症	13	5	9	3
肺炎	17	6	15	5
発現率について、両群で $\geq 2\%$ の差がある grade3/4 の有害事象				
B 型肝炎	—	—	5	1.8
Infusion-related AE				
治療サイクルの day1 又は day2 に発現した有害事象	131	48	176	64
第 1 サイクルの day1 又は day2 に発現した grade3/4 の有害事象	11	4	17	6
リツキシマブ投与中に発現した grade3/4 の有害事象	—	—	18(7)	

AE, 有害事象.

⑩ ガイドラインでの引用状況：

- ・米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – CLL/SLL. (文献番号なし)
- ・米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – Discussion. 引用文献番号 152
- ・欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) ガイドラインの引用文献番号 20
- ・英国, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. (文献として引用されていないが当該試験結果に基づく報告書)。
- ・英国 National Institute for Health Research (NIHR). Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. (文献として引用されていないが当該試験結果に基づく報告書)。
- ・Hematology 2009, American Society of Hematology Education Program Book. Proposal of an algorithm for first- and second-line therapy of CLL. (当該文献は引用されていないが、文献としてまとめられる前の学会発表 abstract が引用されている)。

3) 米国 M.D. Anderson Cancer Center における未治療慢性リンパ性白血病患者に対するフルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ (FCR) 併用療法の検討 (開発要望書 文献番号 14, 15)

① 試験の目的：

- ・未治療の慢性リンパ性白血病患者 (CLL) を対象に、フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ (FCR) の併用療法による、完全奏効 (CR) 率の 50%以上の達成、及び重篤な感染症の発現率が 40%未満であることを確認する。
 - * フルダラビン単剤の CR 率が 29%、主要な感染症発現率が 19%
 - * フルダラビンとシクロホスファミド併用療法の CR 率が 35%、主要な感染症発現率が 18%

- ・ フローサイトメトリーによる残存病変の評価。
 - ・ 本試験の有効性及び安全性を、過去に行われた FC 療法による治療成績と比較。
- ② 主要評価項目：完全奏効（complete response, CR）率
National Cancer Institute Working Group (NCIWG)1996 年版の判定基準に基づく完全奏効（complete response, CR）率
- ③ 試験フェーズ：単一アーム試験（臨床第 II 相試験に相当）
- ④ 治療法：FCR 療法（フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ）
第 1 サイクル
リツキシマブ（375mg/m²、day1）、フルダラビン（25mg/m²、day2-4）、シクロホスファミド（250mg/m²、day2-4）
（初期 9 例はフルダラビン 30mg/m²、シクロホスファミド 300mg/m²を投与）
第 2 サイクル～第 6 サイクル
リツキシマブ（500mg/m²、day1）、フルダラビン（25mg/m²、day1-3）、シクロホスファミド（250mg/m²、day1-3）
4 週間毎にサイクルを繰り返す。
- ⑤ 主要評価項目の結果：
・ CR 率：70%（156 例/224 例, 95%信頼区間 63%-76%）
・ 長期追跡後の CR 率：72%（217 例/300 例）
- ⑥ 副次的評価項目の結果
・ 奏効率

CR が 156 例（70%）、NPR（nodular partial response）が 23 例（10%）、部分奏効（PR）が 34 例（15%）であった。

また 11 例で効果が認められず、持続的な血球減少による効果不十分が 6 例、第 1 サイクル後にリヒター症候群を発現した症例が 1 例、第 1 又は第 2 サイクルで肺炎を発現し死亡した症例が 2 例、第 1 又は第 2 サイクルで追跡が実施できず増悪したと考えられる症例が 2 例であった。

- ・ 第 3 サイクル時から治療終了時の治療効果の改善

		治療終了時の効果（例）				
第 3 サイクル時の効果	症例数	CR	NPR	PR	増悪	追加治療なし
CR	63	58	1	1	-	3
NPR	68	58	8	1	-	1
PR	72	39	11	16	-	6
NR	13	3	-	3	1	6

NPR, nodular partial response; PR, 部分奏効; NR, 非奏効.

- ・ 治療効果と患者背景

患者背景		症例数	完全奏効(%)	奏効(%)
全例		224	70	95
Rai stage	0-II	149	76*	96

	III-IV	75	64	94
Binet stage	A	61	82*	98
	B	109	70	95
	C	54	56	91
年齢	<55 歳	81	80*	96
	55-69 歳	113	68	96
	≥70 歳	30	47	87
白血球数	<100×10 ⁹ /L	130	75*	98
	100-199×10 ⁹ /L	77	66	91
	≥200×10 ⁹ /L	17	41	88
脾臓	0-4cm	166	74*	97
	≥5cm	58	57	90
β2M	<3mg/L	68	88*	98
	3.1-4mg/L	59	78	98
	>4mg/L	93	53	92
骨髓細胞密度 生検	<50%	53	79	96
	50%-80%	98	65	93
	≥90%	32	63	97

β2M, β2 マイクロglobulin.

* $P<0.05$

- 生存期間 (survival)
 - i) 224 例中 20 例が死亡。
 - ii) CR 例 2/156 例 vs. CRN(nodular partial remission)例 2/23 例、 $P=0.30$
 - iii) CRN 例 2/23 例 vs. PR 例 9/34 例、 $P=0.02$
- 無増悪期間 (time to treatment failure)
 - i) 224 例中 41 例が増悪。
- 増悪までの期間 (time to relapse)
 - i) CR 例 9 (増悪) /156 例 vs. CRN 例 9 (増悪) /23 例、 $P<0.001$
 - ii) CRN 例 9 (増悪) /23 例 vs. PR 例 9 (増悪) /34 例、 $P=0.112$
- CR が得られた 156 例中 154 例が生存していた。死亡した 1 例では、遅発性の汎血球減少発現後の感染症が原因となり、もう 1 例は胆嚢がんにより CR 中に死亡した。9 例で再発を認めたが、いずれの症例も生存している (2003 年現在)。1 例でリヒター症候群を発現した。
- NPR が得られた 23 例中 8 例で再発を認め、2 例が死亡した。PR が得られた 34 例中 9 例で増悪を認め (リヒター症候群 1 例、CLL の再発 7 例、血球減少の増悪 1 例)、6 例が死亡した。PR 症例の他の 3 例が、PR 中に感染症により死亡した。
- 効果が得られなかった 9 例中 5 例で死亡が確認された (リヒター症候群 1 例、治療中の肺炎 2 例、治療抵抗性による治療中止後の感染症 2 例)。2 例が早期

に死亡した（4週目、7週目）。残りの2例について、追跡データが入手できず非奏効と分類されたが、5ヵ月後及び14ヵ月後の生存は確認されている。

- ・ フローサイトメトリーCR（フローCR）と患者背景
CD5-/CD19-細胞が1%未満の場合をフローCRとし、CR例の78%(120/153例)がフローCRであり、NPR例（24%、 $P<0.001$ ）、PR例（50%、 $P<0.001$ ）と比較し有意に高かった。また、再発とCD5/CD19フローサイトメトリー効果に関連性があった。フローCRは、脾腫、 $\beta 2$ マイクログロブリン3mg/L超、骨髄中細胞密度が90%の症例で少なかった（ $P<0.05$ ）。

患者背景		全症例数	フローCR	
			症例数	%
Rai stage	0-II	139	97	70
	III-IV	68	41	60
年齢	<55歳	80	49	61
	55-69歳	104	75	72
	≥ 70 歳	23	14	61
脾臓	0-4cm	152	108	76*
	≥ 5 cm	55	30	55
$\beta 2$ M	<3mg/L	65	52	80*
	3.1-4mg/L	57	34	60
	>4mg/L	82	50	61
骨髄細胞密度 生検	<90%	138	103	75*
	$\geq 90\%$	30	10	33

$\beta 2$ M, $\beta 2$ マイクログロブリン.

* $P<0.05$

- ・ NCIWGによる再発の判定と微小残存病変

判定基準		症例数	再発		死亡	
			症例数	%	症例数	%
NCIWG	CR	156	9	5.8*	2	1.3*
	NPR	23	8	34.8	2	8.7
	PR	34	9	26.5	9	26.5
CD5+CD19（骨髄）						
<1%		138	5	3.6†	4	2.8†
1% - 4.9%		41	8	19.5	-	-
$\geq 5\%$		21	9	43	3	14.3

* CR vs. NPR+PR, $P<0.001$. † <1% vs. 1%-4.9% vs. $\geq 5\%$, $P<0.001$

- ・ 過去に行われたFC療法（34例）とFCR療法（224例）を比較した場合、FCR療法で、CR率、治療終了時のCD5/CD19陽性細胞割合、生存期間、無増悪期間（TTF、TTP）で有意な改善が認められた（ $P<0.05$ ）。

- 長期追跡結果（追跡期間中央値 72 ヶ月 [範囲 32-10 ヶ月] 時点、300 例）

i) 奏効率、微小残存病変、TTP、OS

追跡期間中央値 72 ヶ月 (範囲 32-10 ヶ月) 時点において、全例 (300 例) の実際の 6 年 OS と EFS は 77% と 51% であった。PR 以上の効果が得られた症例 (285 例) の TTP は 80 ヶ月であり、6 年時点の無増悪率は事前に設定した 60% であった。

奏効	症例数	骨髄 FL-C 陰性	骨髄 PCR 陰性	TTP		OS	
				中央値 (月)	6 年 無増悪率	中央値 (月)	6 年 生存率
CR	217 例 (72%)	173/210 例 (82%)	73/173 例 (42%)	85	67%	未到達	88%
NPR	31 例 (10%)	10/26 例 (39%)	8/22 例 (36%)	71	49%	未到達	77%
PR-i	21 例 (7%)	11/20 例 (55%)	4/13 例 (31%)	50	31%	66	42%
PR-d	16 例 (5%)	1/10 例 (10%)	0/4 例 (0%)	19	-	34	24%
増悪							
治療抵抗性	13 例 (4%)	0/10 例 (0%)		-	-	20	15%
3 ヶ月以内の 死亡	2 例 (<1%)			-	-	1	-

CR, 完全奏効; NPR, nodular partial response; PR-i, partial response due to cytopenia; PR-d, partial response due to residual disease.

- ii) CR 例の TTP (中央値 85 ヶ月) 及び生存期間 (6 年時 88%) が最も優れており NPR と比較した場合、NPR の TTP (中央値 71 ヶ月、 $P=0.03$) は短かったが生存期間 (6 年時 77%、 $P=0.12$) は同等であった。
- iii) NPR と比較し、PR-i (血球未回復以外は CR に該当) の TTP (中央値 50 ヶ月、 $P=0.28$) は同等であったが、生存期間は短かった (5 年時 42%、 $P=0.01$)。奏効期間が同等であるが生存期間が短いことの原因として再発後のサルベージ療法の相違があり PR-i の 10 例中 7 例 (vs. NPR 2/15 例、 $P=0.006$) で骨髄抑制の持続により治療法が制限され、結果として PR-i 例の 2 回目の奏効は 8 例中 1 例であった (vs. NPR 6/10 例、 $P=0.05$)。PR-i 例の 5 例が、奏効期間中に死亡し、その原因は、治療関連性の骨髄異形成による合併症が 2 例、好中球減少性の敗血症が 1 例、肺がんが 1 例、原因不明が 1 例であった。
- iv) FCR 療法後に微小残存病変を有する症例 (PR-d) の TTP は 19 ヶ月であり、生存期間は短く、非奏効例と有意差は認められなかった ($P=0.10$)。
- v) 骨髄フローサイトメトリー (FL-C) 陰性は長期間の TTP (中央値 85 ヶ月 vs. FL-C 陽性例中央値 49 ヶ月、 $P<0.001$) と生存期間 (6 年時 84% vs. FL-C 陽性例 6 年時 65%、 $P=0.001$) に関連していた。PCR 評価結果も治療効果の予測因子であり、陽性、弱陽性、陰性の TTP 中央値は、それぞれ 40 ヶ月、80 ヶ月、89 ヶ月であった ($P<0.001$)。FL-C 陰性と判定された症例に対して PCR を実施した場合、TTP について PCR 陽性例 (中央値 77 ヶ

- 月)と陰性例の間(89ヵ月、 $P=0.07$)に12ヵ月の差があった。
- vi) CR率と関連がある治療前の患者背景は、年齢70歳未満($P=0.02$, オッズ比[OR]=2.8)、 $\beta 2$ マイクログロブリンが正常値の2倍未満($P=0.002$, OR=3.0)、白血球数 $150 \times 10^9/L$ 未満($P=0.02$, OR=2.8)、17番染色体異常がない($P=0.01$, OR=9.2)であった。
- vii) 生存期間と関連がある治療前の患者背景は、年齢70歳未満($P=0.001$, ハザード比[HR]=0.35)、 $\beta 2$ マイクログロブリンが正常値の2倍未満($P=0.003$, HR=0.38)、白血球数 $150 \times 10^9/L$ 未満($P=0.02$, HR=0.46)、LDHが正常値の2倍未満($P=0.001$, HR=0.12)、17番染色体異常がない($P=0.002$, HR=0.20)であった。
- viii) 17番染色体異常以外の染色体異常は、CR率又は生存期間に影響を与えなかった。また、CRが得られた症例のTTPに関連する独立した因子は認められなかった。
- ix) Regression tree 解析を用いて、治療前の患者背景によりリスクグループへ層別化するモデルを構築した。解析は、同一の治療成績を用いてCR率と生存期間について行った。最終モデルは $\beta 2$ マイクログロブリンで層別化し、 $\beta 2$ マイクログロブリンが正常値の2倍以上でさらに年齢で分類した。低リスク($\beta 2$ マイクログロブリンが2倍未満)症例は、CR率が84%、6年時生存率が85%であり、70歳未満と70歳以上で有意差はなかった(6年時生存率 84% vs. 90%, $P=0.73$)。中等度リスク($\beta 2$ マイクログロブリンが2倍以上、70歳未満)症例のCR率は60%であり、6年時生存率は72%であった。高リスク($\beta 2$ マイクログロブリンが2倍以上、70歳以上)症例のCR率が48%で6年時生存率は48%であった。70歳以上の患者では、血球減少が持続することによる治療中止(50%)、CLLの増悪又は治療抵抗性(18%)、患者の意向(18%)、早期死亡(5%)、重篤な感染症(5%)又は溶血性貧血(5%)により、6サイクルの治療が完了できる症例が少なかった(46% vs. 70歳未満 79%, $P<0.001$)。
- x) 17番染色体異常(7例)、LDHが正常値の2倍以上(5例)、又はその両者を有する症例(1例)が高リスク群を構成し、CR率が33%未満と低かった。LDHが正常値の2倍以上の症例(5例)で、通常LDH上昇が認められる大細胞転換や活動性の溶血を有する症例は認めなかった。高リスク群の13例で、 $\beta 2$ マイクログロブリンが低値(正常値の2倍未満)の症例は高値の症例(8例)と比較しCR率と生存期間が有意に優れていた(CR率 低値 80% vs. 高値 0%、生存率 低値[6年時] 80% vs. 高値[4年時] 13%、いずれも $P<0.01$)。
- xi) FCR療法と既存の第一選択治療であるフルダラビンを含む治療法を比較した場合、FCR療法が全生存期間の有意な延長に関連していた($P<0.001$)。Cox回帰多変量解析を用いて治療開始前の患者背景の差を調整したところ、FCR療法は生存期間に関わる強固な独立因子であり($P<0.001$, HR=0.48)、70歳以上の症例($P<0.001$, HR=2.1)及び $\beta 2$ マ

イクログロブリンが正常値の2倍を超える症例 ($P<0.001$, $HR=1.8$) においても同様であった。

⑦ 死亡に至った有害事象

上述のとおり。

⑧ Grade 3以上の有害事象

- Grade 3/4の好中球減少症が、治療サイクル(全927サイクル)の52%(grade3 24%, grade4 28%)で発現した。
- Grade 3/4の血小板減少症が、治療サイクル(全927サイクル)の5%(grade3 4%, grade4 1%未満)で発現した。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象

- リツキシマブ投与に関する毒性の主なものは輸注反応で、初回投与時に多く、第2サイクル以降では3例のみの発現だった。

毒性	Grade 1/2		Grade 3/4	
	例数	%	例数	%
発熱及び悪寒	94	42	2	1
低血圧	22	10	2	1
呼吸困難	28	13	—	—
悪心	25	11	—	—
嘔吐	10	5	—	—
背部痛	7	3	—	—
蕁麻疹	7	3	—	—
頭痛	5	2	—	—

- 治療サイクルの2.6%で発現した好中球減少症は重篤な感染症(肺炎:20件、敗血症:11件)に関連していた。また、軽微な感染症(原因不明の発熱、蜂巣炎等)は治療サイクルの10%に認められた。原因菌が特定され、ニューモシスティスカリニ(3例)、アスペルギルス(2例)、トルロプシス グラブラタ(1例)、緑膿菌(2例)、大腸菌(1例)、腸球菌(2例)、サイトメガロウイルス(1例)であった。11例で、単純ヘルペス(8例)又は帯状疱疹(3例)の再活性化を認めた。
- 過去に行われたFC療法による治療成績と比較

事象	FC療法 (n=34)	FCR療法 (n=224)
重大な感染症	0.03/サイクル	0.03/サイクル
軽微な感染症	0.12/サイクル	0.10/サイクル
好中球減少症		
Grade 3	20%	24%
Grade 4	18%	28%
血小板減少症		
Grade 3	4%	4%

Grade 4	0	0.3%
---------	---	------

⑩ 有害事象（その他）

- ・ 登録時、101 例に対してクームス試験（直接）が行われ 13 例が陽性だった。その内の 3 例で自己免疫性溶血を発現し、1 例で赤血球形成不全を発現した。クームス試験陰性の 88 例中 7 例において自己免疫性溶血性貧血が発現し、クームス試験未実施の 123 例において、6 例の自己免疫性溶血性貧血と 1 例の赤血球形成不全が発現した。また、免疫性血小板減少症が 1 例に報告された。
- ・ 免疫グロブリン G (IgG) の平均値及び中央値について、治療開始時と比較して治療終了 6 ヶ月後に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。
- ・ 長期追跡後の有害事象の報告（遅発性の毒性追跡が可能な症例を対象）
 - i) 治療終了後、3 ヶ月以上継続する血球減少（好中球 $< 10^9$ 及び/又は血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ）が 19%の症例に確認された。また、遅発性の血球減少が 28%（69 例/245 例）に発現し、奏効 1 年目に多く認められた。造血因子以外の治療は必要としなかったが、そのうち 8%が感染症の発現に関連していた。進行期の Rai stage は 3 ヶ月以上の血球減少持続と関連していたが（Ⅲ-Ⅳ期 27% vs. 0-Ⅱ期 15%、 $P=0.03$ ）、遅発性の再発リスク上昇とは関係なかった。
 - ii) 奏効後 1 年目及び 2 年目における重篤 (\geq grade 3) な感染症又は日和見感染症の発現率は、それぞれ 10%と 4%であった。T リンパ球減少に関連する日和見感染症は奏効 1 年目に発現し、帯状疱疹の発現は奏効後 2 年目以内に認められた。3 年目以降の感染症はまれであり（1.5%未満/年）、主に細菌感染症であった。
 - iii) リヒター症候群への転換は 6 例で認められ、CR 又は PR 後の増悪時の転換が 5 例、CLL 再発 6 ヶ月以降の確認が 1 例であった。リヒター症候群の発現リスクは 6 年時点で 2.5%であった。
 - iv) 骨髄異形成は 8 例で認められ、いずれも奏効期間中であった。治療抵抗性の血球形成不全が 5 例、治療抵抗性の Blasts-2 (RAEB-2) を超える貧血が 3 例であった。FCR 療法以外の遺伝毒性薬剤は投与されていなかった。6 年時の骨髄異形成発現リスクは 2.8%である。

⑪ ガイドラインでの引用状況：

- ・ 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – CLL/SLL. (文献番号なし)。
- ・ 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – Discussion. 引用文献番号 140, 141。
- ・ 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) ガイドラインの引用文献番号 28。
- ・ Hematology 2009, American Society of Hematology Education Program Book. Proposal of an algorithm for first- and second-line therapy of CLL. 引用文献番号 31。

