

(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-268.1、II-268.2
	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。)	II-268.1 CD20 陽性の低悪性度又は濾胞性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法 II-268.2 CD20 陽性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法 (CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	II-268.1 CD20 陽性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法として、リツキシマブを単剤にて 2 ヶ月毎又は 3 ヶ月毎に、増悪を認めるまで又は 2 年間、投与する。 II-268.2 リツキシマブを含む又は含まない多剤併用寛解導入療法が奏効したのちにリツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> を 2 ヶ月毎に、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)  要望番号毎に企業見解を提出することになっておりますが、要望内容が重複していることから、要望番号 II-268.1 と II-268.2 を 1 つの企業見解として提出させていただきます。

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中  <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中      <input type="checkbox"/> 承認審査中  <input 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 type="checkbox"/> 国内開発なし  (特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり   <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」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  <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)  <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  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)  特定非営利活動法人グループ・ネクサスから提出された開発要望書のとおり、低悪性度及びろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫はリンパ組織から発生する悪性腫瘍の一種であり、また、日本血液学会 (日本臨床腫瘍学会、日本リンパ網内系学会) より提出された開発要望書のとおり、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、化学療法や免疫化学療法による初回治療に対して多くの患者が奏効するが、治癒は期待し難く、再発・再燃を繰り返すうちに奏効率が低下し、初回再発後の生存期間中央値は 4 年～5 年といわれているほか、再発・再燃を繰り返しているうちに、予後不良である中等度、又は高悪性度型への病理組織学的転換が生じ、死に至る可能性が高い疾患である。  よって、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性  <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている  <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  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p>

	<p>低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫では、奏効期間を延長し再発・再燃を抑制することで、再発・再燃までの期間、次回化学療法の開始時期を延長し、また、生存期間を延長することが重要である。</p> <p>従来、化学療法や免疫化学療法後に治療を行わず無治療観察で経過を追跡してきたが、リツキシマブによる維持療法を行うことで、無治療観察の場合と比較し、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) 並びに一部の試験において全生存期間(overall survival, OS)の延長が確認された(開発要望書 文献番号 11-19)。これに伴い、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ維持療法が、欧州及び米国において承認され、また、専門医が引用するガイドラインに掲載され、標準的治療法として位置づけられている。</p> <p>欧米では、無治療観察に代わり、リツキシマブの維持療法が導入されていることから、「ア既存の療法が国内にない」に該当し、また、無治療観察と比較して無増悪生存期間と全生存期間の改善が認められていることから「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。</p> <p>なお、非ホジキンリンパ腫治療について、欧米と日本で相違はなく、また、日本国内において低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の承認を取得している薬剤はない。</p> <p>海外において 3 種類の維持療法スケジュールが承認されているが、どの維持療法スケジュールが優れているかについて、検証はされていない。しかし、いずれの維持療法スケジュールにおいても無治療観察群と比較して、無増悪生存期間を有意に改善し、全生存期間についても改善または改善傾向が示され、さらに費用対効果についても有用性 (イギリス、NICE) が検証されていることから、リツキシマブ維持療法の医療上の必要性は高いと考える。</p>
備考	<p>リツキサン注 10mg/mL (一般名: リツキシマブ (遺伝子組換え)) につきまして、この度、患者団体名である特定非営利活動法人グループ・ネクサス (II-268.1) 及び日本血液学会 (II-268.2) より、リツキシマブ維持療法に関する未承認薬・適応外薬の要望が提出されております。</p> <p>現在、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアにおいては、対象患者や治療スケジュールが異なる 3 種類のリツキシマブ維持療法が承認されており、その内の 2 種類について開発要望書が提出されています。</p> <p>リツキシマブの維持療法については、日本で治験が進行中ではありますが、最終観察終了 (2013 年 11 月) までに長期間 (2 年間) を要します。欧米で既に承認されており、ろ胞性リンパ腫 (低悪性度非ホジキンリンパ腫) のガイドラインでは標準的治療法として位置づけられております。また、イギリスでは NICE により費用対効果</p>

の有用性が認められ、その使用が推奨されています。

リツキシマブ維持療法については、2006年11月2日付でNPO法人「明日の医療を考える会」より、厚生労働省に、欧州、米国で承認となったリツキサンの維持療法について、日本国内での早期承認に関する要望書が提出され、同時に当社にも同じ内容の要望書を頂いています。その後、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構との協議を経て、リツキシマブ維持療法の開発を開始しました。