4) 米国 M.D. Anderson Cancer Center における再発又は治療抵抗性慢性リンパ性白血

病患者に対するフルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ（FCR）併用療法の検討（開発要望書 文献番号 16, 17）

① 試験の目的：

- 再発又は治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者（CLL）を対象に、フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ（FCR）の併用療法による完全奏効率（CR）の25%以上達成と、毒性の発現率が20%未満（40%以上は不可）であることを確認する。
 - * フルダラビンとシクロホスファミド併用療法のCR率が12%。
- 骨髄に対する効果の評価

② 主要評価項目：完全奏効（complete response, CR）率

National Cancer Institute Working Group (NCIWG)の判定基準（1998年）に基づく完全奏効（complete response, CR）率

③ 試験フェーズ：単一アーム試験（臨床第II相試験に相当）

④ 治療法：FCR療法（フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ）

第1サイクル

リツキシマブ（375mg/m²、day1）、フルダラビン（25mg/m²、day2-4）、シクロホスファミド（250mg/m²、day2-4）

第2サイクル～第6サイクル

リツキシマブ（500mg/m²、day1）、フルダラビン（25mg/m²、day1-3）、シクロホスファミド（250mg/m²、day1-3）

4週間毎に計6サイクルを繰り返す。

⑤ 主要評価項目の結果：

- CR率：25%（45例/177例）
- 長期追跡後のCR率：30%（86例/284例）

⑥ 副次的評価項目：

- 先行治療による奏効率

	症例数	NCIWG 奏効率 (%)				
		CR	NPR	PR	OR	ED
全奏効率	177	25	16	32	73	3
先行治療						
アルキル化剤	25	28	12	36	76	12
リツキシマブ	7	29	29	29	76	0
FC療法*	34	24	15	35	74	0
フルダラビン反応性	78	33	19	24	77	3
フルダラビン抵抗性	33	6	9	42	58	3

FC, fludarabine and cyclophosphamide; NPR, nodular partial response; PR, 部分奏効率; OR, 全奏効率; ED, early death; FC, フルダラビン+シクロホスファミド。

*フルダラビン反応性 30例及びフルダラビン抵抗性 4例。

- 患者背景と奏効率

		症例数 (177例)	NCIWG 奏効率 (%)			
			CR	NPR	PR	OR
Rai stage	0	5	40*	20	40	100*
	I	44	39	23	28	89
	II	40	33	18	30	80
	III	23	26	13	35	74
	IV	65	11	11	34	55
先行治療数	1	67	39*	13	25	78
	2	51	29	22	22	73
	3以上	59	7	14	47	68
フルダラビン反応性		108	31*	17	28	76*
フルダラビン抵抗性		37	5	11	43	59
WBC	<50k/ μ L	95	21	17	33	71
	50-120k/ μ L	42	26	19	33	79
	>120k/ μ L	40	35	10	79	72
β 2 マイクログロブリン	\leq 4mg/L	67	39*	25	24	88*
	>4mg/L	101	15	12	39	65
CD38 陽性骨髄細胞	<20%	93	26	17	30	73*
	20%-30%	14	43	14	21	79
	>30%	51	22	10	33	43
染色体異常	2倍体/13q欠損	87	28	17	36	82*
	予後不良	42	14	12	31	53

WBC, 白血球数.

* $P < 0.05$

- FCR 療法の奏効率と治療前の患者背景 (平均値、177例)

患者背景	CR	その他	P 値	OR	NR	P 値
年齢 (年)	55.3	59.9	0.005	58.3	59.9	0.35
β 2M (mg/L)	3.9	5.7	<0.001	4.9	6.4	<0.001
HGB (g/dL)	13.0	11.8	<0.001	12.4	11.2	<0.001
PLT (k/ μ L)	150.1	120.7	0.003	137.3	104.2	<0.001
ALB (g/dL)	4.1	3.9	0.006	4.0	3.8	0.17

NR, nonresponders; β 2M, β 2 マイクログロブリン; HGB, ヘモグロビン; PLT, 血小板; ALB, アルブミン.

その他: NRP, PR, NR.

- 奏効例における骨髄細胞の解析

NCIWG	IgV _H PCR 陰性	CD5 陽性/CD19 陽性リンパ球
-------	-------------------------	--------------------

判定			<1%		1%-9.9%		≥10%	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
CR	12/37	32	25/35	71	10/35	29	0/35	0
NPR	2/16	13	3/10	30	5/10	50	2/10	20
PR	2/22	9	4/15	27	6/15	40	5/15	33

・無増悪生存期間、生存期間

- i) 追跡期間中央値 28 カ月（範囲 1-50 カ月）時点の、無増悪期間（TTP）中央値は 28 カ月（範囲 3-49 カ月）であり、CR 例、NPR 例、PR 例の TTP はそれぞれ 39 カ月、33 カ月、15 カ月であった。
- ii) 骨髄の PCR 解析結果による TTP の統計学的な差は認めなかった。
- iii) 生存例の追跡期間中央値 35 カ月（範囲 14-50 カ月）時点の全生存期間中央値（推定）は 42 カ月（範囲 1-50 カ月）であり、CR 例と NPR 例は中央値に達していないが、それぞれ 45 カ月以上と 30 カ月以上と推定された。PR 例は 39 カ月、非奏効例は 11 カ月であった。

・CR、奏効率に関する多変量ロジスティック回帰分析

奏効		推定値 (β)	<i>P</i>	オッズ比
CR	先行治療数	0.857	<0.001	2.36
	β 2M	0.328	0.008	1.37
	血小板	-0.007	0.022	0.99
OR*	血清クレアチニン	1.238	0.022	3.45
	フルダラビン抵抗性	0.786	0.059	2.20
	ヘモグロビン	-0.341	0.002	0.71

*OR: CR+NPR+PR.

・TTP 及び生存期間に関する多変量 Cox モデル

因子		推定値 (β)	<i>P</i>	相対リスク
TTP	奏効 CR/NPR/PR vs. NR	2.06	<0.001	7.85
	血清 β 2M（治療前）	0.104	0.003	1.11
	細胞遺伝学的 予後不良 vs. 2 倍体	-0.657	0.008	0.52
OS	奏効 CR/NPR/PR vs. NR	1.328	0.000	3.77
	血清 β 2M（治療前）	0.135	0.003	1.14
	細胞遺伝学的 予後不良 vs. 2 倍体	-0.833	0.20	0.44

・長期追跡時の効果

- i) 効果と患者背景

先行治療数が 3 回以下の場合、4 回以上と比較し CR+nPR 率が有意に高

かった (52% vs. 4%, $P<0.0001$)。また、染色体異常で、二量体又は 13q 欠損例では奏効率 (CR を含む) が高かったが、17 番染色体異常を有する症例では奏効率 (CR を含む) が低かった。

患者背景		症例数	NCI-WG 判定(%)			PFS 中央値 (月)	OS 中央値 (月)
			CR	nPR	OR		
全例		284	30	14	74	21	46.5
年齢	0-60	154	39	12	74	28	60
	61-70	90	23 †	19	78	22	48
	>70	40	13 †	13	68	13 †	22 §
Rai stage	0-II	154	40	18	84	29	67
	III	34	26 §	12	76	21 †	48 §
	IV	96	16 §	10	57 §	7 §	31 §
かさばり病変	有	260	32	15	76	23	48
	無	20	10 †	6	55	8	20
β2 マイクログロブリン	<4	111	45	18	86	33	67
	4-5.9	92	30 †	13	75	20	50 †
	≥6	74	7 §	12	57 §	7 †	22 §
染色体異常 (102 例)	二量体 Del13q	97	34 †	18	82 §	27 §	54 §
	トリソミー 12	16	38	13	69	20	78
	Del11q	13	15	15	69	12 †	33
	複数	22	9	27	64	9 †	26 †
	17 番染色体 異常	20	0 §	5	35 §	5 §	10.5 §
	その他	14	29	7	71	27	48
先行治療数	1	116	44	14	82	30	58
	2	80	33	15	75	28	54
	3	46	17 †	26	70	20	38 †
	≥4	42	2 §	2	57 †	9 §	25 §
フルダラビン 抵抗性	無	230	36	16	79	28	52
	有	54	7 §	9	56 §	8 §	38 †
アルキル化剤 抵抗性	無	217	36	15	77	27	53
	有	67	10 §	12	66	9 §	39 †
先行リツキシ マブ治療	無	186	30	16	76	21	44
	有	98	32	11	71	20	48
骨髄 CD38 (35 例)	<30%	175	34	17	77	26	48
	≥30%	74	27	11	68	16 †	45
ZAP70 (215 例)	<20%	26	31	8	69	24	51
	≥20%	43	23	21	72	24	41

IGHV 変異 (198 例)	変異	27	33	11	78	44	NR
	未変異	59	37	12	86	28 ‡	50 ‡

NR, 未到達.

‡ $P < 0.05$, § $P < 0.001$

ii) 先行治療と FCR 療法後の効果

先行治療でフルダラビンとアルキル化剤の併用療法を用いた症例では中等度の効果が認められ、フルダラビン抵抗例では CR 率及び nPR 率が有意に低かった (8% vs. 46%, $P=0.023$)。

先行治療	例数	治療数 中央値	F/アルキル 化剤抵抗性	NCI-WG 判定(%)		中央値、月	
				CR, nPR	OR	PFS	OS
抗体単剤	25	1(1-2)	-/-	64	92	49	69
F 単剤	61	1(1-5)	11/-	61	80	39	88
アルキル化剤のみ	36	1(1-4)	-/47	39	78	20	48
F+アルキル化剤 非併用	57	3(2-9)	35/51	43	74	17	44
FC,FCR, FCM,FND	78	2(1-10)	13/9	42	73	19	41
多剤併用 (CHOP, ESHAP, DHAP)又 は SCT	27	3(1-10)	63/52	11	44	6	20

iii) 先行 FCR 療法を実施した症例 (4 例) の効果

先行治療として 4 例に FCR 療法が行われており (先行 FCR 療法から 20 カ月、30 カ月、50 カ月及び 55 カ月)、CR が 1 例、1 例が nPR、残りの 2 例で効果が認められていなかった。4 例中 3 例で増悪又は死亡 (4 カ月、16 カ月及び 31 カ月) を確認した。1 例で、9 カ月後にレナリドマイドによる微小残存病変に対する治療を行い、FCR 療法実施後 22 カ月時点で増悪を認めていない。

iv) CR、nPR 及び OR に関わる多変量解析

治療前の患者背景として、若年層、 $\beta 2$ マイクログロブリン低値、ヘモグロビン高値、フルダラビン抵抗性ではない、先行治療回数が少ない、血小板数が高値の場合が、高い CR 率及び nPR 率と関連していた。また、OR と関連していた治療前の患者背景は、フルダラビン抵抗性ではない、ヘモグロビン及び血小板が高値、血清クレアチニンが低値、17 番染色体異常や細胞遺伝異常が重複していない場合であった。

v) 無増悪生存期間

全例 (284 例) の推定 PFS 中央値は 20.9 カ月 (95%CI 18.8-27.6 カ月) であった。CR 例の推定 PFS 中央値は 60 カ月、nPR 例は 38 カ月 ($P=0.076$)、PR 例は 15 カ月 ($P < 0.001$) であった。多変量解析で、治療開始前の患者背景と増悪又は死亡のリスク低下との関連性を解析したところ、血清クレ

アチニン低値、LDH 低値、血小板高値、血清アルブミン高値、先行治療数が少ない、フルダラビン反応性であった。予後不良の染色体異常（11q 欠損、17 番染色体異常、複合異常）の存在は、PFS が短いことと関連していた。

vi) 無増悪期間

PR 以上の効果が得られた 211 例の TTP 中央値は 37 カ月であった。多変量解析において、先行治療が多い (HR=1.4、 $P<0.001$)、17 番染色体異常 (HR=4.3、 $P=0.017$)、11q 欠損 (HR=2.9、 $P=0.0087$)、先行治療からの期間が短い場合 (HR=0.99、 $P=0.040$) は、TTP が短いことと関連していた。IGVH 変異に関わる治療前検査が行われた症例は限られているが、IGVH 未変異の場合、TTP が有意に短かった (28 カ月 vs. 84 カ月、51 例 vs. 21 例、 $P=0.0044$)。

vii) 微小残存病変

フローサイトメトリー (フロー) 又は PCR による微小残存病変 (MRD) の状態は、CR 例の臨床成績と関連していた。フローMRD 陰性の CR 例 (73 例) は陽性例 (9 例) と比較し長期の奏効期間が得られた (TTP 中央値 79 カ月 vs. 31 カ月、 $P=0.043$)。IGHV に対する PCR で、陰性 (18 例、66 カ月 vs. 陽性 [11 例] 28 カ月、 $P=0.0034$) 又は弱陽性 (37 例、80 カ月 vs. 陽性 28 カ月、 $P<0.001$) の症例は有意に長期の TTP が得られた。しかし、PCR 又はフローMRD 陰性例で有意な OS の延長は認められなかった。PR 例又は nPR 例で、フロー又は PCR MRD 陰性による TTP 又は OS の差はなかった。

viii) 全生存期間

284 例において、全例の追跡期間中央値 43 カ月 (範囲 0-122 カ月) 時点で 192 例 (68%) が死亡した。全例の推定 OS 中央値は 46.7 カ月 (95% 41.2-53.4 カ月)、CR 又は nPR 例の OS は 100 カ月であった。単変量解析で、予後不良な染色体異常を有する症例では OS は短く、17 番染色体異常を有する症例の OS 中央値は 10 カ月であった。細胞遺伝学的異常の解析に含める (182 例) 又は含めない (278 例) 場合の、2 つの多変量解析モデルを構築し、OS と治療前の患者背景について解析した。OS が短いことと関連する患者背景は、細胞遺伝学的異常に含めない解析の場合、高齢者、血清クレアチニン高値、LDH 高値、血小板低値、血清アルブミン低値、フルダラビン抵抗性であり、細胞遺伝学的異常の解析では、高齢者、17 番染色体異常又は複合した細胞遺伝学的異常、血小板低値、血清クレアチニン高値、フルダラビン抵抗性、3 回を超える先行治療であった。

主な死亡原因は、感染症と CLL の増悪であった。

ix) OS 及び PFS に関わる多変量 Cox 比例ハザードモデル解析

	ハザード比	95%CI	P 値
PFS (278 例)			

血清クレアチニン mg/L	1.5	1.1-2.0	0.0034
Ln (血小板、 $\times 10^9/L$)	0.62	0.49-0.80	<0.001
Ln (LDH、IU/L)	1.7	1.2-2.5	0.0040
Ln (アルブミン、g/dL)	0.14	0.044-0.42	<0.001
先行治療数	1.12	1.02-1.23	0.017
フルダラビン抵抗性 vs. その他	1.9	1.3-2.8	<0.001
PFS (細胞染色体解析、177 例)			
血清クレアチニン、mg/L	2.0	1.2-3.2	0.0074
Ln (血小板、 $\times 10^9/L$)	0.66	0.49-0.88	0.0043
17 番染色体異常	4.6	2.5-8.2	<0.001
複合した染色体異常、17 番染色体異常を除く	2.6	1.5-4.4	<0.001
11q 欠損	3.0	1.6-5.7	<0.001
先行治療数	1.12	1.009-1.25	0.033
フルダラビン抵抗性 vs. その他	2.3	1.5-3.5	<0.001
OS (細胞染色体解析、182 例)			
年齢	1.03	1.005-1.05	0.019
血清クレアチニン、mg/L	2.3	1.4-3.8	0.0020
Ln (血小板、 $\times 10^9/L$)	0.59	0.44-0.80	<0.001
17 番染色体異常	5.2	2.8-9.6	<0.001
複合した染色体異常、17 番染色体異常を除く	1.9	1.1-3.2	0.015
先行治療数 (>3 vs 3 以下)	1.7	1.008-2.6	0.047
フルダラビン抵抗性 vs. その他	1.8	1.16-2.7	0.0082

Ln, 自然対数.

x) FCR 療法のサイクル数と効果

224 例で FCR が 3 サイクル以上実施され、211 例で第 3 サイクル後の効果判定が行われ、CR 29 例、nPR 39 例、PR 112 例、効果なしが 31 例であった。142 例で、第 3 サイクルと第 5 サイクル以降に効果判定を行い、66 例 (46%) で効果が改善した (PR→CR 28 例、PR→nPR 19 例、nPR→CR 19 例、PR3 例)。

xi) 歴史的対照群との比較 (FC 療法と FCR 療法との比較)

ORR は同等であったが (FCR 75% vs. FC 68%、 $P=0.13$)、CR 率又は nPR 率は FCR 療法が高かった (46% vs. 23%、 $P<0.001$)。FCR 療法で PFS (21 カ月 vs. 11 カ月、 $P<0.001$) と OS (47 カ月 vs. 21 カ月、 $P<0.001$) の延長が認められた。FCR 療法はフルダラビン抵抗性ではない症例の PFS を有意に改善したが (28 カ月 vs. 13 カ月、 $P<0.0001$)、フルダラビン抵抗例では有意な改善は認められなかった (8 カ月 vs. 4 カ月、 $P=0.23$)。先行治療が 3 回までの症例では、FCR 療法により PFS と OS が改善したが

(PFS 28 カ月 vs. 12 カ月、 $P<0.001$ 、OS 52 カ月 vs. 28 カ月、 $P<0.001$)、3 回超の患者では有意な改善は認められなかった (PFS $P=0.99$ 、OS $P=0.24$)。多変量回帰解析による治療前の患者背景の調整後、FCR 療法は、17 番染色体異常又は複合染色体異常 (HR=2.24, $P<0.001$)、 $\beta 2$ マイクロglobulin (HR=1.6, $P<0.021$)、ヘモグロビン (HR=0.89, $P<0.0083$)、先行治療数 (HR=1.10, $P=0.045$)、フルダラビン抵抗性 (HR=1.7, $P=0.0034$) とともに、有意な共変量として、PFS の強固な予後因子の 1 つであった。

⑦ 死亡に至った有害事象

下記、「⑩有害事象 (その他)」を参照。

⑧ Grade 3 以上の有害事象 (NCICTC)

- ・ FCR 療法による主な有害事象は、grade3/4 の好中球減少症であり (それぞれ評価可能サイクルの 21%と 41%であり、15% (grade3) と 66% (grade4) の症例で 1 回以上の好中球減少症が発現した。
- ・ Grade3/4 の血小板減少が、それぞれ評価可能サイクルの 10%と 7%に発現し、16% (grade3) と 18% (grade4) で 1 回以上の血小板減少を発現した。
- ・ Grade3/4 の貧血が 24%の症例で確認された。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象

- ・ リツキシマブに関する毒性は初回投与と関連しており、63%の症例で有害事象が発現し、grade 3 の息切れを発現した 1 例を除き、全ての有害事象が grade1/2 であった。リツキシマブ投与に関わる grade4 の毒性は認めなかった。Grade1/2 の毒性は、発熱 (37%) 悪寒 (50%)、血圧低下 (13%)、悪心・嘔吐 (12%)、息切れ (2%) であった。発疹、倦怠感、頭痛、関節痛は全て grade1 であり発現率は 5%未満であった。

⑩ 有害事象 (その他)

- ・ 規定の 6 サイクルが完了できた症例は 81 例/177 例 (46%) で 68 例が規定量を投与できた。1~3 サイクルを完了した症例は 66 例 (37%)、4 サイクル完了は 16 例 (9%)、5 サイクル完了は 14 例 (8%) であった。6 サイクル前の治療中止の主な原因は骨髄抑制であり、46 例 (26%) に認められた。また、その他の治療中止原因は、治療抵抗例が 16 例 (9%)、感染症が 11 例 (6%)、死亡を含む早期中止が 8 例、医師判断が 4 例、幹細胞移植への移行が 2 例、リヒター症候群発現が 2 例であった。25 例で投薬量の減量を行い、その主な理由は骨髄抑制であった。
- ・ 重篤な感染症 (敗血症、肺炎又は入院を必要とする感染症) が、5%の評価可能サイクル (34/745) 及び症例の 16%に発現した。また、原因不明の発熱 (78/745 サイクル [10%]、症例の 31%) 及び軽微な感染症* (59/745 サイクル [8%]、症例の 18%) が認められた。
*上気道感染症、気管支炎、蜂巣炎 等
- ・ 1 例がサイトメガロウイルス肺炎で試験を中止した。また、単純ヘルペス (4/745 サイクル [1%]) 及び帯状ヘルペス (6/745 サイクル [1%]) が認められた。