この度、患者団体及び関連学会より同様の要望が提出されたことから、リツキシマブ維持療法は日本においても医療上の必要性が非常に高いと考えられますが、リツキシマブ維持療法は2年間という長期期間の治療を行う上、臨床試験では被験者の登録から観察まで長期にわたることから、開発着手から一変承認申請に至るまで長期間を必要とします。

このような状況から、現在リツキシマブ維持療法に関する治験を実施中ですが、早期承認にむけた公知申請の可能性についてもご検討頂きたいと存じます。

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に下線)	
	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  <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
備考			
独国	ガイドライ ン名		
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ		

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

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理

由の概略等>

追加事項なし。学会からの開発要望書のとおり。

<海外における臨床試験等>

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) 未治療進行期低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたCVP療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法と無治療観察を比較するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al: Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and predonisone prolong progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study. . J Clin Oncol. 2009; 27:1607-1614. (開発要望書 文献番号 11)

- ① 試験の目的：優越性検証

進行期低悪性度リンパ腫患者に対し、標準的化学療法後にリツキシマブ維持療法を実施した場合、無増悪生存期間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)

リツキシマブ維持療法群又は無治療観察群へのランダム化後 2 年時点での増悪又は死亡。

- ③ 試験フェーズ：臨床第Ⅲ相試験

- ④ 治療法：

・寛解導入療法

- i) CVP 療法

シクロホスファミド (1,000mg/m<sup>2</sup>、day1)、ビンクリスチン (1.4mg/m<sup>2</sup>[最大 2.0mg]、day1) 及びプレドニゾン (100mg/m<sup>2</sup>、day1-5) を 21 日毎に 6～8 サイクル繰り返す。

- ii) CF 療法

シクロホスファミド (1,000mg/m<sup>2</sup>、day1)、フルダラビン (20mg/m<sup>2</sup>、day1-5) を 28 日毎に 6 サイクル又は 4～6 サイクル繰り返す。

※ 当初、CVP 療法と CF 療法にランダム化されていたが、CF 療法で死亡例が高率に認められたため、CF 療法への登録を中止し、以降の症例は全て CVP 療法に登録した。

・維持療法

寛解導入療法で不変以上の効果が認められた症例を、リツキシマブ維持療法群 (n=158) と無治療観察群 (n=153) にランダム化した。リツキシマブ維持療法群では、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>/週 1 回の 4 週間投与を 6 ヶ月毎に 4 回繰り返した。

- ⑤ 主要評価項目の結果：

・追跡期間中央値 ランダム化から 3.7 年

・リツキシマブ維持療法は、無治療観察と比較し、明らかに PFS を延長した。

- ・リツキシマブ維持療法群の PFS 4.3 年 vs. 無治療観察群の PFS 1.3 年。
- ・ハザード比[HR]=0.4、95%信頼区間[CI] 0.3-0.5、 $P=4.4 \times 10^{-10}$ 。

⑥ 副次的評価項目の結果：

- ・寛解導入療法（CVP 療法）の奏効率
  - 全例（387 例）：
 

奏効率 73%（95%信頼区間 68-78%）：完全寛解（CR）13%、部分寛解（PR）60%、不変（SD）19%、増悪（PD）4%、評価不能（NE）4%。
  - ろ胞性リンパ腫（282 例）
 

奏効率 74%：完全寛解（CR）12%、部分寛解（PR）62%。
- ・全生存期間（3 年生存率）
  - 全例（311 例）
 

リツキシマブ維持療法群 92% vs. 無治療観察群 86%（HR=0.6, 95%CI 0.4-1.1,  $P=0.05$ ）。
  - ろ胞性リンパ腫（228 例）
 

リツキシマブ維持療法群 91% vs. 無治療観察群 86%（HR=0.6, 95%CI 0.3-1.2,  $P=0.08$ ）。
- ・リツキシマブ維持療法による効果の改善（ $P=0.00006$ ）
 

リツキシマブ維持療法群 PR→CR：33 例、SD→CR：1 例、SD→PR：1 例  
無治療観察群 PR→CR：9 例、SD→PR：1 例
- ・リツキシマブ維持療法の治療効果と患者背景
  - 無増悪生存期間（PFS）

	PFS 中央値 MR vs. OBS (年)	3 年 PFS MR vs. OBS (%)	推定 リスク比	95%CI	P 値
全例（311 例）	4.3 v 1.3	68 v 33	0.4	0.3-0.5	$4.4 \times 10^{-10}$
腫瘍量					
低腫瘍量（111 例）	NR v 2.9	73 v 50	0.4	0.2-0.7	0.0006
高腫瘍量（200 例）	4.0 v 1.0	65 v 25	0.4	0.3-0.6	$2.1 \times 10^{-7}$
組織型					
ろ胞性（228 例）	4.3 v 1.3	64 v 33	0.4	0.3-0.6	$9.2 \times 10^{-8}$
その他（83 例）	4.2 v 1.3	79 v 32	0.3	0.2-0.6	0.00006
残存病変					
Minimal（175 例）	5.1 v 1.6	80 v 43	0.3	0.2-0.5	$7.6 \times 10^{-8}$
Gross（136 例）	3.1 v 1.0	53 v 21	0.5	0.3-0.7	0.0002
FLIPI（234 例）					
Low（57 例）	4.2 v 1.4	69 v 32	0.3	0.2-0.7	0.0012
Intermediate（82 例）	3.5 v 1.5	56 v 39	0.6	0.3-1.1	0.04
High（95 例）	3.6 v 1.3	69 v 29	0.4	0.2-0.7	0.0004

MR, リツキシマブ維持療法; OBS, 無治療観察; CI, 信頼区間; v, versus; NR, not reached; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

ii) 全生存期間 (OS)

	OS 中央値 MR vs. OBS (年)	3年 OS MR vs. OBS (%)	推定 リスク比	95%CI	P値
全例 (311 例)	21 v 30	92 v 86	0.6	0.4-1.1	0.05
腫瘍量					
低腫瘍量 (111 例)	5 v 3	92 v 98	1.4	0.3-5.9	0.31
高腫瘍量 (200 例)	16 v 27	92 v 80	0.6	0.3-1.0	0.03
組織型					
ろ胞性 (228 例)	14 v 20	91 v 86	0.6	0.4-1.2	0.08
その他 (83 例)	7 v 10	95 v 86	0.7	0.3-1.8	0.21
残存病変					
Minimal (175 例)	8 v 12	94 v 90	0.6	0.3-1.5	0.14
Gross (136 例)	13 v 18	89 v 80	0.6	0.3-1.3	0.09
FLIPI (234 例)					
Low (57 例)	3 v 7	92 v 85	0.4	0.1-1.4	0.06
Intermediate (82 例)	5 v 5	91 v 89	0.9	0.3-3.1	0.43
High (95 例)	10 v 12	91 v 79	0.7	0.3-1.7	0.24

MR, リツキシマブ維持療法; OBS, 無治療観察; CI, 信頼区間; v, versus; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

iii) 予後因子

リツキシマブ維持療法群の158例について単変量及びCox比例ハザードモデルにより予後不良因子を検討した。Minimal disease 症例のCVP後のPFS中央値は5.1年であり、gross disease 症例は3.1年であった (HR=0.6、95%CI 0.5-0.8、 $P=0.0004$ )。ろ胞性リンパ腫患者のCVP療法後の残存病変についても同様であった (HR=0.5、95%CI 0.3-0.9、 $P=0.015$ )。また、CR例のminimal disease ( $P=0.04$ ) が長期PFSに関連していた (2年時PFS 96% vs 71%)。PFSに関する多変量解析において、CVP後の微小残存病変が有意に影響しており (minimal vs. gross、HR=0.5、 $P=0.009$ )、OSについてはminimal residual disease ( $P=0.04$ ) が、良好な予後因子であったが、統計学的な有意差はなかった ( $P=0.11$ )。

⑦ 死亡に至った有害事象：

リツキシマブ維持療法群の21例と無治療観察群の30例が死亡した。その内、リンパ腫の進行により死亡した症例の割合は、リツキシマブ維持療法群が81% (n=17)、無治療観察群が93% (n=28)であった。(残りの症例の死亡原因は記載されていない。)

⑧ Grade 3以上の有害事象：

- ・ リツキシマブ維持療法期間中に、grade 3とgrade 4の好中球減少症がそれぞれ1%と2%発現した。無治療観察群ではgrade 3の好中球減少症が1%であった。