- ・ Grade3/4 の遅発性好中球*が CR の 45 例中 5 例に発現し、全症例についても同様の傾向であったが、好中球減少症発現時の骨髄検査で増悪の徴候は認めなかった。Grade4 の好中球減少症は、FCR 療法最終サイクルから 82 日後と 321 日後に発現した。また grade3 の 1 例については、事象が 3 週間継続した。
 - * 好中球絶対数が 1000/ μ L を超え FCR 療法の最終治療の 30 日以降に発現した grade3/4 の好中球減少症。
- ・ 1 例について、FCR 療法 4 サイクル後に急性骨髄性白血病 (French-American-British classification M5) が発現した。当該患者はフルダラビン単剤による治療歴があったが、関連する細胞発生異常は確認されなかった。
- ・ 4 例について、骨髄異形成症候群が発現し (FCR 療法の第 5 又は第 6 サイクルの 1.5 年後、1 年後、9 ヶ月後、3 ヶ月後)、2 例でプリンアナログ単剤の治療歴があり、残りの 2 例ではプリンアナログとアルキル化剤の併用療法が行われていた。3 例で細胞発生異常が認められた。
- ・ 長期追跡後の有害事象の報告
 - i) 規定の 6 サイクルが完了できた症例は 120 例 (42%) で 103 例が規定量を投与できた。4 サイクル以上完了した症例は 169 例 (60%) であり、42 例で 1 回以上の減量が行われた。70 歳以下 (242 例) と 70 歳超 (39 例) を比較した場合、3 サイクル以上実施できた割合に有意差があった (第 3 サイクル以降、 $P<0.05$ 又は $P<0.001$)。早期治療中止の主な原因は骨髄抑制、感染症、治療効果なしであった。多変量解析において、治療の途中中止 (6 サイクル未完了) と患者背景について解析を行い、先行治療が 4 回以上と 70 歳超が独立した関連因子として認められた。
 - ii) 主な毒性は grade3/4 の好中球減少症であり、それぞれ治療サイクルの 22%と 34%に発現し、全サイクルを通じて発現率は一定だった。Grade3/4 の血小板減少症は、治療サイクルの 12.5%と 7.0%に発現した。
 - iii) CTC 第 2 版の基準に従った場合、grade2 の貧血が評価可能サイクルの 11.2%で、grade3/4 はまれ (0.46%) であったが、CTC 第 3 版で評価したところ、grade3/4 の貧血は評価可能サイクルの 7.1%と 4.7%であった。18 例 (6%) において治療を必要とする自己免疫性溶血性貧血が発現した。そのうちの 3 例については治療開始前に活動性の溶血を認めていた。
 - iv) CTC 第 2 版で grade3/4 の感染症と定義される重篤な感染症の主なものは敗血症と肺炎であり、それぞれ治療サイクルの 1.0%と 3.3%に発現した。46 例 (16%) で治療に関連する 1 回以上の肺炎又は敗血症が発現した。重篤な感染症と関連する患者背景について単変量解析を行い、血清アルブミン低値 ($HR=0.02$, $P<0.001$) と好中球数 ($HR=0.87$, $P=0.027$) が関連していた。低アルブミン値は、唯一感染症リスクを高める独立した因子であった。
 - v) 軽微な感染症及び原因不明の発熱は、それぞれ治療サイクルの 8.5%と 10.3%で発現した。

- vi) 単純ヘルペス及び帯状ヘルペスの再活性化では、それぞれ治療サイクルの0.8%と0.7%で認めた。
- vii) 高齢者での早期治療中止例の主な原因は感染症であった（70歳以上24% vs. 9% 70歳未満）。
- viii) 12例（4.2%）が、FCR治療後リヒター症候群に転換し、治療開始から発現までの期間中央値は17ヵ月（範囲2-81ヵ月）であった。9例が死亡した（FCR治療開始からの推定OS中央値：40ヵ月）。
- ix) 9例（3%）で二次性の骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病（1例）が発現し、8例が死亡した（FCR治療開始からのOS中央値：23ヵ月）。

⑩ ガイドラインでの引用状況：

- ・ 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – CLL/SLL. (文献番号なし)。
- ・ 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – Discussion. 引用文献番号 151。

5) 未治療慢性リンパ性白血病に対するフルダラビンとリツキシマブの併用療法について：米国 Cancer and Leukemia Group B (CALGB) の CLAGB9712 試験の結果（開発要望書 文献番号 18, 19, 20, 21）

① 試験の目的：

- ・ 未治療慢性リンパ性白血病に対するフルダラビンとリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性を検討する。
CR 率を 20%から 40%に改善する。
- ・ フルダラビンとリツキシマブ併用療法の最適な投与スケジュールを検討する。

② 主要評価項目：安全性、完全奏効 (complete response, CR) 率

National Cancer Institute Working Group (NCIWG)の判定基準（1996年版）に基づく完全奏効 (complete response, CR) 率

③ 試験フェーズ：臨床第II相試験（2群の比較は予定していない）

④ 治療法：

- ・ **Concurrent regimen**（同時投与、51例）
フルダラビン（25mg/m²、day1-5）を28日毎に投与する。リツキシマブ（375mg/m²）は、第1サイクルに2回（day1とday4、44例）、第2サイクルから第6サイクルではday1に1回投与し、28日毎に繰り返す。なお、残りの7例については、第1サイクルのリツキシマブを分割投与している。day1に50mg/m²、day3に325mg/m²を投与し、第1サイクルの2回目投与（day5）と第2サイクルから第6サイクルまでの投与は375mg/m²を60分で投与した。
治療終了後に効果判定を行った後2ヵ月の観察を行い、不変以上の効果が得られた症例に対してリツキシマブ（375mg/m²/週、4週間）を投与する。
- ・ **Sequential regimen**（連続投与、53例）
フルダラビン（25mg/m²、day1-5）を28日毎に投与する。治療終了後に効果判定を行った後2ヵ月間の観察を行い、不変以上の効果が得られた症例に対

してリツキシマブ（375mg/m²/週、4週間）を投与する。

⑤ 主要評価項目の結果：

効果判定	同時投与 (95%信頼区間)	連続投与 (95%信頼区間)
寛解導入療法 CR	33% (20-46%)	15% (5-25%)
地固め療法 PR→CR	10% (2-18%)	22% (13-36%)
全期間の CR	47% (33-61%)	28% (16-40%)

PR, 部分寛解.

⑥ 副次的評価項目の結果

・奏効率

効果判定	同時投与 (95%信頼区間)	連続投与 (95%信頼区間)
寛解導入療法 CR+PR	90% (82-98%)	77% (66-89%)
全期間の CR+PR	90% (82-98%)	77% (66-89%)

・無増悪生存期間

追跡期間中央値 23 ヶ月時点で、同時投与群の 18 例 (35%)、連続投与群の 15 例 (28%) で増悪を認め、推定 2 年 PFS は両群とも 70%であった。この期間死亡例はなかった。

・全生存期間

本試験に登録された 104 例について 8 例の死亡例を認めた (同時投与 6 例、連続投与 2 例)。同時投与の 6 例中、2 例は CR 中の死亡 (治療又は CLL に関連ない消耗症候群が 1 例と肺塞栓が 1 例)、他の 2 例では毒性 (神経毒性と infusion-related toxicity) により day1 の治療のみを実施し、CLL の増悪により死亡した。残りの 2 例では、計画された治療を実施後、CLL の増悪とリヒター症候群により死亡した。連続投与群の 2 例は、CLL の増悪により死亡した。

・治療効果及び毒性を予測する患者背景

寛解導入療法及び地固め療法中において、CR と関連する患者背景について検討した。同時投与は連続投与と比較し有意に CR 率が高かった ($P=0.048$)。CR 率と、Rai stage (high vs. intermediate, 43% vs. 29%, $P=0.15$)、性別、年齢、LDH 値、 $\beta 2$ マイクロglobulin ($\beta 2M$) 値は関連していなかった ($P<0.40$)。

血液毒性と感染症に関連する患者背景について検討し、同時投与では全身状態が悪い場合 (PS 2 又は 3) ($P=0.02$) に血液毒性が発現し、感染症については関連するものはなかった。連続投与群では、Rai stage が high リスクの場合 ($P=0.0006$) と $\beta 2M$ 高値 ($P=0.0003$) の場合に血液毒性と関連があったが、感染症について関連するものはなかった。

・歴史的対照群との比較 (CALGB9712 試験[FR 療法]と CALGB9011 試験[フルダラビン単剤]の比較)

CALGB9712 試験 (9712 試験) で FR 療法を実施した症例 (104 例) と CALGB9011 試験 (9011 試験) でフルダラビン単剤治療を行った症例 (178 例) の成績を比較した。

9712 試験の 60 例/104 例（60 例の追跡期間中央値 43 ヶ月）、及び 9011 試験の 16 例/178 例（16 例の追跡期間中央値 95 ヶ月）で増悪を認めていなかった。

フルダラビン単剤と比較した場合、FR 療法で CR 率 (0.38 vs.0.20、 $P=0.002$) 及び ORR (0.84 vs.0.63、 $P=0.0003$) が高かった。奏効率と患者背景との関連について多変量解析を行ったが、関連性は特定できなかった。

フルダラビン単剤と比較した場合、FR 療法で PFS が有意に延長され ($P<0.0001$)、2 年 PFS 率は FR 療法群が 0.67 (95%信頼区間[CI] 0.58-0.76)、フルダラビン単剤が 0.45 (95%CI 0.37-0.52) であった。PFS と患者背景との関連について多変量解析を行ったが、関連性は特定できなかった。フルダラビン単剤治療 ($P<0.0001$)、WBC 高値 ($P=0.0003$)、LDH 高値 ($P=0.01$) は早期増悪と有意に関連していた。

フルダラビン単剤と比較した場合、FR 療法で OS が有意に延長され ($P=0.003$)、2 年 PFS 率は FR 療法群が 0.93 (95%CI 0.88-0.98)、フルダラビン単剤が 0.81 (95%CI 0.75-0.82) であった。OS と患者背景との関連について多変量解析を行ったが、関連性は特定できなかった。フルダラビン単剤治療 ($P=0.0006$)、WBC 高値 ($P=0.009$)、高齢者 ($P=0.001$)、LDH 高値 ($P=0.02$) は生存期間が劣ることと有意に関連していた。

- CALGB9712 試験の登録症例の内、低温保存細胞が利用可能な 88 例（同時投与 45 例、連続投与 43 例）について予後因子の検討が行われた。

解析時点において、88 例中 24 例が死亡し、58 例で増悪を認めた（30 例の打ち切り例の追跡期間中央値が 57 ヶ月）。IgVH の検討が可能であった 75 例中 43 例（57%）が、IgVH 未変異 CLL であり、IgVH 変異又は未変異症例の CR 率はそれぞれ 50%と 44%であり ($P=0.62$)、PFS 中央値は、それぞれ 46 ヶ月 (95%CI 34-未到達) と 31 ヶ月 (95%CI 22-42、 $P=0.048$) であった。また、OS で有意差が認められ ($P=0.01$)、IgVH 変異症例では 2 例（9%）の死亡が確認され、未変異症例では 46 例中 16 例（37%）で死亡が確認された。高リスクである del(11)(q22.3)又は del(17)(p13.1)は、IgVH 変異症例では 13%に認められ、未変異症例では 26%であったが ($P=0.24$)、del(13)(q14)はそれぞれ 38%と 28%であった ($P=0.46$)。

p53 の変異については、88 例中 11 例で変異が示唆され、その内の 7 例について exon 6 (3 例) と exon 9 (4 例) の遺伝子多型が確認され、4 例で p53 遺伝子の exon7 及び 8 に非サイレント変異が確認され、これらの内 4 例では del(17)(p13.1)も認められた。非サイレント p53 変異と効果の関連性については、症例数が少ないことから検討していない。

88 例について、細胞遺伝学的解析を行い、2 つ以上の異常を有する症例と、それ以外の症例を比較した場合、PFS と OS に差はなかった。Dohner hierarchical classification を用いて CR 率と PFS 中央値に関する優先順位をまとめた。

	細胞遺伝学的異常
--	----------

	del(17p)	del(11q)	del(6q)	+12	del(13q)	正常
症例数	3	15	1	23	24	22
割合(%)	3	17	1	26	27	25
CR(%)	0	53	100	25	38	64
未増悪	33	7	0	35	46	41
3年 PFS	0.33	0.20	-	0.48	0.58	0.57
SE	NE	0.10	NE	0.10	0.10	0.10
生存率(%)	33	53	100	74	75	86

SE, 標準誤差; NE, 未評価.

CR 率について、各分類で有意な関連性は認めなかったが ($P=0.15$)、高リスク群から低リスク群に移動した場合、PFS で有意な改善が認められた ($P=0.005$)。PFS について、2つの高リスク群 (11q+17p, 20 ヶ月、95%CI 16-34 ヶ月) を合わせ、他の全分類 (tri 12+13q+正常, 44 ヶ月、95%CI 32-65 ヶ月) と比較した場合に有意差が認められた ($P=0.009$)。

解析時点で、88 例中 24 例が死亡したが高リスク群から低リスク群へ移動した場合、有意な改善が認められた ($P=0.004$)。

2つの高リスク群 (11q+17p) では、他の全分類 (tri 12+13q+正常) と比較した場合 OS が劣っていた ($P=0.01$)。

• CALGB9712 試験の長期追跡結果

i) PFS と OS

本試験に登録された 104 例の追跡期間中央値は、117 ヶ月 (範囲 66-131 ヶ月) であった。2 群の PFS 及び OS は同等であり、全例の推定 PFS 中央値は 42 ヶ月 (95%CI 31-46 ヶ月)、全推定 OS 中央値は 85 ヶ月 (95%CI 71-95 ヶ月) であり、5 年時点の推定 PFS 率は 28% (95%CI 19%-37%) であった。解析時点で、71%が生存していた (95%CI 61%-79%)。再発から死亡までの期間の中央値は 45 ヶ月 (95%CI 39-67 ヶ月) であり、再発から 60 ヶ月を経過した後も、40%の症例が生存していた。

ii) IgVH 変異と間期細胞遺伝学的所見

83 例を対象に解析を行い、43%が変異、57%が未変異であった。多変量解析において、IgVH 変異は PFS ($P=0.02$) と OS ($P=0.004$) に有意に関連しており、予後不良な細胞遺伝学的異常では、PFS が劣る傾向にあり ($P=0.06$)、OS が有意に劣っていた ($P=0.01$)。

	症例数	PFS (月)			OS (月)		
		中央値	95%CI	P値	中央値	95%CI	P値
全症例	104	42	31-46	NA	85	71-95	NA
IgVH				0.01			0.01
未変異	47	33	25-44		78	57-105	
変異	36	52	35-88		NR	85-NR	
細胞遺伝学的所見				0.046			0.02

Del(11q)/del(17p)	18	25	16-44		63	44-79	
その他	70	45	25-55		105	84-NR	

CI, 信頼区間; NA, 非適用; NR, 未到達.

iii) PFS 及び OS に関わる多変量モデル

評価項目	症例数	ハザード比	95%CI	P 値
PFS				
IgVH 変異 vs. 未変異	78	1.9	1.1-3.2	0.02
Del(17p)/del(11q) vs. その他	83	1.9	1.0-3.6	0.06
OS				
IgVH 変異 vs. 未変異	78	2.6	1.4-5.1	0.004
Del(17p)/del(11q) vs. その他	83	2.3	1.2-4.4	0.01

iv) 長期間の奏効を維持している症例の特徴

		奏効期間が 24 カ月未満 (34 例)	奏効期間が 84 カ月超 (18 例)	P 値
年齢	中央値	63	61	0.66
	範囲	36-86	40-71	
男性	例数	25	13	1.00
	%	74	72	
白血球数	中央値	104.9	64.9	0.06
	範囲	10.6-436.0	8.8-259.5	
ヘモグロビン g/dL	中央値	12.6	12.5	0.95
	範囲	6.3-15.1	8.3-15.5	
LDH	中央値	212	213	0.91
	範囲	107-950	102-838	
β2 マイクロ グロブリン	中央値	3.5	3.5	0.98
	範囲	1.7-8.2	0.5-24.3	
Rai stage I / II	例数	17	10	0.78
	%	50	56	
Rai stage III / IV	例数	17	8	
	%	50	44	
IgVH 変異	例数	8	13	0.01
	%	35	76	
IgVH 未変異	例数	15	4	
	%	65	24	
細胞遺伝学的所見				
Del(17q)	例数	7	2	0.26
	Del(11q)	%	29	

その他	例数	17	15	
	%	71	88	
診断から治療開始までの期間	中央値	4.1	16.3	0.14
	範囲	0.1-113.1	0.3-156.1	
奏効率				
CR	例数	6	9	0.002
	%	18	50	
PR	例数	15	9	
	%	44	50	
なし	例数	13	0	
	%	38	0	

⑦ 死亡に至った有害事象
記載なし。

⑧ Grade 3以上の有害事象

- ・ 血液学的毒性として、同時投与群では主に grade3/4 の好中球減少症が、6 ヶ月の治療期間全体（寛解導入療法）を通じて認められた。また、地固め療法期間に grade3/4 を発現した症例は、寛解導入療法期間中にも grade3/4 の好中球減少症を発現していた。
- ・ 連続投与群で、地固め療法期間に grade3/4 の好中球減少症を発現した 3 例中 2 例では寛解導入療法期間にも好中球減少症を発現していた。
- ・ 血小板減少症について、同時投与群では 20%、連続投与群では 10%に発現した。
- ・ 貧血について、同時投与群では 4%に発現し、連続投与群での発現はなかった。
- ・ Grade3/4 の肺障害（間質性肺炎、心筋症を伴う間質性肺炎、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎）が、第 2、3、及び 5 サイクル後に発現し、フルダラビン投与中止とコルチコステロイド短期投与で改善した。
- ・ CALGB9712 試験[FR 療法]と CALGB9011 試験[フルダラビン単剤]の比較有害事象について、好中球減少症、血圧低下、呼吸困難が FR 療法で多かったが、他の事象について差はなかった。

事象	9712 試験	9011 試験	P 値
血小板	0.16	0.11	> 0.2
ヘモグロビン	0.07	0.10	>0.2
顆粒球	0.61	0.21	<0.001
感染症	0.26	0.23	>0.2
ヘルペスウイルス	0.12	0.09	>0.2
呼吸困難	0.14	0.03	0.002
血圧低下	0.05	0.01	0.03

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象

- ・ 同時投与群の寛解導入療法において、輸注関連反応が全ての症例で発現した。大部分が grade1/2 の発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧であった。第 2 サイクルでは 2 例のみに輸注関連反応が発現し、地固め療法期間中には発現しなかった。初回投与時、初期 44 例では 9 例 (20%) に grade3/4 の輸注関連の呼吸困難、低酸素血症又は低血圧が発現したが、分割投与を行った 7 例でこれらの事象は認めなかった。
- ・ 連続投与群の地固め療法において、輸注関連反応が 5 例 (9%) に発現した。そのうちの 1 例のみがリツキシマブ初回投与時に grade3 の低血圧を認めた。また 2 例では白血球数の上昇が認められた。

⑩ 有害事象 (その他)

- ・ 治療群毎の毒性 (%)