- ・ Grade 3 の感染症の発現は両群ともに 1%であった。
- ・ Grade 3 の他の毒性として (全て 1%)、リツキシマブ維持療法群で、肺障害、心臓障害、アレルギー、体重増加、神経障害が発現した。その他の事象がリツキシマブ維持療法群と無治療観察群にそれぞれに 3%と 4%発現した。

⑨ ガイドラインでの引用状況：

- ・ 米国 , The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma -- Discussion (文献番号 286)
- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma の引用文献番号 46。
- ・ 英国, British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (引用文献番号無し。)

2) 再発又は治療抵抗性のろ胞性B細胞性リンパ腫患者を対象としたCHOP療法又はリツキシマブ+CHOP療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法と無治療観察を比較するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

- ・ Van Ores MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006; 108:3295-3301. (開発要望書 文献番号 12)
- ・ Van Ores MHJ, Glabbeke MV, Giurgea L, et al: Rituximab maintenance treatment of relapsed/ resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010; 28:2853-2858. (開発要望書 文献番号13)

① 試験の目的：優越性検証

アントラサイクリンを含まない化学療法 (2 回以下) で再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者 (474 例) を対象として以下の事項を検証する。

- ・ CHOP 療法と R-CHOP 療法の奏効率を比較する。
- ・ 無増悪生存期間に関わるリツキシマブ維持療法の効果を証明する。

② 主要評価項目：

- ・ 寛解導入療法：奏効率
- ・ 維持療法：無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS)

リツキシマブ維持療法群と無治療観察群へのランダム化時点から、増悪又は死亡を認めるまでの期間

③ 試験フェーズ：臨床第Ⅲ相試験

④ 治療法：

- ・ 寛解導入療法

i) CHOP 療法 (231 例)

シクロホスファミド (750mg/m<sup>2</sup>, day1)、ビンクリスチン (1.4mg/m<sup>2</sup>[最大 2.0mg]、day1)、ドキシソルビシン (50mg/m<sup>2</sup>, day1) 及びプレドニゾン

(100mg/day、day1-5) を 3 週毎に最大 6 サイクル繰り返す。

ii) R-CHOP 療法 (234 例)

リツキシマブ (375mg/m<sup>2</sup>、day1)、シクロホスファミド (750mg/m<sup>2</sup>、day1)、ビンクリスチン (1.4mg/m<sup>2</sup>[最大 2.0mg]、day1)、ドキシソルビシン (50mg/m<sup>2</sup>、day1) 及びプレドニゾン (100mg/day、day1-5) を 3 週毎に最大 6 サイクル繰り返す。

・維持療法

寛解導入療法 6 サイクルで部分寛解 (PR) 以上の効果が認められた症例を、リツキシマブ維持療法群 (n=167) と無治療観察群 (n=167) にランダム化した。リツキシマブ維持療法群では、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>/回を 3 ヶ月毎に増悪を認めるまで又は 2 年間繰り返す (最大 8 回)。

⑤ 主要評価項目の結果：

・寛解導入療法後の有効性

	CHOP療法(n=231)		R-CHOP療法(n=234)	
完全寛解 (CR)	15. %	72.3%	29.5%*	85.1%*
部分寛解 (PR)	56.7%		55.6	
不変 (NR)	10.4%		5.6%	
増悪 (PD)	9.5%		2.6	

\*  $P < 0.001$

・リツキシマブ維持療法の有効性 (PFS)

i) 追跡調査期間中央値は、維持療法段階へのランダム化から 33.3 ヶ月時点。PFSの結果は以下のとおり。

	無治療観察群 (n=167)	維持療法群 (n=167)	P値、ハザード比 (HR)
全症例	14.9 ヶ月	51.5 ヶ月	$P < 0.0001$ , HR: 0.40
CHOPによる 寛解導入例	11.6 ヶ月	42.2 ヶ月	$P < 0.001$ , HR: 0.30
R-CHOPによる 寛解導入例	23.0 ヶ月	51.8 ヶ月	$P = 0.004$ , HR: 0.54

ii) 寛解追跡調査期間中央値が 6 年時点の結果は以下のとおり。

	無治療観察群 (n=167)	維持療法群 (n=167)	有意差検定
全症例	1.3 年	3.7 年	$P < 0.001$ , HR: 0.55
寛解導入で CR例	1.2 年	4.4 年	$P = 0.003$ , HR: 0.48
寛解導入で PR例	1.3 年	3.4 年	$P < 0.001$ , HR: 0.58
CHOPによる 寛解導入例	1 年	3.1 年	$P < 0.001$ , HR: 0.37
R-CHOPによる 寛解導入例	1.9 年	4.4 年	$P = 0.043$ , HR: 0.69

- iii) 寛解追跡調査期間中央値が6年時点の結果は以下のとおり。  
 35%から40%の症例が、リツキシマブ維持療法中又はリツキシマブ維持療法後6ヵ月以内に増悪を認めた。

⑥ 副次的評価項目の結果：

- ・寛解導入療法

追跡期間中央値 39.4 ヲ月

- i) 寛解導入療法へのランダム化からの PFS と全生存期間 (overall survival, OS)

	CHOP療法 (n=231)	R-CHOP療法 (n=234)	P値	ハザード比
PFS	20.2ヵ月	33.1ヵ月	$P < 0.001$	0.65
3年時OS	71.9%	82.5%	$P = 0.096$	0.74

- ・維持療法

- i) リツキシマブ維持療法群と無治療観察群へのランダム化からの OS

OS (追跡期間中央値)	無治療観察群 (n=167)	維持療法群 (n=167)	P値	ハザード比 (95%CI)
3年OS (33ヵ月時点)	77.1%	85.1%	$P = 0.011$	0.52
5年OS 全例 (6年)	64.7%	74.3%	$P = 0.07$	0.70 (0.48-1.03)
5年OS CHOP療法例 (6年)	—	—	$P = 0.05$	0.59
5年OS R-CHOP療法例 (6年)	—	—	$P = 0.80$	0.42

- ii) リツキシマブ維持療法又は無治療観察中又は終了後に再発を認めた症例に対するサルベージ療法について、41%がリツキシマブを含むサルベージ療法を実施していた。

無治療観察群

プロトコル後の治療	CHOP+OBS (69例)		R-CHOP+OBS (98例)	
	症例数	%	症例数	%
化学療法	34	49.3	33	33.7
放射線療法	16	23.2	18	18.4
自家幹細胞移植	3	4.3	8	8.2
同種幹細胞移植	5	7.2	7	7.1
リツキシマブ単剤	26	37.7	13	13.3
リツキシマブ併用	20	29.0	14	14.3
その他	8	11.6	12	12.2
増悪の状態とプロトコル後のリツキシマブ治療				

未増悪	8	11.6	34	34.7
増悪、リツキシマブ治療なし	25	36.2	42	42.9
増悪、リツキシマブ治療あり	36	52.2	22	22.4
増悪例に対してリツキシマブ治療が行われた割合	59.0	—	34.4	—

OBS, 無治療観察。

リツキシマブ維持療法群と全症例

プロトコール後の治療	CHOP+MR (76例)		R-CHOP+MR (91例)		Total OBS+MR (334例)	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
化学療法	26	34.2	35	38.5	128	38.3
放射線療法	13	17.1	16	17.6	63	18.9
自家幹細胞移植	6	7.9	5	5.5	22	6.6
同種幹細胞移植	8	10.5	4	4.4	24	7.2
リツキシマブ単剤	8	10.5	5	5.5	52	15.6
リツキシマブ併用	13	17.1	8	8.8	55	16.5
その他	6	7.9	17	18.7	43	12.9

増悪の状態とプロトコール後のリツキシマブ治療

未増悪	32	42.1	41	45.1	115	34.4
増悪、リツキシマブ治療なし	26	34.2	37	40.7	130	38.9
増悪、リツキシマブ治療あり	18	23.7	13	14.3	89	26.6
増悪例に対してリツキシマブ治療が行われた割合	40.9	—	26.0	—	40.6	—

MR, リツキシマブ維持療法; OBS, 無治療観察。

- iii) PFSに関して、治療前の患者背景に関するサブグループ解析（事前計画なし、探索的）を行い、かさばり病変を有する症例で、PFSの改善が認められなかった。FLIPIの各リスク群で、PFSの改善は同等であった。

⑦ 死亡に至った有害事象：

・寛解導入療法

- i) 治療関連の死亡が、CHOP療法群で2例（1例は敗血症、1例は呼吸窮迫症候群）発生し、R-CHOP療法群で1例（肺炎）発生した。また、CHOP療法群の6例とR-CHOP療法群の8例が、毒性が原因で治療から脱落した。