治療群毎の事象	寛解導入療法 (%)				地固め療法 (%)			
	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4
好中球減少症								
同時投与	2	6	33	43	13	18	11	8
連続投与	21	21	11	28	23	8	0	8
血小板減少症								
同時投与	33	14	14	6	24	8	0	0
連続投与	36	13	8	2	36	5	0	0
貧血								
同時投与	47	18	4	0	14	5	0	3
連続投与	45	15	0	0	18	3	0	0
感染症								
同時投与	16	27	20	0	11	27	3	3
連続投与	17	32	21	2	5	21	3	0
悪心								
同時投与	38	10	0	0	6	0	0	0
連続投与	35	0	2	0	10	3	0	0
嘔吐								
同時投与	8	8	0	0	0	0	0	0
連続投与	6	0	0	0	3	3	0	0
呼吸困難								
同時投与	6	6	10	4	0	9	6	0
連続投与	2	4	6	0	3	3	3	3
低血圧								
同時投与	2	8	6	0	6	0	0	0
連続投与	2	2	0	0	5	0	3	0
発熱								
同時投与	14	18	0	0	8	0	0	0
連続投与	4	14	0	0	5	8	0	0
悪寒								
同時投与	28	8	0	0	3	0	0	0
連続投与	6	2	0	0	13	5	0	0

筋肉痛								
同時投与	22	6	0	0	14	3	0	0
連続投与	8	0	0	0	16	3	0	0
疲労/倦怠感								
同時投与	48	14	0	0	24	6	0	0
連続投与	36	22	4	0	19	14	0	0

- ほとんどの感染症は、日和見感染を除き、フルダラビンの投与で報告されている皮膚粘膜感染症であった。同時投与群では、日和見感染症が8件に確認された（皮膚水痘・帯状疱疹2例、局所単純ヘルペス感染症3例、A型インフルエンザ1例、エコーウイルス感染症1例、ニューモシスチスカリニ肺炎1例）。連続投与群では14件の日和見感染症が確認された（皮膚水痘・帯状疱疹2例、局所単純ヘルペス感染症7例、A型インフルエンザ1例、サイトメガロウイルス感染症1例、ニューモシスチスカリニ肺炎1例）。
- 連続投与群のフルダラビン治療中に、2例において自己免疫性溶血性貧血が発現し、同時投与群では、突発性血小板減少紫斑病と赤血球形成不全が各1例認められた。
- 神経毒性が3例（同時投与群の1例、連続投与群の2例）に発現し、フルダラビン治療の中止で改善した（一過性の錯乱、頭痛、頭痛と錯乱が各1例）。
- CLAGB9712試験とCALGB9011のフルダラビン単剤治療群（178例）との後方視的な比較の結果。

Grade3/4の毒性比較

事象	CALGB9712 割合	CALGB9011 割合	P値
血小板	0.16	0.11	>0.2
ヘモグロビン	0.07	0.10	>0.2
顆粒球	0.61	0.21	<0.001
感染症	0.26	0.23	>0.2
ヘルペスウイルス	0.12	0.09	>0.2
呼吸困難	0.14	0.03	0.002
低血圧	0.05	0.01	0.03

- 長期追跡による治療関連骨髄性腫瘍（t-MN）とリヒター症候群発現に関する検討

寛解導入期間中にt-MNを発現した症例はなかったが、1例で、FR治療の45ヵ月後及びFCR療法によるサルベージ療法の9ヵ月後にt-MNと診断された。

急性骨髄性白血病と診断された症例はなかった。

4例がリヒター症候群と診断された（大細胞性B細胞性リンパ腫3例、ホジキンリンパ腫1例）。3例についてはリヒター症候群発現後1年以内に死亡し、残りの1例についてもリヒター症候群発現の30ヵ月後に死亡している。

⑪ ガイドラインでの引用状況：

- ・米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – CLL/SLL. (文献番号なし)。
- ・米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma – Discussion. 引用文献番号 137-139。
- ・Hematology 2009, American Society of Hematology Education Program Book. Proposal of an algorithm for first- and second-line therapy of CLL. 引用文献番号 29, 30。
- ・カナダ, British Columbia Cancer Agency, Cancer Management Guidelines, Lymphoma (Including Chronic Leukemia and Myeloma), Chronic Leukemia. (引用文献番号なし)。

6) 慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブ投与量の段階的増量に関わる臨床試験 (開発要望書 文献番号 22)

① 試験の目的:

- ・慢性リンパ性白血病等 (マンツル細胞リンパ腫等を含む) の患者に対してリツキシマブを段階的に増量して投与し、最大耐量を確認する。
- ・末梢血リンパ球が多い患者に対する初回投与時の反応を評価する。
- ・高用量と低用量の効果について評価する。

② 主要評価項目: 慢性リンパ性白血病患者に対するリツキシマブ最大耐量の確認。

臨床第 I 相試験の逐次漸増試験法 (3+3 法) を用いて、最低投与量を投与した 3 例において grade 3 又は 4 の毒性が発現しなかった場合、次の投与量で投与を行う。3 例中 1 例に grade 3 又は 4 の毒性が発現した場合、同じ投与量を追加の 3 例に投与する。6 例中 2~3 例において grade 3 又は 4 の毒性が発現した場合は、最大耐量とする。

③ 試験フェーズ: 臨床第 I 相試験に準じる。

臨床第 I 相試験の逐次漸増試験法 (3+3 法) に準じたリツキシマブ投与量の段階的増量に関わる臨床試験。

④ 治療法:

全ての症例に対して、初回投与量としてリツキシマブ 375 mg/m² を 6 時間から 12 時間かけて静注した。2 回目から 4 回目の投与量として、高用量のリツキシマブを一定量で投与した。投与量は 500、650、825、1,000、1,500 及び 2,250 mg/m² の 6 段階とした。リツキシマブは初回投与及び 2 回目以降の増量をふくめ週 1 回で計 4 回投与を行った。各リツキシマブ投与の前にジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを前投与した。

⑤ 主要評価項目の結果:

最高用量である 2,250 mg/m² でも grade3/4 の毒性が発現しなかったことから、最大耐量は確認できていない。

用量	例数	毒性発現例数	Grade	毒性
500 mg/m ²	19	0	—	—

650 mg/m ²	4	1	1	低血圧、悪心
825 mg/m ²	3	0	—	—
1,000 mg/m ²	4	2	1	倦怠感、悪心
1,500 mg/m ²	5	0	—	—
2,250 mg/m ²	12	8	2	発熱、悪寒、悪心、倦怠感

⑥ 副次的評価項目の結果

- CLL 患者の奏効率は 36% であり、全例が PR であった。低用量 (500-825mg/m²)、中用量 (1,000-1,500mg/m²)、高用量 (2,250mg/m²) の奏効率は (CLL 症例)、22%、43%、75% (P=0.03) であり、用量依存性が認められた。高用量で骨髄に対する効果が認められた。
- 全例の無増悪期間中央値は 8 ヶ月であり、生存期間は中央値に達していなかった。推定 1 年生存率は 80% であった。
- フルダラビン反応性の有無はリツキシマブの効果と有意に関連していた (反応性 56% vs. 抵抗性 20%、P=0.02)

⑦ 死亡に至った有害事象

- 芽球性マントル細胞リンパ腫の患者が、初回投与の 3/4 が終了した時点で重篤な事象が発現したため対症療法を行った。4 日後に真菌による進行性の肺炎を発現して入院した。2,250 mg/m² で 2 回目と 3 回目の投与を受けたが、副作用は僅かであった。リツキシマブとは関連のない発熱を認め、血中に 50 個のサイトメガロウイルス陽性細胞を確認し、4 回目の投与前に肺炎で死亡した。

⑧ Grade 3 以上の有害事象

- 初回リツキシマブ投与時に grade 3/4 の事象が、6 例に確認された (12%)。6 例全例が、発熱、悪寒、呼吸困難、低酸素血症を発現し、5 例が重篤な血圧低下を発現した。また、1 例では重篤な血圧上昇を発現した。6 例中 3 例は、白血球数が非常に高く、全例ともマントル細胞リンパ腫であった。

CLL 以外の症例及び WBC 値が中央値より低い症例においても、重篤な有害事象が発現した。CLL 以外の 10 例中 5 例 (50%) において重篤な有害事象が発現したが、CLL の 40 例では 1 例 (2%) のみであった (P<0.001)。

重篤な有害事象を発現した 6 例においてはリツキシマブ投与を一時的に中止し、輸液、ステロイド剤、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの投与による対症療法が行われた。1 例は集中治療室に 24 時間収容された。この 1 例については、2 回目投与日の白血球数が 91×10⁹/L に上昇していたが、リツキシマブの投与を行った。その結果、血圧低下 (86/46) と、発熱 (腋窩体温 38.9℃) が認められ、再度 ICU に収容され (24 時間未満)、次回以降のリツキシマブ投与を中止した。

他の 5 例中 4 例について再投与を試みた (CLL の 1 例は治療継続を拒否)。マントル細胞リンパ腫の 1 例は、2,250mg/m² で投与を実施し、マントル細胞リンパ腫である別の 1 例は増量を行わず 375 mg/m² の週 1 回 4 週間投与を実施した、PLL の症例は、2 回目の投与を 375 mg/m² で行い、その後 1,500 mg/m²

で投与を行った。芽球性マントル細胞リンパ腫の1例については、「⑦死亡に至った有害事象」を参照。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象

- ・ 2回目以降の投与について、500 mg/m²から1,500 mg/m²の投与では、35例中3例に grade 1 の事象を認めた（無症候性の血圧低下、悪心、倦怠感）。2,250 mg/m²の12例中8例（67%）で副作用の有意な発現が認められたが、grade 1/2 の発熱、悪寒、悪心及び倦怠感であり、grade 3/4 の事象は確認されなかった。発熱と悪寒は、主に2,250 mg/m²の初回投与で発現したが、倦怠感及び悪心は3回目及び4回目投与時に発現した。

⑩ 有害事象（その他）

- ・ 初回リツキシマブ投与時に48例（94%）において副作用が確認された。ほとんどの事象は、grade 1 又は grade 2 の発熱及び悪寒であった。軽度の呼吸困難及び無症候性の血圧低下、悪心が一部の症例で確認された。白血球数が最も高かった症例（334×10⁹/L）は慢性リンパ性白血病患者であり、初回投与では軽度な事象のみであった。

事象	割合（%）
全副作用	94
Grade3/4 の副作用	12
副作用	
悪寒	60
発熱	58
呼吸困難	16
血圧低下	16
悪心	12
疼痛	10
頭痛	4
刺痛/痙攣	4

- ・ 好中球減少症（10⁹/L未満）が全症例の27%で認められ、重篤な好中球減少症（0.5×10⁹/L）は11%で認められた。
- ・ 10%の症例において、治療中の血小板数が50%を超えて減少した。
- ・ 原因不明の敗血症又は発熱が10%に発現した。77歳の女性が腸菌による尿敗血症を発現し、3例が細菌感染陰性の発熱性好中球減少症を発現し、1例がリツキシマブ3回投与後5日目に細菌感染陰性の発熱を発現した。
- ・ 軽微な感染症は、10%の症例に認められ、気管支炎、胃腸炎、尿路感染症及びカテーテル部位の局所感染症であった。1例が帯状疱疹を発現した。

⑪ ガイドラインでの引用状況：

- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ), Stage I, II, III, and IV Chronic Lymphocytic Leukemia. 引用文献番号 8。

7) 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫に対するリツキシマブの週 3 回投与スケジュールの検討（開発要望書 文献番号 23）

① 試験の目的：リツキシマブ週 3 回、4 週間投与法の安全性及び有効性の確認

初期の毒性を軽減し、薬物動態を適正化するリツキシマブ投与スケジュールの検討。

② 主要評価項目：週 3 回、4 週間投与法の安全性及び有効性の確認

③ 試験フェーズ：臨床第 I/II 相試験

④ 治療法

1 日目 (cohort I, II, III) リツキシマブ 100mg を 4 時間かけて投与 (速度上昇なし)
3 日目 (cohort I, II, III) リツキシマブ 250mg/m ² (cohort I)、375mg/m ² (cohort II, III) を 50mg/h で投与を開始し、30 分毎に 100mg/h ずつ上昇させ、最大 400mg/h とする。
5 日目以降 (cohort I, II) リツキシマブ 250mg/m ² (cohort I)、375mg/m ² (cohort II) を 50mg/h で投与を開始し、30 分毎に 100mg/h ずつ上昇させ、最大 400mg/h とする。
5 日目以降 (cohort III) リツキシマブ 375mg/m ² を 50mg/h で 15 分間投与し、残りを 1 時間で投与する。

週 3 回投与を 4 週間繰り返す。

⑤ 主要評価項目の結果：

- ・ 忍容性は確認された。
- ・ 33 例中 29 例について評価を行った結果、全奏効率は 52% であり、部分奏効は 14 例、1 例が完全奏効であった。効果が認められなかった症例においては、11 例が不変であり、3 例が治療終了 2 ヶ月後の評価における増悪であった。Intent to treat 解析における全奏効率は 45% (95%CI 28 - 64%) であった。
- ・ 奏効例 15 例の奏効期間中央値は 10 ヶ月 (95%CI 6.8 - 13.2 ヶ月、範囲 3 - 17 ヶ月+) であった。効果は 8 例において継続しており、奏効期間はそれぞれ 4 ヶ月、6 ヶ月、7 ヶ月、7 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、12 ヶ月、17 ヶ月であった。フルダラビン治療抵抗性でリツキシマブが奏効した 7 例の奏効期間中央値は 6 ヶ月であった (範囲 3 - 11 ヶ月)。
- ・ 全症例の無増悪期間中央値は 6 ヶ月であった (範囲 0-18 ヶ月+)。奏効例の無増悪期間中央値は 11 ヶ月 (95%CI 7.8 - 14.2 ヶ月、範囲 3 - 18 ヶ月+) であり、無効例では 6 ヶ月 (95%CI 2.6 - 9.4 ヶ月、範囲 0 - 14 ヶ月+) であった。

⑥ 死亡に至った有害事象

- ・ 初回投与時に grade 4 の事象を発現した症例が、唯一試験を中止した症例であり、リツキシマブと死亡との関連性は、「多分あり (probable)」と判定された。この症例は、年齢 73 歳、アルキル化剤及びフルダラビン治療抵抗性の CLL 症例であり、全身状態 (PS) は 3、血小板減少症が認められたため、治療開始前

に深部静脈血栓に対して低分子量ヘパリンを使用していた。初回投与時に、重篤な低酸素血症、呼吸困難及び頻脈を発現し治療を中止した。治療中止後に症状は改善したが、day 3に喀血と進行性の呼吸困難を発現した。この肺症状(喀血)が死亡の原因となり死亡した。

- ・ 治療後 6 例が死亡し、死因は、肺出血 (1 例)、心筋梗塞 (1 例)、うっ血性心不全 (1 例)、他治療による (1 例) 及び感染症 (2 例) であった。

⑦ Grade 3 以上の有害事象

下記、「⑧薬剤に特徴的な有害事象」及び「⑨有害事象(その他)」を参照。

⑧ 薬剤に特徴的な有害事象

- ・ 20 例において、初回投与時に 1 種以上の infusion-related side effect を認めた。20 例中 13 例は、一過性の低酸素血症、低血圧又は呼吸困難であり、投与中止及び支持療法が必要であった。2 例 (7%) に grade 3 (1 例) 又は grade 4 (1 例、「⑥死亡に至った有害事象」を参照) の事象が発現した。

	全 grade		Grade1		Grade2		Grade3		Grade4	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
悪寒										
Day1	12	36	7	21	5	15	0	0	0	0
Day3	3	9	2	6	1	3	0	0	0	0
発熱										
Day1	11	33	4	12	7	21	0	0	0	0
Day3	4	12	1	3	3	9	0	0	0	0
血圧低下										
Day1	6	18	4	12	1	3	1	3	0	0
Day3	1	3	1	3	0	0	0	0	0	0
呼吸困難										
Day1	10	30	7	21	1	3	1	3	1	3
Day3	5	15	4	12	0	0	1	3	0	0
悪心/嘔吐										
Day1	9	27	7	21	2	6	0	0	0	0
Day3	2	6	2	6	0	0	0	0	0	0
腫瘍痛										
Day1	2	6	2	6	0	0	0	0	0	0
Day3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- ・ 2 回目以降の投与時の輸注関連症状は減少し、軽度な infusion-related events が 12 例に発現した (grade 1 が 8 例、grade 2 が 3 例、grade 3 が 1 例)。この 12 例は、初回投与時にも infusion-related events を発現していた。

⑨ 有害事象(その他)

- ・ 血液毒性は、1 週目に頻繁に認められた。血液検査値の変動は通常一過性であ

り、臨床的に重大なものはなかった。

	Day1		Day2		Day3		Week2-4	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
好中球減少症								
Grade1	0	0	1	3	0	0	1	3
Grade2	0	0	0	0	0	0	4	12
Grade3	3	9	4	12	3	9	5	15
Grade4	3	9	2	6	0	0	0	0
貧血								
Grade1	6	18	7	21	2	6	8	24
Grade2	0	0	0	0	1	3	2	6
Grade3	1	3	0	0	1	3	0	0
Grade4	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症								
Grade1	6	18	4	12	3	9	8	24
Grade2	10	30	3	9	1	3	1	3
Grade3	1	3	0	0	1	3	0	0
Grade4	2	6	2	6	0	0	1	3

- 血小板減少症については例外であり、初回投与時に $50 \times 10^9/L$ 未満～ $20 \times 10^9/L$ で治療を開始した 6 例中 3 例において、 $20 \times 10^9/L$ 未満に減少した。血小板減少症は一過性であり、この 3 例については、リツキシマブ治療を継続したにも関わらず 5 日目に治療前の血小板数に回復した。但し、1 例には血小板輸血を行った。
- 一過性の貧血及び好中球減少症が治療第 1 週目に認められたが、多くの症例において、血球減少症は治療中に、治療前値以上に改善するか、治療前値へと回復している。
- Infusion-related toxicity 以外の毒性は少数であった。また、治療 1 週間より後の血液毒性は少数であった。
- 治療期間中の非血液毒性

	Grade1,2		Grade3		Grade4		Grade5	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
発熱	11	33	0	0	0	0	0	0
倦怠感	15	45	0	0	0	0	0	0
感染症	7	21	4	12	0	0	0	0
疼痛	10	30	0	0	0	0	0	0
悪心/嘔吐	8	24	0	0	0	0	0	0
下痢	3	9	0	0	0	0	0	0
夜間多尿(切迫)	3	9	0	0	0	0	0	0

肺疾患	12	36	0	3	0	3	0	0
血圧低下	8	24	1	3	0	0	0	0
浮腫	1	3	0	0	0	0	0	0
不眠症	1	3	0	0	0	0	0	0
食欲不振	3	9	0	0	0	0	0	0
便秘	1	3	1	3	0	0	0	0
下肢の脱力	2	6	0	0	0	0	0	0
多発性筋炎	1	3	0	0	0	0	0	0
神経障害	3	9	0	0	0	0	0	0
血清 Ca ²⁺ 低値	6	18	1	3	0	0	0	0
出血	2	6	0	0	0	0	1	3†

†治療の day 4 に肺出血のため死亡。

- 1例で治療2週目に敗血症性関節炎を発現した。別の1例については、治療終了1ヵ月目に敗血症と消化管出血により死亡し、他の1例については、治療4週目以降に特発性血小板減少性紫斑病を発現して別の治療が必要となった。
- Infusion-related toxicity を発現した症例で、発現しなかった症例と比較し、リツキシマブ第1回投与(day1)と第2回投与(day3)で、TNF- α ($P=0.007$)、IL-6 ($P=0.058$)、IL-8 ($P=0.02$)、IFN- γ ($P=0.011$)が高くなる傾向が確認された。
- 高齢者で infusion-related toxicity が有意に増加する傾向が確認された(73歳 vs. 62歳、 $P=0.02$)

⑩ ガイドラインでの引用状況：

- 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ), Stage I, II, III, and IV Chronic Lymphocytic Leukemia. 引用文献番号 9。

<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 ed.)

学会からの開発要望書のとおり。

2) Williams Hematology (8th ed.)

学会からの開発要望書のとおり。

3) その他

学会からの開発要望書のとおり下記書籍に記載がある。

- Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed.
- Holland Frei Cancer Medicine. 8th ed.
- CECIL MEDICINE 23rd ed.

- Cancer, Principle & Practice of Oncology.