		CHOP療法 (n=231)	R-CHOP療法 (n=234)
死亡	毒性/その他	0.9%	0.4%
	未評価	6.9%	6.4%

- ・維持療法 長期追跡時

リツキシマブ維持療法に関連する死亡例はなかった。

⑧ Grade 3以上の有害事象：

- ・寛解導入療法

i) Grade3/4の好中球減少症が最も高頻度の有害事象であった（CHOP療法群 48.2% vs. R-CHOP群 54.7%、有意差なし）。

ii) R-CHOP療法群において、grade3/4のアレルギー（CHOP療法群 0例 vs. R-CHOP療法群 8例）、皮膚反応（CHOP療法群 17例 vs. R-CHOP療法群 31例）が多かった。

iii) CHOP療法群の6例とR-CHOP療法群の8例が、毒性が原因で治療から脱落した。治療関連の死亡が、CHOP療法群で2例（1例は敗血症、1例は呼吸窮迫症候群）発生し、R-CHOP療法群で1例（肺炎）発生した。

- ・維持療法

i) リツキシマブ維持療法期間中、好中球減少症がリツキシマブ維持療法群で唯一有意に多かった（リツキシマブ維持療法群 10.8% vs. 無治療観察群 5.4%、有意差なし； $P=0.07$ ）。これは、grade3/4の感染症発現率増加の原因と考えられる（リツキシマブ維持療法群 9% vs. 無治療観察群 2.4%、 $P=0.009$ ）。感染症の多くが耳鼻咽喉部分の感染症であった。

ii) 維持療法期間中、6例が grade3/4 の治療関連有害事象（感染症）により入院した。これら6例は、完全に回復した。

- ・維持療法 長期追跡時

i) リツキシマブ維持療法期間中、grade3/4の好中球減少症がリツキシマブ維持療法群で唯一有意に多かった（リツキシマブ維持療法群 11.5% vs. 無治療観察群 6.0%）。これは、grade3/4の感染症発現率増加の原因と考えられる（リツキシマブ維持療法群 9.7% vs. 無治療観察群 2.4%、 $P=0.01$ ）。感染症の多くが耳鼻咽喉部分の感染症であり、日和見感染症やウイルス感染症は認められなかった。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象：

- ・寛解導入療法

寛解導入期間中、低ガンマグロブリン血症が5%の症例に発現した。寛解導入療法に奏効した366例中17例が、事前に設定したIgG値の閾値3g/Lを下回り、第2回目のランダム化において不適格となった。しかし、IgG値の減少と細菌感染症との発生の間に関連性は確認できなかった。

- ・維持療法

維持療法へのランダム化の際、維持療法群（6.5g/L）と無治療観察群（6.6g/L）のIgG値は同等であった。ランダム化後の2年間で無治療観察群では正常値（7.3g/L）に回復したが、維持療法群はランダム化時点の値を維持していた（6.3g/L）。IgG値低値（3g/L未満）により維持療法のリツキシマブ投与を延期した症例が1例、リツキシマブ投与を省略した症例が2例あった。

・維持療法 長期追跡時

i) IgG 低値 (3g/L) の継続により治療を中止した症例はなかった。

ii) リツキシマブ維持療法群の 167 例中 7 例が毒性の発現により維持療法を途中で中止した。その内訳は、感染症の再発が 4 例、重篤な好中球減少症が 1 例、心室性不整脈が 1 例、一般的な主訴の継続が 1 例であった。

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 -- Follicular Lymphoma (引用文献番号なし)。
- ・ 米国 , The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma -- Discussion (文献番号 290, 291)。
- ・ 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) ガイドラインの引用について  
再発・再燃例を対象としたリツキシマブ維持療法については、個々の試験を引用せずに、メタアナリシスに関する文献\*を引用している。以下、再発・再燃例に対するリツキシマブ維持療法に関する報告は同様。  
\* Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2009; 101:248-255.” (開発要望書 文献番号 39)。
- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma の引用文献番号 24。
- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Recurrent Adult Non-Hodgkin Lymphoma の引用文献番号 23。
- ・ 英国 , National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. (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 or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's Lymphoma. (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, British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (引用文献番号無し。)

3) 高腫瘍量のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブ +CHOP like 療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法群と無治療観察群のランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. Lancet 2011; 377:42-51. (開発要望書 文献番号 14)