学会からの開発要望書において、Cancer, Principle & Practice of Oncology. 8th ed.の内容が記載されているが、第9版（Cancer, Principle & Practice of Oncology. 9th ed.、企業見解 文献番号 12）が発刊されたことから、リツキシマブに関連する記載を以下に示す。

CHAPTER 134 CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIAS

TREATMENT AND RESPONSE CRITERIA

Monoclonal Antibodies

< 抜粋 >

Rituximab is a chimeric IgG1 CD20 mAb; CD 20 is expressed on malignant and normal B cells.⁵¹ Relatively low levels of CD20 are expressed on CLL cells compared to normal B or neoplastic B cells of other lymphomas. In addition, circulating CD20 has been demonstrated in plasma of patients with CLL; this may inhibit the capacity of rituximab to bind to CLL cells, resulting in rapid clearance and negatively affecting pharmacokinetics.⁵² Rituximab binds to the large-loop domain of CD20 and mediates antileukemic activity predominantly through complement-dependent cytotoxicity (CDC) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Standard-dose rituximab monotherapy has limited activity in treating patients with CLL (Table 134.6). Dose-intense⁵³ and dose-dense⁵⁴ single agent rituximab increased efficacy (Table 134.6). In addition greater efficacy was seen when rituximab was used as initial therapy for patients with CLL (Table 134.6).⁵⁵ Maintenance rituximab is not routine practice for patients with CLL.

The primary toxicity seen with rituximab is usually with the initial infusion and is predominantly fever and chills. These symptoms are generally mild to moderate and abate with subsequent infusions. Although normal B cells are also targeted by rituximab, trials to date have shown no decrease in Ig levels, and infection rates are low.

Rituximab has been combined with alemtuzumab based on the rationale of targeting two distinct antigens expressed on CLL cells as well as the differential effectiveness by disease site; rituximab has activity in treating lymph node disease, and alemtuzumab is highly effective at clearing blood and bone marrow. Efficacy and tolerability were demonstrated in both untreated

and previously treated CLL (Table 134.6). In addition, rituximab has been combined with high-dose methylprednisolone in an active regimen for untreated and previously treated patients (Table 134.6). Immunosuppression was seen with this combination, owing to use of high-dose steroids, and was effectively managed with prophylactic antibodies. Finally, granulocyte-monophosphate colony-stimulating factor (GM-CSF) may enhance *in vivo* ADCC activity, thereby enhancing the therapeutic activity of rituximab. This formed the basis for a trial that combined these two agents, the final results of which will be compared to historic results with rituximab monotherapy (Tables 134.6).⁵⁶

Chemoimmunotherapy

In vitro data demonstrate synergy between fludarabine and rituximab. Rituximab down-modulates levels of the anti-apoptotic protein bcl-2 and may sensitize leukemia cells to fludarabine-induced apoptosis. Furthermore, fludarabine down-modulates expression of complement-resistance proteins, CD46, CD55, and CD59 on malignant B-cells and renders them more susceptible to rituximab-induced CDC. The randomized phase 2 multi-institutional Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9712 trial evaluated the activity of concurrent versus sequential fludarabine and rituximab as initial treatment for patients with CLL (Table 134.7).⁵⁹ All patients in this study received rituximab, but the concurrent group received 2.5 times the cumulative dose given to the sequential group. This trial demonstrated a significantly higher complete remission rate of 47% in the concurrent group versus 28% in the sequential group. The overall response rate and progression-free survival were not significantly different between the two groups. Shorter progression-free survival was noted for patients with unmutated *IGHV* status; shorter progression-free survival and overall survival were noted for patients with 17p deletion or 11q deletion by FISH. Notably, the incidence of grade 3 to 4 neutropenia was increased in patients who received concurrent fludarabine and rituximab (77%), compared to the sequential patients who received fludarabine alone (41%). No significant difference was seen in the incidence of infection between the two arms. Subsequently, an analysis of all patients treated in the CALGB-9712 trial compared to a historical group of patients treated with frontline single-agent fludarabine in the randomized CALGB-9011 trial (no rituximab) demonstrated a statistically significantly higher complete remission rate, overall response rate, 2-year disease-free survival, and 2-year overall survival for patients who received fludarabine and rituximab.⁶⁰

The combination of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) was initially evaluated in phase 2 trials in previously treated and chemotherapy-naive patients with CLL (Table 134.7).⁶¹⁻⁶³ In 300 previously untreated patients with CLL, the complete remission rate with FCR was 72% and the overall response rate was 95%, with most patients having no detectable disease by two-color flow cytometry evaluation of the bone marrow at the end of therapy.⁶¹ Over 40% of complete responders were free of disease in the bone marrow by PCR testing. The estimated median progression-free survival in a recent report was 80 months. This was the highest response rate reported for any regimen in previously untreated patients with CLL. The German CLL Study Group CLL8 trial was a randomized phase 3 clinical trial of FCR versus FC for previously untreated patients (Table 134.7).⁶⁴ This trial clearly demonstrated superior progression-free survival associated with FCR (median 52 months) versus FC (median 33 months) as well as superior complete and overall response rates at 44% and 95% versus 22% and 88%, respectively. FCR treatment was also associated with higher incidence of grade 3 or 4 neutropenia (33.7% vs. 21%; $P < .0001$); however, there was no difference in the incidence of grade 3 or 4 infection (18.8% vs. 14.9%; $P = .14$). Most important, this trial demonstrated superior overall survival associated with frontline treatment with FCR (84% alive) versus FC (79% alive) at 38 months ($P = .01$). The largest benefit was seen for patients with Binet stage A and B disease and patients younger than 70. The REACH trial was an international randomized phase 3 trial with identical treatment arms as CLL8 and enrolled previously treated patients (Table 134.7).⁶⁵ Eligible patients could only have had one prior treatment that did not include rituximab or FC. The conclusions of this trial were consistent with those of CLL8, superior progression-free survival associated with superior complete and overall response rate for FCR versus FC. Thus far, no difference in overall survival between treatment arms has been observed in REACH.

Efforts to improve the efficacy of the FCR regimen have included adding mitoxantrone to the regimen in phase 2 clinical trials (Table 134.7).^{66, 67} There was no clear evidence that this addition represented a marked improvement over FCR. In addition, in an effort to reduce the myelosuppression of FCR and make the regimen more tolerable, a phase 2 trial was conducted with reduced doses of fludarabine and cyclophosphamide and with the addition of maintenance rituximab, referred to as “FCR-lite” (Table 134.7).⁶⁸ Impressive response rates were reported; important information will come from time to event end points with further follow-up. Rituximab has been combined with pentostatin and cyclophosphamide for previously treated and

chemotherapy-naive patients with CLL (Table 134.7).^{69, 70} Both studies demonstrated that this regimen was active and well tolerated; the principal toxicity was myelosuppression; nausea and vomiting were the most common nonhematologic toxicities.

Results from a variety of clinical trials with chemoimmunotherapy regimens for CLL and non-Hodgkin's lymphomas generally indicate potential for synergy between the monoclonal antibodies and chemotherapy. Indeed, rituximab was also combined with bendamustine and evaluated in phase 2 trials for previously treated and chemotherapy-naive patients with CLL (Table 134.7).^{71, 72} Efficacy and tolerability were demonstrated with this regimen. Furthermore, the "FluCam" regimen is an active and safe regimen of fludarabine combined with alemtuzumab (Table 134.7).⁷³ Confirmation of a superior regimen to FCR for either frontline or salvage therapy will need supporting randomized phase 3 data. Currently the GCLLSG is conducting a phase 3 frontline noninferiority trial comparing FCR versus bendamustine, which will generate interesting data regarding the comparison of tolerability and myelosuppression of these regimens.

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (企業見解 文献番号 13)

44. 造血・リンパ組織の腫瘍 5 慢性リンパ性白血病と類縁疾患

F. 治療法

現在、B-CLL 患者に治癒をもたらす治療法は、適応が若年者に限られる同種造血幹細胞移植療法 (allo-HSCT) のみである。さらには、経過が緩徐で高齢者に好発するので、目標は症状・QOL の改善と OS の延長となる。病初期の B-CLL は臓器腫大や骨髄機能不全を伴い、病期が進行するまでは治療を開始すべきではない (表 2)。その理由は、この病期では一部の患者は無治療でも同年齢の健常人と同等の OS を有することと、この時期に治療を開始することで病期進行を遅らせることはできても、OS の延長はもたらさないことによる。IWCLL は治療開始の指標として、病初期の Rai I/II 期と Binet A 期では、CLL に関連した重篤な症状又は CLL の活動性 (12 ヶ月未満の LDT、骨髄機能低下又は急速なリンパ節増大) があることとした。進行期 B-CLL には chlorambucil (CB) が標準的とされてきたが、日本では未発売であり、同等の効果を有するとされる cyclophosphamide (CPA) 50~100mg/body 連日経口、あるいは 3~4 週間ごとに 1 回 350mg/m² 程度の点滴投与が用いられてきた。進行期 B-CLL を対象とした、CB と抗がん薬の多剤併用療法とを比較した 10 試験、2,035 例の併合解析では、多剤併用療法による奏効率の改善は OS の改善に結びついていない。

進行期 B-CLL に対するプリンアナログ (PNA) を key drug とした治療法の有用性は、1990 年代からの比較試験で示されてきた。CB と PNA の 1 つである

fludarabine (Flu) との比較では、各々完全寛解率 (CRR) と全奏効率 (RR) が 4%、37%と 20%、63%、無増悪生存期間 (PFS) が 14 ヶ月、25 ヶ月であり、Flu が有意に勝っていたが、OS では 55 ヶ月と 66 ヶ月で有意差を認めなかった。これは、後治療として他方の治療法を認める cross over が規定されていたためと考えられる。その他いくつかの CB と Flu の比較試験は同様の結果であった。第 2 世代の比較試験は、Flu その他の PNA 単剤 vs PNA + CPA であり、いずれも単剤と比べ併用では毒性は強いものの、CRR が 6~15% vs 22~38%、PFS が 18~20 ヶ月 vs 41~48 ヶ月と有意に勝っていた。現在は毒性を軽減するための至適な併用療法が検討されている。

B-CLL に対する分子標的薬の有用性も報告されている。Flu にキメラ抗 CD20 抗体の rituximab (R) を 2 種類の投与スケジュール (Flu と同時期、又は終了後に追加) で併用する FR の第 II 相試験では、RR と CRR はともに同時投与群が勝っていた。ヒト化抗 CD52 抗体の alemtuzumab と CB の第 III 相試験では、各々 CRR と RR が 22%、2%と 85%、56%、PFS が 15 ヶ月、12 ヶ月で alemtuzumab が有意に勝っていた。Flu+CPA (FC) と FCR の比較試験が進行中であり、この結果が注目される。

初期治療後の微小残存病変 (MRD) の消失率は、PNA 単剤よりも CPA の併用、さらには分子標的薬の併用により改善している。しかし、この中から治癒例が出てくるのかは、現時点では明らかではない。通常の allo-HSCT は、一部の B-CLL 患者に治癒をもたらすが、その多くは高齢かつ臓器障害を持つことが多いため約 10%の患者にしか適応できず、致命的な合併症の頻度も高い。骨髄非破壊的 allo-HSCT (RIST) は、このような患者背景でも可能であること、この移植法でよく移植前治療として使われる Flu が B-CLL に有効であることから期待されている。SHM 陰性又は予後不良な染色体異常陽性の進行期 B-CLL に対する RIST の短期的成績では、毒性は allo-HSCT より軽度であり、MRD は auto-HSCT より低レベルであった。個々の B-CLL 患者での治療法の選択は、図 1 のように進める。

2) その他

学会からの開発要望書のとおり下記書籍に記載がある。

- ・押味和夫編. 白血病・リンパ腫・骨髄腫-今日の診断と治療.
- ・坂田洋一、小澤敬也編. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts Ver.3.
- ・浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第 3 版.
- ・血液・腫瘍科. 特集, 慢性リンパ性白血病

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン)
学会からの開発要望書のとおり。
- 2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン
記載なし。
- 3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) ガイドライン (学会からの開発要望書への追加)
B. Eichhorst, M Dreyling, T Robak, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 22(Supplement 6): vi50-vi54, 2011. (企業見解 文献番号 5)

treatment by disease stage

treatment of advanced, active disease

(Binet stage A and B with active disease, Binet stage C; Rai 0–II with symptoms, Rai III–IV)

The fitness and co-morbidity of patients need to be evaluated for the choice of the treatment. For assessing the co-morbidity burden, the cumulative illness rating scale represents a helpful tool [13].

An improved survival has been demonstrated following firstline chemoimmunotherapy with FCR in physically fit patients with CLL [I, A] [8]. Therefore, in this patient group (physically active, no major health problems, normal renal function) FCR is the standard first-line therapy. Combinations based on other purine analogs such as cladribine [14] or pentostatin [15] have shown similar activity, but it is uncertain whether they can replace fludarabine in the FCR regimen [II, B].

In patients with relevant co-morbidity, chlorambucil [II, B] seems to be the standard therapy [16]. Alternatives are dose reduced purine analog-based therapies [FC, PCR (pentostatin, cyclophosphamide and rituximab) [III, B] or bendamustine [II,B] [17].

Patients showing a chromosomal defect del(17p) or p53 mutation frequently do not respond to conventional chemotherapy with fludarabine or FC. Even after FCR therapy, progression-free survival of these patients remains short [8]. Therefore, physically fit (and young) patients should be offered an effective initial regimen, of which alemtuzumab is currently the most widely explored, followed by an allogeneic stem cell transplantation within clinical trials [III, B] [18, 19].

treatment of relapse and refractory disease

The first-line treatment may be repeated, if the relapse or progression occurs at least 12–24 months after a monotherapy or 24–36 months after chemoimmunotherapy, respectively [III, B].

If relapse occurs within 12–24 months after monotherapy or 24–36 months after chemoimmunotherapy, or if the disease does not respond to any first-line therapy, the therapeutic regimen needs to be changed to one of the following options [III, B]:

- Salvage regimen, e.g. alemtuzumab, followed by allogeneic Stem cell transplantation in physically fit patients [18].
- FCR for patients relapsed or refractory to first-line therapy with an alkylating agent [20].
- A bendamustine- or alemtuzumab-containing regimen in physically non-fit patients without del(17p) [21]. In subsequent relapses, an attempt with high-dose ofatumumab or rituximab with high-dose steroids can also be made [6, 22].

- An alemtuzumab-containing regimen in patients with del(17p).

In order to achieve better efficacy in patients with bulky disease, alemtuzumab may be combined with fludarabine or steroids [23].

Allogeneic stem cell transplantation is the only curative therapy and is especially indicated in very high risk [del(17p), p53 mutation] and/or refractory disease [18]. The use of autologous hematopoietic stem cell transplantation does not seem to yield better results than chemoimmunotherapies [III, B].

Table 3. Management by stage, risk categories and physical fitness

Stage	Fitness	Molecular cytogenetics	First-line therapy
Asymptomatic Binet A–B or Rai 0–II	Irrelevant	Irrelevant	None
Binet C or Rai III–IV, or symptomatic disease (any stage)	Go Go	No del(17p) del(17p)	FCR FCR, A or FA/Allo SCT
	Slow Go	No del(17p) del(17p)	CLB A
Relapse	Fitness	Molecular cytogenetics	Relapse therapy
Early (<12–24 months after monotherapy or <24–36 months after chemoimmunotherapy)	Go Go	No del(17p)	After chemoimmunotherapy: BR, A or FA/Allo SCT After monotherapy: FCR
		del(17p)	A or FA/Allo SCT
	Slow Go	No del(17p)	FCRa, B, A, O, R + HDS
		del(17p)	A
Late (>12–24 months after monotherapy or >24–36 months after chemoimmunotherapy)	Go Go and Slow Go		Repeat first line

^a Not recommended for patients refractory to fludarabine.

‘Go go’ defines patients with a good physical fitness and low co-morbidity burden, ‘Slow Go’ defines patients with impaired physical fitness and relevant comorbidity burden).

A, alemtuzumab; Allo SCT, allogeneic stem cell transplantation; B, bendamustine; C, cyclophosphamide; Clb, chlorambucil; F, fludarabine; HDS, high-dose steroids; O, ofatumumab; R, rituximab.

Levels of Evidence and Grade of Recommendations

Level	Type of evidence
I	Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well designed, controlled studies. Randomized trials with low false positive and low false-negative errors (high power).
II	Evidence obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials with high false-positive and/or negative errors (low power).

III	Evidence obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled, single group, pre-post, cohort, and time or matched case-control series.
IV	Evidence from well-designed, nonexperimental studies such as comparative and correlational descriptive and case studies.
V	Evidence from case reports.

Grade	Type of evidence
A	There is evidence of type I or consistent findings from multiple studies of type II, III, or IV.
B	There is evidence of type II, III, or IV and findings are generally consistent.
C	There is evidence of type II, III, or IV but findings are inconsistent.
D	There is little or no systematic empirical evidence.

8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174. (開発要望書 文献番号 3)
15. Kay NE, Geyer SM, Call TG et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 405–411. (企業見解 文献番号 14)
20. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1756–1765. (開発要望書 文献番号 4)
22. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1779–1789. (企業見解 文献番号 15)

prognosis

A large monocentric study has shown that the prognosis of CLL patients has improved during the past 30 years independently of stage of the disease [27]. The improved survival was mainly due to a decrease in CLL-attributable mortality in patients younger than 70 years and in patients with Binet stage B or C at diagnosis [III, B]. Moreover, chemoimmunotherapy combinations have been shown to prolong the overall survival in physically fit patients with advanced stage disease [I, A] [8, 28]. In spite of these combinations, patients with del(17p) as well as primary refractory patients still have an impaired prognosis with a median overall survival of <36 months [II, A]. Due to the lack of appropriate therapeutic interventions, the prognosis of early stage CLL has remained unchanged and is dependent on the individual risk profile [I, A].

8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174. (開発要望書 文献番号 3)
28. Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980. (開発要望書 文献番号 15)

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)

学会からの開発要望書のとおり。

5) その他

学会からの開発要望書のとおり下記のガイドラインに記載がある。

- ・ American Society of Hematology Education Program Book.
- ・ カナダ British Columbia Cancer Agency, Cancer Management Guidelines

また、英国、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)で推奨されており、同時に英国National Institute for Health Research (NIHR)からHealth Technology Assessment(HTA、医療技術評価)に関わる報告が公表されている。

英国、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

① Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. (企業見解 文献番号 16)

1 Guidance

- 1.1 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is recommended as an option for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in people for whom fludarabine in combination with cyclophosphamide is considered appropriate.
- 1.2 Rituximab in combination with chemotherapy agents other than fludarabine and cyclophosphamide is not recommended for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.

② Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. (企業見解 文献番号 17)

1 Guidance

- 1.1 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is recommended as a treatment option for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia except when the condition:
 - ・ is refractory to fludarabine (that is, it has not responded to fludarabine or has relapsed within 6 months of treatment) or
 - ・ has previously been treated with rituximab, unless:
 - in the context of a clinical trial, at a dose lower than the dose currently licensed for chronic lymphocytic leukaemia or
 - in the context of a clinical trial, in combination with chemotherapy other than fludarabine and cyclophosphamide.
- 1.2 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is recommended only in the context of research for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia that has previously been treated with rituximab, unless rituximab has been given as specified in section 1.1.
- 1.3 Rituximab in combination with chemotherapy other than fludarabine and cyclophosphamide is recommended only in the context of research for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia.
- 1.4 People with chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine (as defined in section 1.1), who are currently receiving rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.
- 1.5 People with chronic lymphocytic leukaemia that has previously been treated with rituximab other than as specified in section 1.1, who are currently receiving rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide and people who are currently receiving rituximab in combination with other chemotherapy regimens that is not in the context

of research, should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

英国 National Institute for Health Research (NIHR).