① 試験の目的：優越性検証

リツキシマブを含む寛解導入療法を実施した初回治療のろ胞性リンパ腫患者に対して 2 年間のリツキシマブ維持療法を実施し、その有用性を検証する。

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

リツキシマブ維持療法群又は無治療観察群へのランダム化からの PFS。

③ 試験フェーズ：臨床第Ⅲ相試験

④ 治療法：

・寛解導入療法

以下の 3 種類の治療法から 1 種類を医師が任意に選択する。

i) R-CVP 療法（272 例）

リツキシマブ（375mg/m<sup>2</sup>、day1）、シクロホスファミド（750mg/m<sup>2</sup>、day1）、ビンクリスチン（1.4mg/m<sup>2</sup>[最大 2.0mg]、day1）及びプレドニゾン（40mg/m<sup>2</sup>、day1-5）を 3 週毎に 8 サイクル繰り返す。

ii) R-CHOP 療法（885 例）

リツキシマブ（375mg/m<sup>2</sup>、day1）、シクロホスファミド（750mg/m<sup>2</sup>、day1）、ビンクリスチン（1.4mg/m<sup>2</sup>[最大 2.0mg]、day1）、ドキシソルビシン（50mg/m<sup>2</sup>、day1）及びプレドニゾン（100mg、day1-5）を 3 週毎に 6 サイクル繰り返す。また、R-CHOP 療法終了 3 週後と 6 週後にリツキシマブ（375mg/m<sup>2</sup>）を投与する。

iii) R-FCM 療法（45 例）

リツキシマブ（375mg/m<sup>2</sup>、day1）、フルダラビン（25mg/m<sup>2</sup>、day1-3）、シクロホスファミド（200mg/m<sup>2</sup>、day1-3）、及びミトキサントロン（6mg/m<sup>2</sup>、day1）及びプレドニゾン（100mg、day1-5）を 4 週毎に 6 サイクル繰り返す。また、R-FCM の第 1 サイクルと第 4 サイクルの 2 週後にリツキシマブ（375mg/m<sup>2</sup>）を計 2 回投与する。

・維持療法

寛解導入療法で部分寛解（PR）以上の効果が認められた症例（1,018 例）を、リツキシマブ維持療法群（505 例）と無治療観察群（513 例）にランダム化した。リツキシマブ維持療法群では、寛解導入療法の最終サイクルから 8 週間後に維持療法を開始した。リツキシマブ維持療法としてリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>/回を 8 週間毎に 2 年間繰り返した（最大 12 回投与）。

⑤ 主要評価項目の結果：

・追跡期間中央値 36 カ月（interquartile range[IQR]: 30-42）

・3 年 PFS 率：リツキシマブ維持療法群 74.9%（95%信頼区間[CI] 70.9-78.9）vs. 無治療観察群 57.6%（95%CI 53.2-62.0）、 $P < 0.0001$ 。

・増悪のリスクについて、リツキシマブ維持療法群で有意に低下した（ハザード比[HR] 0.55、95%CI 0.44-0.68）。

⑥ 副次的評価項目の結果：

・無増悪期間（time to progression、中央値）

リツキシマブ維持療法群 未到達 vs. 無治療観察群 48.3 カ月（95%CI 38.0-

未到達)

- ・無イベント生存期間 (event-free survival)

リツキシマブ維持療法群で有意に延長した (HR=0.59、95%CI 0.48-0.72)。

- ・次の化学療法開始までの期間 (time to chemotherapy treatment)

リツキシマブ維持療法群で有意に延長した (HR=0.62、95%CI 0.47-0.81、 $P=0.0004$ )。

- ・次の抗リンパ腫治療の開始までの期間 (time to antilymphoma treatment)

リツキシマブ維持療法群で有意に延長した (HR=0.60、95%CI 0.47-0.76、 $P<0.0001$ )。

- ・全生存期間 overall survival

リツキシマブ維持療法群と無治療観察群で差は認められなかった (HR=0.87、95%CI 0.51-1.47、 $P=0.60$ )。

- ・維持療法終了時の奏効率

i) CR/CRu 率

リツキシマブ維持療法群 71.5% (95%CI 67.3-75.4) vs. 無治療観察群 52.2% (95%CI 47.8-56.6) (estimated difference 18.0%, 95%CI 12.3-23.6,  $P=0.0001$ )

ii) PR から CR/CRu への効果の改善率

リツキシマブ維持療法群 52% vs. 無治療観察群 30% (estimated difference 22.2%, 95%CI 11.2-33.3,  $P=0.0001$ )