- ① Main C, Pitt M, Moxham T and Stein K. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. Health Technology Assessment 2010; Vol. 14(Suppl. 2):27-32. (企業見解 文献番号 18)

Abstract

This paper presents a summary of the evidence review group (ERG) report into the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) based upon a review of the manufacturer's submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) as part of the single technology appraisal (STA) process. The manufacturer's searches for clinical effectiveness and cost-effectiveness data were appropriate and included all relevant studies. The submission's evidence came from a single, unpublished, well-conducted randomised controlled trial (RCT) comparing rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) with fludarabine and cyclophosphamide (FC) alone for the firstline treatment of CLL. There was a statistically significant increase in progression-free survival (PFS) with R-FC compared with FC alone {median 39.8 months vs 32.2 months; hazard ratio [HR] 0.56 [95% confidence interval (CI) 0.43 to 0.72]}.

However, the initial significant treatment benefit for R-FC compared with FC for overall survival was not maintained at a slightly longer follow-up time [median 25.4 months; adjusted HR 0.72 (95% CI 0.48 to 1.09)]. Response rates, numbers of patients with event-free survival and duration of response all favoured treatment with R-FC. Additional evidence from a mixed-treatment comparison model indicated R-FC to be significantly superior to chlorambucil alone for both PFS and overall and complete response rates. The incidence of grade 3 or 4 adverse events was higher in the R-FC arm (77%) than in the FC arm (62%). Dose modifications were also more frequent in this arm, but this did not lead to differences in treatment discontinuation. Roche used a three-state Markov model (PFS, progressed and death) to model the cost-effectiveness of R-FC compared with FC and chlorambucil alone. The model used a cycle length of 1 month and a lifetime time horizon. The approach taken to modelling was reasonable and the sources and justification of estimates were generally sound. The base-case analysis produced an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of £13,189 per quality-adjusted life-year (QALY) for R-FC versus FC, and £6422 per QALY for the comparison of R-FC versus chlorambucil, suggesting that R-FC is cost-effective at normal willingness-to-pay thresholds. One-way sensitivity analyses produced a range of ICERs from £10,249 to £22,661 per QALY for R-FC versus FC, and £5612 and £6921 per QALY for R-FC versus chlorambucil. Probabilistic sensitivity analysis results matched the deterministic results very closely. However, the sensitivity analysis did not fully investigate the uncertainty associated with differential values across arms or with the structural assumptions of the model, and utility values were not drawn from an empirical study. The NICE guidance issued as a result of the STA states that: Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) is recommended as an option for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in people for whom fludarabine in combination with cyclophosphamide (FC) is considered

appropriate. Rituximab in combination with chemotherapy agents other than fludarabine and cyclophosphamide is not recommended for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.

- ② J Drertzke, Barton P, Kaambwa B, et al. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14(Suppl. 2):19-26. (企業見解 文献番号 19)

Abstract

This paper presents a summary of the evidence review group (ERG) report on the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab with chemotherapy compared to chemotherapy only for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) based on the manufacturer's submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) as part of the single technology appraisal (STA) process. Evidence was available in the form of one open-label, ongoing, unpublished randomized controlled trial (RCT), REACH (Rituximab in the Study of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia), conducted by the manufacturer, which compared rituximab with a fludarabine and cyclophosphamide combination (R-FC) to fludarabine and cyclophosphamide (FC) only.

REACH was scheduled to run for 8 years; however, the data provided were immature, with a median observation time at the time of data analysis of 2.1 years. REACH provided evidence of prolonged progression free survival with R-FC compared to FC (10 months, investigators' data), but no evidence of an overall survival benefit with R-FC. Patients refractory to fludarabine and with prior rituximab exposure were excluded from REACH and no controlled studies were identified by the ERG for these patient groups. The ERG had concerns about the structure of the economic model submitted by the manufacturer, which did not allow improvement in quality of life from treatment while in a progressed state. The manufacturer's model further assumed a divergence in cumulative deaths between the R-FC and FC treatment arms from the outset, which did not accord with observed data from REACH. When the survival advantage was removed, the manufacturer's base-case incremental cost-effectiveness ratio (ICER) changed from £15,593 to between £40,000 and £42,000 per quality-adjusted life-year (QALY). With no survival advantage, the ICER became sensitive to changes in utility. There was no good empirical evidence on the utility of CLL patients in different states. Allowing for the possibility of a survival advantage with rituximab (although not supported by current evidence), the ERG performed further modelling, which found that rituximab would be cost-effective at £20,000/QALY (£30,000/QALY) if a reduction in survival advantage relative to the manufacturer's base case of 40% (80%) was assumed. The guidance issued by NICE in July 2010 as a result of the STA recommends rituximab with FC for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia, except when the condition is refractory to fludarabine or where there has been previous treatment with rituximab.

また、米国、American Society of Hematology (米国血液学会)の Education Program Book (2011年)において下記のとおり新たな知見が示されている。

- ① Hematology 2011, American Society of Hematology Education Program Book. Using the Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia to Choose Treatment.

Chemoresistance in CLL

Response rates in CLL have improved significantly with the use of combination immunochemotherapy. The combination of fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR) is associated with higher complete remission rates (between 44% and 72%), with approximately 90% of patients achieving a response and improved overall survival (OS) compared with fludarabine plus cyclophosphamide (FC).¹⁰ However, even with FCR given as the initial therapy, ~ 10% of patients fail to respond and therefore have “primary” resistance.

P53 pathway (chromosome 17p) abnormalities. At the time of initial treatment, ~ 7% of previously untreated patients with CLL requiring therapy have a deletion involving the short arm of chromosome 17 detected by FISH that covers the locus of the p53 gene. In addition, a small number of patients have mutations of the p53 gene without a 17p deletion. Both 17p deletion and the p53 mutation render patients resistant to chemotherapy because the p53 pathway is critical in the cellular response to DNA damage, either by facilitating the repair of the damaged DNA or, if the damage is too great, leading to cell-cycle arrest and/or apoptosis.¹¹ In addition to FISH analysis for 17p deletion, there are increasing data on other methods of assessing p53 abnormalities, such as single nucleotide polymorphism microarray and sequencing of the p53 gene, which carry the same implications as 17p deletion (Figure 2). Therefore, patients with progressive disease in whom the CLL cells have deleted 17p would be expected to have primary resistance to therapies that depend on DNA damage or interference with its repair.¹² In trials of chemotherapy and chemoimmunotherapy, the response rates for 17p-deleted CLL are universally very poor. For example, in the German CLL Study Group CLL8 trial, the complete remission rate for patients with 17p-deleted CLL treated with FCR was ~ 5% compared with 50% for those patients who did not have this genetic abnormality.¹⁰ In addition, the median progression-free survival (PFS) for patients with 17p deletion was only 11.2 months, compared with 51.8 months for FCR generally and with only 38.1% surviving 36 months after frontline FCR therapy in patients with 17p deletion. In addition to the patients with deletions of chromosome 17, there is a smaller group of patients with inactivating mutations of the p53 gene without abnormalities detected by FISH, and these patients also appear to have a poor response to conventional therapy and inferior survival.¹³

FISH chromosome 11q deletion. Patients with deleted chromosome 11q also have a poorer survival than those without this abnormality (although not as poor as patients with 17p deletion).¹⁴ Chromosome 11q is the locus of the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene that lies on the p53 pathway but is not as pivotal in that pathway as the p53 gene itself.^{15,16} The addition of rituximab to fludarabine plus cyclophosphamide appears to overcome the poor prognostic impact of the chromosome 11q deletion,¹⁷ bringing these patients closer to standard-risk patients in terms of response rates and their early PFS. However, there is however mounting evidence that 11q deletion still confers a poor prognosis, because patients appear to relapse more frequently in the medium term (3-5 years) and inferior OS becoming evident in longer-term follow-up.¹⁸

Immunoglobulin gene mutation analysis. The long-term PFS and OS are worse for patients with unmutated immunoglobulin genes compared with patients with mutated immunoglobulin genes. This appears to be independent of the depth of remission, because similar numbers of patients achieve

complete remission in both groups.¹⁹ The explanation for this seems to be that mutated CLL is genetically more stable than unmutated CLL. Therefore, when patients with unmutated CLL relapse, they are far more likely to have developed deletion of chromosome 17p (or presumably mutation of the p53 gene) and therefore are more likely to be resistant to salvage chemotherapy. This concept leads to the natural conclusion that the approach to treatment for these 2 major subsets of CLL should probably be different. A less intense, and therefore less toxic, approach may be appropriate for mutated CLL, in which patients can be relatively easily salvaged with second-line therapy. Conversely, more effective initial therapy but with the possibility of increased toxicity might be considered for unmutated CLL. For example, in patients with poorer-risk CLL, several approaches are currently being studied, including: (1) intensifying the chemotherapy backbone in FCR by the addition of mitoxantrone (FCMR)^{20,21}; (2) the use of consolidation after FCR with mAbs, in particular alemtuzumab, which clearly has some toxicity but also appears to be effective²²; and (3) maintenance therapy after FCR with lenalidomide (or other immunomodulatory drugs). However, an alternative approach might be that unmutated CLL is genetically unstable and that exposing such patients to therapy that damages DNA might be detrimental and should be avoided if possible. It might therefore be worth considering approaches that do not use the p53 pathway, such as the combination of mAbs (alemtuzumab or rituximab) and steroids, the use of alternative therapies such as lenalidomide, or novel therapies such as the emerging BCR pathway inhibitors. It is clear that well-designed clinical trials are needed to address all of these questions. However, it should be emphasized that these approaches currently have very little evidence to support their use in patients with non-17p-deleted CLL and chemoimmunotherapy therefore remains the standard approach outside of clinical trials.

Response assessment

One of the most important predictors of both PFS and OS is the depth of remission after therapy.²³ This is true regardless of the exact therapy used or the line of therapy. In fact, there is now emerging evidence that improving the depth of remission in an individual patient will improve outcome. For example, in the German CLLSG CLL8 trial, the PFS was the same for patients who achieved remission with no detectable minimal residual disease (MRD⁻) after either FC alone or FCR.²⁴ However, almost twice as many patients were MRD⁻ after FCR compared with FC, indicating that approximately half of the patients who were MRD⁻ after FCR would not have been with FC; the survival of these patients appears to be similar to other MRD⁻ patients (ie, extremely good).²⁵ In addition, the conversion of patients from MRD⁺ to MRD⁻ with the use of alemtuzumab consolidation is associated with improvement in PFS for these patients. One of the key questions to be answered is whether we can identify a therapy that is relatively safe when used in consolidation, in which case we may consider this approach in all patients, or at least those who are MRD⁺ after initial therapy; until that time, another question is which patients (if any) should have consolidation with alemtuzumab. It is certainly possible to identify patients who will almost certainly relapse within 1 or 2 years of completing therapy, such as patients who had a short initial remission and are now in a second remission or those who are MRD⁺ after therapy, particularly those who do not have good-risk disease. It appears that using alemtuzumab consolidation in patients with unmutated immunoglobulin genes who are MRD⁺ at the end of therapy may be appropriate, because these patients will relapse early and may have evolved a p53 pathway abnormality.

Selection of therapy according to biology

These new insights into the pathophysiology of CLL have changed the way CLL is

treated and promise to completely revolutionize our approach to the treatment of CLL in the near future. Tailoring of CLL therapy according to the biology of an individual patient and individual disease is already upon us. For example, the combination of FCR is now the standard therapy for CLL, showing an improvement in OS compared with FC, which was the previous “gold standard.” However, there are already patients for whom FCR may not be the most appropriate therapy. Patients with abnormalities of the p53 pathway, usually identified by deletion of chromosome 17p by FISH, have a very poor response to FCR (5% complete remissions in 17p-deleted CLL compared with nearly 50% for those patients without 17p deletion). In contrast, when therapies are used that do not require an intact p53 pathway, such as mAbs or high-dose steroids, then better responses are seen. For example, alemtuzumab is the single agent with the highest efficacy in 17p-deleted CLL, and in a recent trial, the small cohort of patients with 17p deletion had a 24% complete remission rate to alemtuzumab monotherapy.²⁶ Recently, the combination of alemtuzumab with high-dose steroids has been reported to be even more effective in 17p-deleted CLL. The combination of alemtuzumab with high dose methyl prednisolone (CamPred)²⁷ resulted in all 17 previously untreated patients with 17p deletion responding and 65% of them achieving a complete remission. In contrast, the complete remission rate in previously treated patients with 17p deletion was only 14%, indicating that patients should receive targeted therapy as their first treatment rather than after they have failed conventional chemotherapy-based treatments. A second recent trial combined alemtuzumab with oral dexamethasone (CamDex),²⁸ which showed promising activity but not quite as good as that for CamPred, although the patient groups were slightly different. Although FCR might be considered effective cytoreductive therapy in patients with 17p deleted CLL before allogeneic stem cell transplantation because 68% of patients will respond, transplantation is only appropriate for a minority of younger, fitter patients. The combination of mAbs with corticosteroids appears to be more effective cytoreductive therapy and should be considered for patients with deletion of chromosome 17p, particularly because only a few patients are likely to be candidates for transplantation. It is therefore extremely important that all patients are tested by FISH for 17p deletion before they receive any line of therapy, because such a finding will alter the treatment offered.

Figure 3. Broad schema of how I treat CLL (assuming that there are no available trials)

Previous untreated CLL requiring therapy

No significant co-morbidity → FCR
 Significant co-morbidity → alkylating agent (+/- anti-CD20 MoAb)
 17p deleted CLL → CamPred followed by allogeneic stem cell transplant (if approp.)

Relapsed CLL requiring therapy

First remission over 2years → Repeated initial therapy
 Short first remission (< 2 years) → consider alemtuzumab (small nodes) or novel therapy (trial)
 17p deleted → CamPred followed by allogeneic stem cell transplant (if approp.)

Consider the possible role of allogeneic SCT or trials

- 10) Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747):1164-1174. (開発要望書 文献番号 3)
- 11) Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010;24(12):2072-2079. (企業見解 文献番号 20)
- 12) Zenz T, Habe S, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*. 2009;114(13):2589-2597. (企業見解 文献番号 21)

- 13) Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473-4479. (企業見解 文献番号 22)
- 14) Doähner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-1916. (企業見解 文献番号 23)
- 15) Austen B, Powell JE, Alvi A, et al. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood.* 2005;106(9):3175-3182. (企業見解 文献番号24)
- 16) Austen B, Skowronska A, Baker C, et al. Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5448-5457. (企業見解 文献番号25)
- 17) Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2009;115(2):373-380. (企業見解 文献番号26)
- 18) Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood.* 2011;117(11):3016-3024. (企業見解 文献番号27)
- 19) Lin KI, Tam CS, Keating MJ, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood.* 2009;113(14):3168-3171. (企業見解 文献番号 28)
- 20) Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4578-4584. (企業見解 文献番号29)
- 21) Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):570-578. (企業見解 文献番号30)
- 22) Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol.* 2009;144(1):95-98. (企業見解 文献番号31)

- ② Hematology 2011, American Society of Hematology Education Program Book. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. (企業見解 文献番号 10)

Frequency of fludarabine-refractory or fludarabine-resistant disease

In the era of first-line therapy with single-agent fludarabine, 20%-37% of patients at initial treatment would fit the standard definition of fludarabine refractory.^{5,6} In an early study of 147 such patients, only 22% responded to their first salvage therapy, and the median OS was 10 months (Figure 1).¹ The best response rate of 37% was seen in patients whose salvage therapy included purine analogs with alkylators.¹ Since then, as initial CLL therapy has evolved to include these purine analog-alkylator combinations and then, most recently, the anti-CD20 antibody rituximab, the likelihood of refractory disease by the traditional definition has decreased, now 14.5% with FC (fludarabine plus cyclophosphamide) or 7.6% with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) in the German CLL Study Group CLL8 trial.^{3,7} However, in addition to this refractory subgroup, after these more intensive therapies, an additional group of patients still relapse with very short progression free survival (PFS): 5.6% at 6-12 months after FC/FCR and 14.3% at 12- 24 months.⁷ OS was correspondingly short for all of these patients: 21.9 months for those with PFS < 6 months, 21.2 months for PFS 6- < 12 months, and 47.3 months for PFS 12- < 24 months, compared with median OS not reached for those with PFS > 24 months.⁷ The subgroup progressing between

6 and 12 months after FC/FCR had a prognosis comparable to the truly refractory group in this study, whereas even those progressing at 12-24 months had apparently reduced OS. Therefore, even with FC or FCR, approximately one-third of patients had significant treatment resistance that was correlated with poor OS; this category included 39% of patients after FC and 23% of patients after FCR. Not surprisingly, these patients were enriched for 17p deletion, which was present in 34% of the refractory group.⁷

These results underscore that even patients who have up to 24-month remissions after purine analog combination therapy are at high risk for poor outcomes and may be appropriately considered for novel or more intensive therapy.⁸ This observation is further supported by data from the M. D. Anderson Cancer Center, which reported on 112 patients relapsing after front-line FCR therapy.⁹ Although the overall response rate (ORR) in this group was 57% to a variety of salvage FCR, rituximab, or alemtuzumab-based regimens, the median OS was only 33 months, and the 5-year OS was 40%. Those patients who relapsed < 36 months after first-line FCR had only a 12-month OS, compared with 44 months for later relapses.⁹ The data are increasingly indicating that those patients with < 3-year remissions to CIT should not be treated again with the same regimen and should potentially be thought of as more analogous to the true refractory group, to a degree likely dependent on the length of their prior remission. In this review, those patients who do not meet the official definition of refractory because they had an initial response to purine analog– based CIT but then progressed 6-24 months later will be considered CIT resistant. All such relapsed patients should be screened for 17p deletion and, when it is found, these patients should be considered as similar to the true refractory subgroup regardless of the length of their prior remission.⁸ In addition, Richter's transformation should always be considered in the evaluation of these patients and when clinical suspicion warrants, a biopsy should be obtained, because a finding of transformation would significantly alter the therapeutic approach.

Approach to the CIT-refractory CLL patient

The efficacy of different chemotherapy regimens in truly refractory patients can sometimes be difficult to ascertain from the published literature, because studies often include primarily lower-risk and heterogeneous relapsed patients and do not report the outcomes of the refractory patients separately. Furthermore, single-center studies often obtain promising results that prove difficult to reproduce in a multicenter setting. Many of the currently published studies of CIT regimens in relapsed disease include patients refractory to single agent fludarabine, rather than to multi agent CIT, likely a higher-risk subgroup. However, a recent report of 284 relapsed patients treated with FCR that did consider refractory patients separately found that those who were fludarabine refractory had a complete remission (CR)/nodular partial remission (nPR) rate of only 8% (ORR 56%), compared with 46% for other patients previously exposed to fludarabine and alkylators.¹⁰ In multivariable analysis, fludarabine refractory disease was a significant predictor of short PFS and OS, along with 17p deletion and complex karyotype, among others,¹⁰ leading the investigators to conclude that FCR is most appropriate for fludarabine-sensitive patients with up to 3 prior regimens and without 17p abnormalities. Other regimens with described activity in fludarabine-refractory CLL include CFAR (FCR plus alemtuzumab) and OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab), but results are not clearly better than FCR in this group (Table 1).^{11,12} Therefore, although further therapy with CIT may be a reasonable treatment option for a relapsed CLL population without high-risk features, it is of limited benefit in this high-risk subgroup and is not a preferred option.

Treatment options for CIT-refractory CLL

Given that conventional CIT is not a good option in these patients,

alternatives include other approved or available therapies with better activity, stem cell transplantation (SCT), or novel investigational agents (Table 1). For patients who are candidates for SCT, the goal is often to achieve adequate cytoreduction followed by consolidation with reduced intensity allogeneic SCT (alloSCT).

1. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1755-1762. (企業見解 文献番号32)
2. Doähler H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910-1916. (企業見解 文献番号23)
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-1174. (開発要望書 文献番号3)
4. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:3994-4001. (企業見解 文献番号33)
5. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood*. 1998;92:1165-1171. (企業見解 文献番号34)
6. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750-1757. (企業見解 文献番号35)
7. Zenz T, Busch R, Fink A, et al. Genetics of patients with F-refractory CLL or early relapse after FC or FCR: Results from the CLL8 trial of the GCLLSG [Abstract]. *Blood*. 2010;116:2427. (企業見解 文献番号36)
8. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:481-488. (企業見解 文献番号37)
9. Keating MJ, Wierda WG, Tam CS, et al. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia [Abstract]. *Blood*. 2009;114:2381. (企業見解 文献番号38)
10. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011;117:3016-3024. (企業見解 文献番号27)
11. Badoux XC, Keating M, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR) is effective in relapsed patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) [Abstract]. *Blood*. 2009;114:3431. (企業見解 文献番号39)
12. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:196-203. (企業見解 文献番号40)

<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

1) 本邦での臨床試験成績について

本邦において、企業主導の慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブの臨床試験は実施していない。また、日本リンパ網内系学会（及び日本血液学会）からの開発要望書に記載があるとおりの、企業主導以外の慢性リンパ性白血病を対象としたリツキシマブの臨床試験は本邦で実施されていない。

2) 本邦での臨床使用実態について

臨床使用実態について、JST 文献検索サービス JDream II にて「リツキシマブ」と「慢性リンパ性白血病」をキーワードとして用いて検索したが、今回の要望内容と一致するリツキシマブの用法・用量で、フルダラビン又は/及びシクロホスファミドとの併用療法が行われている報告については確認できなかった。

なお、375mg/m²/回を超える用量のリツキシマブ投与、慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブの使用について、日本国内から以下の報告がある。

① リツキシマブ 500mg/m²/回の使用実態について

日本国内では、非ホジキンリンパ腫に対する臨床第 I 相試験において、375mg/m² までの投与について検討されているが、500mg/m² の単回投与及び反復投与は日本では検討されていない。米国で行われた単回投与臨床第 I 相試験では 10mg/m² から 500mg/m² (3 例) までの投与が行われ、500mg/m² で重篤な毒性は発現せず、また毒性の用量依存傾向は認められなかった。なお、500mg/m² は最大耐量 (MTD: maximum tolerated dose) とはみなされていない。その後、米国で行われた反復 4 回投与による臨床第 I/II 相試験で 125mg/m²、250mg/m² 及び 375mg/m² が検討され、375mg/m² が有効投与量域に達していると判断し臨床第 II 相試験以降の用量とした。日本では、250mg/m² 及び 375mg/m² の反復 4 回投与による臨床第 I 試験を実施し、米国の臨床推奨用量が日本人患者でも適用可能であることを確認し、臨床第 II 相試験の用量としている。なお、これまで実施された臨床試験及び使用実績から、非ホジキンリンパ腫患者における日本国内及び海外間で薬物有害反応の発現及び重篤性に特筆すべき相違はない。

日本国内で行われた全身性エリテマトーデス (SLE) を対象とした臨床試験において、1,000mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法・用量を使用している。本用法・用量は欧米において関節リウマチに対して承認となっている。

海外における関節リウマチを対象とした本用法・用量におけるリツキシマブの有害事象は、頭痛、血圧変動、悪心、掻痒、皮疹などのリツキシマブ投与に伴う輸注時反応 (infusion reaction) を主とし、そのほとんどがグレード 1、2 と軽微～中等度であり、リツキシマブの第 1 回目投与に頻発するなど(企業見解 文献番号 41 及び文献番号 42)、有害事象の質、重篤度、頻度において悪性リンパ腫における所見と一致している。

また、本邦におけるリツキシマブの全身性エリテマトーデス (SLE) の臨床第 I/II 相試験において、リツキシマブの 1 回当たり 500mg/body (≒ 375 mg/m²) を 1 週間間隔で 4 回投与する場合と、リツキシマブの 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回投与する場合(欧米における関節リウマチに対する用法用量)

における安全性評価を行っているが、両群ともリツキシマブに起因する薬物有害反応は輸注時反応（infusion reaction）であり、そのほとんどがグレード 1、2 と軽微～中等度であり、リツキシマブの第 1 回目投与に頻発しているなど、有害事象の質、重篤度、頻度において両群に差がなく、本剤の 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回投与する場合の忍容性が確認されている（企業見解 文献番号 43）。

② 慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブ投与に関する国内の臨床使用実態（文献検索）

日本国内における JST 文献検索サービス JDream II にて「リツキシマブ」、「フルダラビン」、「シクロホスファミド」をキーワードとして検索し、慢性リンパ性白血病に対して FCR 療法（リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミド及びミトキサントロン）が実施されていることが確認された報告を得た。

また、「リツキシマブ」と「慢性リンパ性白血病」をキーワードとして慢性リンパ性白血病に対してリツキシマブが投与された報告を検索した。

検索結果は以下のとおり。

【慢性リンパ性白血病に対する FCR 療法】（6 報）

- i) Nakamura M, Nannya Y, Ichikawa M, et al Fludarabine may be associated with secondary myelodysplasia in chronic lymphocytic leukemia. 臨床血液. 2011; 52(9):1140.（企業見解 文献番号 44）

小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ性白血病に対する治療を行った 14 例（発症年齢中央値 55 歳）について、後方視的に評価を行った。完全奏効（CR）が得られた 6 例中 4 例が FCR 療法（フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ）を施行していた。フルダラビンを含む化学療法を実施した 2 例で骨髄異形成を発現した。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- ii) 神尾直，林俊誠，斉藤明生ら． Fludarabine, rituximab 併用療法により Coombs 陰性 AIHA を来した CLL. 臨床血液. 2011;52(8):726.（企業見解 文献番号 45）

1996 年に慢性リンパ性白血病と診断された 1 例（69 歳）について、フルダラビン単剤により治療した。2010 年に脾腫と汎血球減少が進行し、フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ（FCR 療法）による治療を行った。FCR 療法 1 コース目から著しいヘモグロビン尿を呈する溶血性貧血が出現し、直接・間接 Coombs 試験は陰性であった。赤血球結合 IgG 分子数は高値であり、Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血と診断した。（フルダラビン投与後の自己免疫性溶血性貧血が多数報告されているが、多くは Coombs 試験陽性であり、リツキシマブ併用例では Coombs 陰性例が増加する）。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- iii) 永田卓美, 伊藤公人, 脇田充史ら. 胸椎病変に伴う両下肢不全麻痺で発症した慢性リンパ性白血病(CLL)/小型リンパ球性リンパ腫(SLL)の 1 例. 名古屋市立病院紀要. 2009;31: 1-4. (企業見解 文献番号 46)

胸椎病変に伴う両下肢不全麻痺で発症した慢性リンパ性白血病(CLL)/小型リンパ球性リンパ腫患者 1 例 (79 歳) について、FCR 療法 (フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ) を 4 コース施行し、完全奏効 (CR) が得られた (臓器予備能や患者希望を考慮し 4 コースで終了)。脊髄・神経根圧迫の軽減および錐体の信号異常の消失を認めた。入院中からリハビリテーションを施行していたが、ADL の回復が日常生活可能なレベルに到達せず、その後敗血症を併発し、多臓器不全のため永眠した。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- iv) 重光文子, 草間恵美, 大橋洋綱ら. 初発時慢性リンパ性白血病と診断し,再発時にマントル細胞リンパ腫と診断した一例. 臨床血液.2008;49(9):1069. (企業見解 文献番号 47)

初診時 (2005 年 7 月) に、末梢血検査、骨髄検査、骨髄フローサイトメトリー、染色体検査を行い、慢性リンパ性白血病と診断された症例 (68 歳) に、リツキシマブと FC 療法 (フルダラビン、シクロホスファミド) の併用療法 (R-FC 療法) を 6 クール施行し寛解を得た。2007 年 11 月に再発を認め、マントル細胞リンパ腫 (t(11;14)(q13;q32)を確認) と診断された。R-HyperCVAD 療法を施行するも重篤な合併症のため治療継続困難となり、リツキシマブ 8 コースのみの治療を行い寛解に至っている。

※ FCR 療法について、学会発表 (ポスター) では、Keating MJ の論文 (J Clin Oncol. 2005; 23(18):4079-4088.) が引用されていたが、具体的な用法・用量は不明。

- v) 小西朝子, 樋上敦, 太田深雪ら. 深在性トリコスポロン症の 1 例. 臨床皮膚科. 2008;62(1):81-84. (企業見解 文献番号 48)

B 細胞性慢性リンパ性白血病と診断された 1 例 (77 歳) について、FN 療法 (フルダラビン及びミトキサントロン) と FCR 療法 (フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ) を施行したが、徐々に進行を認めた。治療中、T. asahi によるトリコスポロン血症と深在性トリコスポロン症を発現した報告。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- vi) 長瀬大輔, 名取一彦, 和泉春香ら. 著明な脾腫を来たし,FCR 療法が著効を示した CD23 陰性慢性リンパ性白血病の 1 例. 臨床血液. 2007;48(9):1176. (企業見解 文献番号 49)

2004年10月に、脾腫、汎血球減少を指摘された症例（63歳）について、脾臓原発性リンパ腫、原発性脾機能亢進症などを考慮し脾摘を実施した。2005年5月よりリンパ急増多や発熱を繰り返し、末梢血中に異型性の強いリンパ球が出現したため精査を開始し、骨髓と2004年の脾臓組織を再検討し、一般的なB-CLLの特徴は満たさなかったものの、リンパ節病変がわずかであることや骨髓所見よりB-CLLと診断した。FCR療法を施行後、速やかなリンパ球減少と血小板の回復を認めた。

※ 具体的な用法・用量は不明。

【慢性リンパ性白血病に対してリツキシマブ投与（FCR療法以外）が行われた報告】

<文献報告>（5報）

- i) 服部英喜, 桑山真輝, 古武剛, 烏野隆博. 症例 慢性リンパ球性白血病の治療中に合併した慢性骨髄性白血病の1症例. 癌と化学療法. 2011; 38(2):333-336. (企業見解 文献番号50)

B細胞性慢性リンパ球性白血病(B-CLL)と診断された後、慢性骨髄性白血病(CML)と診断された1例(68歳)に対して、B-CLL治療中にリツキシマブ(520mg 1日間)とフルダラビン(25mg 5日間)が投与された事例の報告。

2000年10月にリンパ球増多を認め、B細胞型慢性リンパ性白血病(B-CLL)と診断。2005年6月頃から左上腕、両側頬部に紅斑が出現し、表面形質の性格をもったCLL細胞浸潤を認め、2007年9月に入院し、リツキシマブとフルダラビン併用による治療を行い、紅斑残存も血球数が著名に改善した。紅斑が体幹部に広がり、CLL皮膚浸潤増悪と判断しプレドニゾン50mg/日を開始し、紅斑は改善。プレドニンを漸減し、7.5mg/日でCLLは安定していた。2009年3月よりWBCが10,000/ μ Lを超え、以後漸増し、その後CMLと診断された。イマチニブ導入となり、血球数は正常化、血液学的寛解を得られた。

- ii) 田治孔明, 橋本琢磨, 大畑欣也ら. 白血病治療で多腺性機能不全症候群が改善したCLLの1例. 日本内分泌学会雑誌. 2011; 87(Suppl):77-80. (企業見解 文献番号51)

B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)の経過観察中に増悪を認め、同時に多腺性自己免疫症候群を発症した症例(69歳)にリツキシマブが投与(375mg/m²/週、4週間)された報告。

本入院の3年前にB細胞性慢性リンパ性白血病を発症し、フルダラビンによる化学療法2コースで沈静化した。入院4ヵ月前にCLLの増悪を認め、同時期に血糖値が上昇したため血糖コントロール目的で入院し、血小板減少性紫斑病(ITP)合併CLL、及び多腺性自己免疫症候群Ⅲ型と診断した。入院後、血小板減少が著しく緊急性が高いと判断し、CLLの治療を優先し、

ステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を施行したが改善が乏しく、引き続いてリツキシマブ投与を行い入院 1 ヶ月で血小板数は回復し、CLL は沈静化した。その後 1 年の経過で CLL は安定している。

- iii) Watanabe N, Takahashi T, Sugimoto N, Tanaka Y, Kurata M, Matsushita A, Maeda A, Nagai K, Nasu K. Excellent response of chemotherapy-resistant B-cell-type chronic lymphocytic leukemia with meningeal involvement to rituximab. *Int J Clin Oncol.* 2005 Oct;10(5):357-61. (企業見解 文献番号 52)

化学療法治療抵抗性の B 細胞性慢性リンパ性白血病に対してリツキシマブ(375mg/m²週、4 週間投与/1 サイクル、計 4 サイクル)を投与した症例(70 歳)の報告。

2001 年 5 月に B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) と診断された 1 例について、Rai stage が 0 にも関わらず、シクロホスファミド、フルダラビン、6-メルカプトプリンの単剤投与、又はビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン及びアドリアマイシンの併用療法、及びエトポシドの投与で効果が認められず、顕著な脾腫を伴う白血球数の増加と髄膜炎症状を認め、末梢血と同一の白血球の脊髄液浸潤を認め、B-CLL による合併症と判断した。メトトレキサートとデキサメタゾンの髄腔内投与を繰り返し症状が消失した。またリツキシマブの 4 サイクル投与により、白血球数は正常値に回復し、脾腫は消失した。

- iv) 足立陽子. CD5 陰性慢性リンパ性白血病,非ホジキンリンパ腫に対する cladribine と rituximab 併用療法 -4 例の使用経験-. 新薬と臨牀. 2005; 54(10):1332-1341. (企業見解 文献番号 53)

慢性リンパ性白血病の 2 例にクラドリビンとリツキシマブ (375mg/m²/回) の併用療法を行った事例の報告。1 例 (未治療、Rai II、Binet C、50 歳) では、シクロホスファミド(CPA) 600mg/m²、プレドニゾロン(PSL) 50mg/m² がさらに併用され、リツキシマブを 6 回投与し、2 例目 (未治療、Rai III、Binet C、73 歳) については、リツキシマブが 3 回投与されている。クラドリビンは 0.12mg/kg/日を 3-5 日間投与し、リツキシマブは 375mg/m²/回をクラドリビン投与開始日から 1 週間後に点滴静注した。それを 1 コースとして約 4 週間毎に投与を繰り返した。

1 例目は 6 コース、2 例目は 3 コースの治療を行い、2 例とも部分奏効 (PR) が得られた。

リンパ球減少が認められ、2 例目に G-CSF が投与された。また、血小板減少の遷延化も認められず、血小板数は良好にコントロールされた。また、この 2 例については、重篤な感染症はみられなかった。

- v) 今川潤, 新美寛正, 片山雄太ら. Rituximab 療法により比較的安全に白血病

細胞増多および血小板輸血依存をコントロールし得た多剤耐性 B-CLL の 1 例. 癌と化学療法. 2004;31(2):267-270. (企業見解 文献番号 54)

フルダラビン治療抵抗性の B 細胞性慢性リンパ性白血病症例に対して、リツキシマブを、11 ヶ月間に 15,500mg/32 回投与した 1 例 (61 歳) の報告。

1992 年 3 月に軽度白血球増多を指摘され、1993 年 12 月に初診、B-CLL (Binet A) と診断し、1999 年 4 月よりクロラムブシル療法を開始したが、大型で核小体を有する細胞が増加し、フルダラビン療法を開始した。2001 年 3 月にサイトメガロウイルス (CMV) 網膜症による右目視力障害を発症し、2001 年 11 月に入院。血小板輸血が週 2 回、赤血球輸血が月 1 回程度必要であり、2001 年 11 月と 12 月にフルダラビンを投与したが無効であり、白血球増多による死亡と多剤化学療法の CMV 網膜症悪化による失明の可能性を考慮し、本人・家族の了承を得た後、リツキシマブ療法を 2002 年 1 月に開始した。重篤な infusion reaction が予想されたため、少量分割投与 (day 1 100mg, day 3 200mg, day 5 200mg, day 7 400mg) を行った。Grade 2-3(JCOG)の嘔吐、発熱、蕁麻疹、血圧低下を認めたが、投与の一時中止、点滴時間の最大 12 時間への延長や抗ヒスタミン剤・ステロイド剤投与を行い、数時間で軽快した。凝固異常や腎障害は認めなかった。白血球数はいったん著減したが数日後に再燃したため、投与を継続した。2002 年 4 月より、血小板輸血が不要になった。全身リンパ節・肝腫大が増悪しはじめたが、上記の理由により多剤化学療法は実施せず、リツキシマブ療法を 1-2 週間ごとに行い、約 11 ヶ月で計 32 回 15,500mg の投与となった。2002 年 10 月から再び輸血依存となり全身状態が悪化、永眠した。

<学会要旨> (6 報)

- i) 吉澤成一郎, 伊藤良和, 藤本博昭ら. リツキシマブが奏効した慢性リンパ性白血病合併・副腎皮質ステロイド抵抗性自己免疫性溶血性貧血. 臨床血液. 2011;52(8):726. (企業見解 文献番号 55)

2003 年に慢性リンパ性白血病 (CLL) と診断され Rai 分類 I で経過観察していた症例 (68 歳) について、2010 年 12 月に血小板減少 (8.9 万) と労作時呼吸困難を認め 2011 年 2 月に受診。Hb7.3g/dL と低下し、溶血所見及び網赤血球上昇 (73%)、直接 Coombs 試験陽性を認めた。原病以外の原因がないことから CLL に併発した自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と診断した。プレドニゾロン (1mg/kg) を開始し、8 日目からエンドキサン 50mg を 18 日間併用するも Hb 5.5g/dL まで低下したが、リツキシマブ 375mg/m² 計 4 回投与で Hb 10.9g/dL まで上昇した。

- ii) 頼晋也, 辰巳陽一, 口分田貴裕. 特異な臨床経過を示した若年発症慢性リンパ性白血病の一例. 日本リンパ網内系学会会誌. 2010;50:123. (企業見解)

文献番号 56)

進行性 B 細胞リンパ腫を合併した慢性リンパ腫と考えられた 1 例(32 歳)について、R-CHOP 療法を 6 コース施行し、リンパ節病変は消失した。骨髓に慢性リンパ性白血病細胞の残存を認めたため、HLA 適合血縁者間移植を施行し、経過は良好である。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- iii) 梅野富輝, 鈴木裕子, 片山卓爾ら. 大量胸水にて発症した CD5 陰性 atypical CLL の一例. 臨床血液.2008;49(9):1045. (企業見解 文献番号 57)

表在性リンパ節腫大、肝門部、傍大動脈リンパ節腫大、リンパ球の有意な上昇、胸膜生検で小型の異型リンパ球の増生を認め、低悪性度リンパ腫と診断された症例 (71 歳) について、リツキシマブ+CHOP 療法 6 コースで両側胸水とリンパ節腫大は消失し完全寛解となった。1 年後に腹部リンパ節腫大にて再発し、ACES 療法 (高用量シタラビン、カルボプラチン、エトポシド、プレドニゾン) で部分寛解、リツキシマブ+クラドリビン+ノバントロン (RCC 療法) にてリンパ節は消失し完全寛解を得た。1 年後再度リンパ節腫大があり、リツキシマブ+フルダラビン内服にて外来化学療法中である。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- iv) 大谷知穂, 永田泰之, 柳生友浩ら. 貧血を認める慢性リンパ性白血病の輸血拒否患者に対する治療の 1 方法. 臨床血液. 2007;48(9):1176. (企業見解 文献番号 58)

1994 年より慢性リンパ性白血病で経過観察をしていたが、2004 年に患者 (75 歳) の希望によりフルダラビン治療を行ったが 1 コースで中止した。2006 年 8 月に貧血が進行し、epoetin alpha 6,000 単位の週 3 回投与を開始したが無効であり、8 月 19 日に入院。本人の同意を得てリツキシマブ*による治療を行い、初回投与後急速に白血球が減少した。貧血は悪化 (Hb1.9g/dL) したが、輸血をせずに経過をみたところ改善した。以後、2 回のリツキシマブ投与を行い、貧血が十分に改善した 2007 年 1 月よりフルダラビンによる治療を開始し、良好な経過をたどっている。

※ 学会発表では、リツキシマブ 375mg/m² (計 3 回投与) と報告されていた。

- v) 村田勝一郎, 仲地佐和子, 平良直也. フルダラビン投与後に自己免疫性溶血性貧血を来し、リツキシマブ投与にて改善を認めた慢性リンパ性白血病の一例. 沖縄医学会雑誌. 2006;45(3):72. (企業見解 文献番号 59)

2001 年に B-CLL と診断され、無治療にて経過観察されていた症例 (71 歳) について、2003 年より貧血が進行し、シクロホスファミドとプレドニ

ンの投与を開始したが、改善を認めず CLL の進行を認め、2005 年 5 月よりフルダラビンによる治療を開始した。4 コース施行し重篤な副作用は認めなかったが、5 コース前に著明な貧血を認め、AIHA と診断された。ステロイド投与を行ったが改善を認めず、リツキシマブの投与を行ったところ、貧血の改善を認めた。リツキシマブ投与にて重篤な副作用を認めず、約 1 年経過後後も AIHA の増悪を認めていない。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- vi) 近藤年昭, 志関雅幸, 森直樹ら. 慢性リンパ性白血病を合併した溶血性貧血に対するリツキシマブ投与. 臨床血液. 2006;47(2):138. (企業見解 文献番号 60)

2004 年 10 月、貧血の増悪のため初診となり慢性リンパ性白血病と診断した症例 (58 歳) について、初診時ステロイド剤への反応がなく、2005 年 1 月と 4 月にフルダラビンの投与を行ったが無効であった。8 月からリツキシマブの単独投与を行い、血色素量は 4g/dL から 12g/dL へ著明な改善を認めた。血球減少などの副作用は認めなかった。

※ 具体的な用法・用量は不明。

- ③ リツキシマブ製造販売後調査等における慢性リンパ性白血病へのリツキシマブ投与の使用実態について (本内容は「再審査申請添付資料」として厚生労働省へ提出済み)

平成 13 年 6 月 20 日付医薬品輸入承認により、「CD20 陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の適応を取得した際、発売から 6 ヶ月間、使用患者全例に対する全例調査を実施した。調査期間は、平成 13 年 9 月 4 日 (登録終了日:平成 14 年 2 月 28 日) から平成 15 年 12 月 31 日まで、調査施設は 548 施設 (平均 4.7 例、範囲 1~70 例)、調査症例数は 2,575 例であり、慢性リンパ性白血病患者に対するリキシマブの投与について、2 例の報告があった。

性別	年齢	入院・外来の別	使用理由 疾患名	合併症	使用期間 (投与回数)	効果の 程度	副作用	転帰
F	76	入外	CLL に相当する小リンパ球性リンパ腫 (ワーキング・フォーミュレーション) 第 3 期		4	評価不能	発熱 白血球数減少 下痢 NOS 皮膚落屑 NOS	回復 回復 回復 軽快
M	71	入院	慢性リンパ性白血病 NOS	肺浸潤 NOS 白血病肝浸潤 脾腫	14	評価不能	呼吸困難	軽快

上記 2 例の投与量は以下のとおり。

1 例目: 身長・体重未測定。1 回目投与 250mg、2 回目投与 365mg、3 回及び 4 回目投与: 480mg、1 週間間隔で 4 回投与。

2 例目: 身長 148cm、体重 47kg (体表面積 1.38m²)。day1-6: 10mg を 10hr

で連日投与、day7-8：20mgを10hrで2日間、day9：40mgを10hr、day42-43：80mgを48hr持続投与、day65-66：200mgを48hr持続投与、day79：200mgを2hrで投与。呼吸困難発現日はday8。

また、平成15年9月19日に適応拡大に関わる医薬品輸入承認事項一部変更承認により「中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者」及び「低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫に5～8回の投与」が承認され、リツキシマブの使用実態下における使用成績調査を行った。登録期間は平成16年4月1日から平成17年3月31日までの1年間とし、調査期間は平成16年4月1日から平成18年3月31日までの2年間で、登録症例数は1,232例であったが、慢性リンパ性白血病患者に関する報告はなかった。

さらに、平成13年6月20日付医薬品輸入承認後から収集している自発報告で、原疾患が慢性リンパ性白血病症例での重篤な副作用について7例の報告があった。

No	年齢	性別	原疾患(医師記載)	併用レジメン	副作用名	因果関係(報告者)	転帰
1	57	男	慢性リンパ性白血病	CHOP	PML	関連ないともいえない	死亡
2	68	男	CLL	なし	呼吸困難(ARDS)	明らかに関連あり	回復
3	40	男	CLL/SLL	なし	アナフィラキシーショック	関連あり	回復
4	50	男	慢性リンパ性白血病	フルダラ	肝炎(B型肝炎ウイルス+)	多分関連あり	回復
5	54	女	B-CLL/リンパ腫型	フルダラ	閉塞性細気管支炎	関連ないともいえない	死亡
6	76	男	Lymphoplasmatic lymphoma (CLL)	なし	血小板減少	多分関連あり	回復
					ショック	関連あり	回復
7	81	男	CLL、B cell type	不明	de novo B型肝炎	未記載	軽快

なお、上記自発報告7例のリツキシマブ投与量は以下の通り。

No	1回投与量	投与回数	身長	体重	体表面積	体表面積当たりの投与量(参考)
1	600mg	投与回数不明	-	-	-	-
2	550mg	1回	159cm	51kg	1.51m ²	364mg
3*	4.2mg	1回	177cm	74kg	1.91 m ²	-
4	600mg	4回	163cm	61kg	1.66 m ²	361mg
5	525mg	5回	-	-	-	-
6	510mg	1回	156cm	49 kg	1.46 m ²	349mg
7	投与量・投与間隔不明	4コース	-	-	-	-

*No.3の症例については、投与開始直後に投与を中止している。

(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>

- 1) 欧米において、リツキシマブは慢性リンパ性白血病治療に対して承認を取得しており、標準的薬剤に位置づけられている。また、欧米承認根拠となった多国間多施設共同の大規模ランダム化比較臨床試験において、未治療例と既治療例の双方に対して有用性が認められていることから、「CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病」とすることは妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

- 1) 欧米で承認されている用法・用量であり、要望内容は妥当であると考ええる。
- 欧米では、フルダラビン又は/及びシクロホスファミドの化学療法剤との併用療法が承認されており、リツキシマブ単剤の治療はガイドラインでも推奨されていないことから、日本においてもフルダラビン又は/及びシクロホスファミドの化学療法剤との併用で用いられるべきである。
- また、リツキシマブの用量について、第1サイクルは $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、第2サイクル以降は $500\text{mg}/\text{m}^2$ とすべきである。
- なお、日本国内では $500\text{mg}/\text{m}^2$ の単回投与及び反復投与に関する検討は行われていないが、下記の理由により日本国内でも適用可能であると考ええる。

- ① 慢性リンパ性白血病の治療法について、海外と日本で相違はない。
- ② リツキシマブの薬物有害反応に用量依存傾向は認められていない。また、米国で行われた慢性リンパ性白血病に対する増量試験でも同様の傾向であった。

※ 慢性リンパ性白血病患者に対する増量試験 (O'Brien SM. J Clin Oncol. 2001; 19(8):2165-2170.) でも、 $500\text{mg}/\text{m}^2$ から $1500\text{mg}/\text{m}^2$ の間で用量依存傾向は確認されていないが、 $2250\text{mg}/\text{m}^2$ では発現率が高い。しかし、 $2250\text{mg}/\text{m}^2$ は臨床使用されておらず、現実的な用量ではない。

- ③ 上述のとおり、本邦におけるリツキシマブの全身性エリテマトーデス (SLE) の臨床第 I / II 相試験において、リツキシマブの 1 回当たり $500\text{mg}/\text{body}$ ($\div 375\text{mg}/\text{m}^2$) を 1 週間間隔で 4 回投与する場合と、リツキシマブの 1 回当たり $1,000\text{mg}/\text{body}$ を 2 週間空けて 2 回投与する場合 (欧米における関節リウマチに対する用法用量) における安全性評価を行っているが、両群ともリツキシマブに起因する薬物有害反応は輸注時反応 (infusion reaction) であり、そのほとんどがグレード 1、2 と軽微であり、リツキシマブの第 1 回目投与に頻発しているなど、有害事象の質、重篤度、頻度において両群に差がなく、本剤の 1 回当たり $1,000\text{mg}/\text{body}$ を 2 週間空けて 2 回投与する場合の忍容性が確認されている (企業見解 文献番号 43)。なお、 $1,000\text{mg}/\text{body}/\text{回}$ は $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を体表面積 2.00m^2 (身長 186cm、体重 76kg) の患

者に投与する場合の相当量であることから、本投与量は多くの日本人に対して外挿可能であると考ええる。

- ④ 既承認の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する投与において、海外と日本で有害事象／薬物有害反応の発現傾向に相違はない。また、リツキシマブの薬物有害反応に対する観察、処置は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫と慢性リンパ性白血病と同様であると考ええる。

慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブの用法・用量は、infusion-reaction が頻発する第 1 サイクルが 375mg/m² であり非ホジキンリンパ腫の用法・用量と同一である。第 2 サイクル以降に 500mg/m²/回で投与を行うが、非ホジキンリンパ腫同様、リツキシマブに関連する infusion-reaction は減少する傾向にある（開発要望書文献 14 及び文献 16）。

また、FC 療法と FCR 療法を比較した場合、好中球減少症等の骨髄抑制の発現の頻度や重篤度が FCR 療法で高くなる傾向はあるが（開発要望書 文献 3 及び文献 4）、忍容性は海外の臨床試験で確認されている。なお、確認された毒性は、非ホジキンリンパ腫の治療で確認されている事象であり、FC 療法との併用及び 500mg/m² での投与による毒性プロファイルの変化は認められていないことから、海外の添付文書で規定されている前治療を実施することでリツキシマブ 500mg/m²/回の投与は日本の患者に対しても適用可能であると考ええる。

慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブ投与の際の前治療等

	慢性リンパ性白血病患者へのリツキシマブ投与時の前治療について
米国	各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。 CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。
英国	CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10 ⁹ /L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び／若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。
加国	CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール）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 25×10 ⁹ /L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び／若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減さ

	<p>せるために、リツキシマブの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキシマブ投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 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。</p>
豪国	<p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / L$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p>

<臨床的位置づけについて>

- 1) リツキシマブは、フルダラビン又は/及びシクロホスファミドとの併用で、未治療、再発又は治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療法として欧米で承認されており、また、欧米及び日本の専門医が引用するガイドラインで推奨されており、標準的薬剤に位置づけられている。慢性リンパ性白血病に対する欧米と日本での治療方針は同等であると考えられることから、日本においても、同一の臨床的位置づけ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) リツキシマブ 500mg/m² 投与試験

リツキシマブの 500mg/m² 投与について、日本国内では検討されていないことから、臨床第 I 相試験に準じた安全性確認試験 (3 例+3 例) が考えられるが、リツキシマブ単剤では効果がなく、海外での承認内容やガイドラインでの推奨治療がフルダラビン又は/及びシクロホスファミドとの併用療法であることから、リツキシマブ単剤治療を用いる試験は倫理的に問題があり、試験実施は困難であると考えられる。

2) 一般臨床試験

海外で実施された CLL8 試験 (未治療例対象) 及び REACH 試験 (再発・治療抵抗性症例対象) データの日本の患者への外挿を目的としたブリッジング試験が考えられるが、「1. 要望内容に関連する事項 企業としての開発の意思 (開発が困難とする場合、その特段の理由)」に記載したと

おり、被験者の確保が困難であり、試験を計画した場合でも試験の実行は困難であると考えられる。

- 3) 学会及び専門医の協力を得て、慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブの使用について、リツキシマブの使用を、リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミド（FCR療法）又はリツキシマブとフルダラビン（FR療法）に限定したうえで、一定期間の全例調査として日本全国の医療機関を対象に使用実態調査を行い、有効性及び安全性に関する集計データをまとめることは実行可能であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターが提供するがん情報サービスの慢性リンパ性白血病・小細胞性リンパ腫 (<http://ganjoho.jp/public/cancer/data/CLL.html>) によると、日本での発症率は10万人に0.3人前後であることが示されており、総務省統計局から公表されている人口推計-平成23年11月報-の総人口1億2776万人をもとに算出すると、日本の慢性リンパ性白血病の患者数は約380人とも推測される。

6. 参考文献一覧

- 企業見解 1. Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 04/19/2011, Supplement Number #5344. Food and Drug Administration. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103705s5344lbl.pdf [Cited 2011 November 22]
- 企業見解 2. European Medicines Agency. Mabthera, rituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera - EMEA/H/C/000165 -II/0070/G. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [Cited 2011 November 22]
- 企業見解 3. Health Canada. RITUXAN, product monograph. Available from: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=65597> [Cited 2011 November 22]
- 企業見解 4. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04141-3> [Cited 2011 November 22]
- 企業見解 5. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 22(Supplement 6):

- vi50-vi54, 2011.
- 企業見解 6. CLLGlobal Research Foundation. CLL Introduction. <http://www.clglobal.org/CLLintro/index.htm>
- 企業見解 7. Tsukasaki K, Lohr D, Sugawara K, et al. Comparative genomic hybridization analysis of Japanese B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with clinical course. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(2):261-266.
- 企業見解 8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the InternationalWorkshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-5456.
- 企業見解 9. Hillmen P. Using the Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia to Choose Treatment. *Hematology /Am Soc Hematol Educ Program*. 2011, p104-109.
- 企業見解 10. Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology /Am Soc Hematol Educ Program*. 2011, p110-118.
- 企業見解 11. 国立保健医療科学院. 臨床研究（試験）情報検索. Available from: <http://rctportal.niph.go.jp/>
- 企業見解 12. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P1973-1987.
- 企業見解 13. 日本臨牀腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版. 南江堂, 2009, p703-707.
- 企業見解 14. Kay NE, Geyer SM, Call TG et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 405–411.
- 企業見解 15. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1779–1789.
- 企業見解 16. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11907/44906/44906.pdf> [Cited 2011 November 25]
- 企業見解 17. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13045/49855/49855.pdf> [Cited 2011 November 25]
- 企業見解 18. Main C, Pitt M, Moxham T and Stein K. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14(Suppl. 2):27-32.
- 企業見解 19. J Drertzke, Barton P, Kaambwa B, et al. Rituximab for the treatment

- of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14(Suppl. 2):19-26.
- 企業見解 20. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010;24(12):2072-2079.
- 企業見解 21. Zenz T, Habe S, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*. 2009;114(13):2589-2597.
- 企業見解 22. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-4479.
- 企業見解 23. Doähner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-1916.
- 企業見解 24. Austen B, Powell JE, Alvi A, et al. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood*. 2005;106(9):3175-3182.
- 企業見解 25. Austen B, Skowronska A, Baker C, et al. Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5448-5457.
- 企業見解 26. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2009;115(2):373-380.
- 企業見解 27. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011;117(11):3016-3024.
- 企業見解 28. Lin KI, Tam CS, Keating MJ, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood*. 2009;113(14):3168-3171.
- 企業見解 29. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4578-4584.
- 企業見解 30. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;152(5):570-578.
- 企業見解 31. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term

follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol.* 2009;144(1):95-98.

企業見解 32. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1755-1762.

企業見解 33. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:3994-4001.

企業見解 34. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood.* 1998;92:1165-1171.

企業見解 35. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1750-1757.

企業見解 36. Zenz T, Busch R, Fink A, et al. Genetics of patients with F-refractory CLL or early relapse after FC or FCR: Results from the CLL8 trial of the GCLLSG [Abstract]. *Blood.* 2010;116:2427.

企業見解 37. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010:481-488.

企業見解 38. Keating MJ, Wierda WG, Tam CS, et al. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia [Abstract]. *Blood.* 2009;114:2381.

企業見解 39. Badoux XC, Keating M, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR) is effective in relapsed patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) [Abstract]. *Blood.* 2009;114:3431.

企業見解 40. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:196-203.

企業見解 41. Cohen SB, Emery P, Maria W, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.

企業見解 42. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-920.

企業見解 43. Tanaka Y, Yamamoto K, , Takeuchi T. et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus.. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):191-197

企業見解 44. Nakamura M, Nannya Y, Ichikawa M, et al Fludarabine may be associated with secondary myelodysplasia in chronic lymphocytic leukemia[abstract]. *臨床血液.* 2011; 52(9):1040.

企業見解 45. 神尾直, 林俊誠, 斉藤明生ら. Fludarabine,rituximab併用療法により Coombs陰性AIHAを来したCLL[abstract]. *臨床血液.* 2011;52(8):726.

企業見解 46. 永田卓美, 伊藤公人, 脇田充史ら. 胸椎病変に伴う両下肢不全麻痺で発

- 症した慢性リンパ性白血病(CLL)/小型リンパ球性リンパ腫(SLL)の1例. 名古屋市立病院紀要. 2009;31: 1-4.
- 企業見解 47. 重光文子, 草間恵美, 大橋洋綱ら. 初発時慢性リンパ性白血病と診断し, 再発時にマントル細胞リンパ腫と診断した一例[abstract]. 臨床血液. 2008;49(9):1069.
- 企業見解 48. 小西朝子, 樋上敦, 太田深雪ら. 深在性トリコスポロン症の1例. 臨床皮膚科. 2008;62(1):81-84.
- 企業見解 49. 長瀬大輔, 名取一彦, 和泉春香ら. 著明な脾腫を来たし, FCR療法が著効を示したCD23陰性慢性リンパ性白血病の1例[abstract]. 臨床血液. 2007;48(9):1176.
- 企業見解 50. 服部英喜, 桑山真輝, 古武剛, 烏野隆博. 症例 慢性リンパ球性白血病の治療中に合併した慢性骨髄性白血病の1症例. 癌と化学療法. 2011; 38 (2):333-336.
- 企業見解 51. 田治孔明, 橋本琢磨, 大畑欣也ら. 白血病治療で多腺性機能不全症候群が改善したCLLの1例. 日本内分泌学会雑誌. 2011; 87 (Suppl) :77-80.
- 企業見解 52. Watanabe N, Takahashi T, Sugimoto N, Tanaka Y, Kurata M, Matsushita A, Maeda A, Nagai K, Nasu K. Excellent response of chemotherapy-resistant B-cell-type chronic lymphocytic leukemia with meningeal involvement to rituximab. Int J Clin Oncol. 2005 Oct;10(5):357-61.
- 企業見解 53. 足立陽子. CD5陰性慢性リンパ性白血病, 非ホジキンリンパ腫に対する cladribineとrituximab併用療法 -4例の使用経験-. 新薬と臨牀. 2005; 54(10):1332-1341.
- 企業見解 54. 今川潤, 新美寛正, 片山雄太ら. Rituximab療法により比較的安全に白血病細胞増多および血小板輸血依存をコントロールし得た多剤耐性B-CLLの1例. 癌と化学療法. 2004;31(2):267-270.
- 企業見解 55. 吉澤成一郎, 伊藤良和, 藤本博昭ら. リツキシマブが奏効した慢性リンパ性白血病合併・副腎皮質ステロイド抵抗性自己免疫性溶血性貧血 [abstract]. 臨床血液. 2011;52(8):726.
- 企業見解 56. 頼晋也, 辰巳陽一, 口分田貴裕. 特異な臨床経過を示した若年発症慢性リンパ性白血病の一例[abstract]. 日本リンパ網内系学会会誌. 2010;50:123.
- 企業見解 57. 梅野富輝, 鈴木裕子, 片山卓爾ら. 大量胸水にて発症したCD5陰性 atypical CLLの一例[abstract]. 臨床血液. 2008;49(9):1045.
- 企業見解 58. 大谷知穂, 永田泰之, 柳生友浩ら. 貧血を認める慢性リンパ性白血病の輸血拒否患者に対する治療の1方法[abstract]. 臨床血液. 2007;48(9):1176.
- 企業見解 59. 村田勝一郎, 仲地佐和子, 平良直也. フルダラビン投与後に自己免疫性溶血性貧血を来たし, リツキシマブ投与にて改善を認めた慢性リンパ性白血病の一例[abstract]. 沖縄医学会雑誌. 2006;45(3):72.
- 企業見解 60. 近藤年昭, 志関雅幸, 森直樹ら. 慢性リンパ性白血病を合併した溶血性貧血に対するリツキシマブ投与[abstract]. 臨床血液. 2006;47(2):138.