- ・生活の質

リツキシマブ維持療法群 と無治療観察群の間に、Analysis of covariance (ANCOVA) 及び QOL に有意な差はなかった。

i) Quality-of-Life questionnaires for functional assessment of Cancer therapy – general (FACT-G) score

リツキシマブ維持療法群 86.6 (95%CI 85.0-88.3)

無治療観察群 87.2 (95%CI 85.3-89.1)

ii) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 scale

リツキシマブ維持療法群 75.5 (95%CI 72.8-78.2)

無治療観察群 75.2 (95%CI 72.0-78.4)

- ・リツキシマブ維持療法と無治療観察の増悪リスクの比較 (サブグループ解析)

	ハザード比	95%信頼区間	症例数
全例	0.55	0.44-0.68	1,018
年齢			
<60 歳	0.49	0.37-0.65	624
≥60 歳	0.67	0.47-0.94	394
性別			
女性	0.63	0.45-0.87	485

男性	0.48	0.36-0.64	533
FLIPI			
≤1	0.39	0.21-0.72	216
2	0.44	0.30-0.64	370
≥3	0.68	0.51-0.92	431
寛解導入療法			
R-CHOP	0.51	0.39-0.65	768
R-CVP	0.68	0.45-1.02	222
R-FCM	0.54	0.13-2.24	28
寛解導入療法効果			
CR/CRu	0.57	0.44-0.74	720
PR	0.48	0.32-0.72	291

⑦ 死亡に至った有害事象：

- ・リツキシマブ維持療法群の 1 例で死亡が確認され、治療に関連ありと判断された（ウイルス抑制療法を実施しない状態での劇症 B 型肝炎）。
- ・リンパ腫再発以前に死亡が確認された症例は以下のとおり。  
悪性腫瘍（リツキシマブ維持療法群 1 例、無治療観察群 3 例）。  
肺出血、事故、不明（突然死）（リツキシマブ維持療法群で各 1 例）。

⑧ Grade 3 以上の有害事象：

- ・両群で各 1 例ずつ、リンパ腫再発後に治験中の薬剤の投与において進行性多巣性白質脳症を発現した。
- ・ランダム化後に、2%以上の症例が発現した grade3/4 の有害事象と治療中止に至った有害事象

	無治療観察群 (n=508)		リツキシマブ維持療法群 (n=501)	
	Grade3/4	治療中止に至った例	Grade3/4	治療中止に至った例
全有害事象	84 (17%)	8 (2%)	121 (24%)	19(4%) †
			HR 1.46 95%CI 1.14-1.87 P=0.0026	HR 2.41 95%CI 1.06-5.45 P=0.029
悪性新生物	17 (3%)	6 (1%)	20 (4%)	5 (1%)
好中球減少症	5 (1%)	0	18 (4%)	0
発熱性好中球減少症	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
感染症	5 (1%)	0	22 (4%)	4 (<1%)
中枢神経障害	13 (3%)	0	10 (2%)	0
心臓障害	5 (1%)	0	11 (2%)	1 (<1%)

妊娠	NA	2 (<1%)	NA	3 (1%)
----	----	---------	----	--------

HR, ハザード比; NA, 該当せず。

† 発熱、劇症肝炎、過敏症状、手術後瘻孔、肺障害を含む。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象：

- ・ リツキサン維持療法群で有害事象の発現率が高かった。  
リツキシマブ維持療法群 56%(281/501例) vs. 無治療観察群 37%(189/508例) (リスク比 1.51、95%CI 1.32-1.73、 $P<0.0001$ )。
- ・ 最も多かった有害事象は grade2-4 の感染症であった。  
リツキシマブ維持療法群 39%(197/501例) vs. 無治療観察群 24%(123/508例) (リスク比 1.62、95%CI 1.35-1.96、 $P<0.0001$ )。
- ・ 各群で発現頻度が高かった感染症の上位 5 種は以下のとおり (リツキシマブ維持療法群 vs. 無治療観察群)  
気管支炎 (54 例 vs.28 例)、上気道感染症 (28 例 vs. 11 例)、副鼻腔炎 (21 例 vs. 8 例)、尿路感染症 (14 例 vs. 9 例)、鼻咽頭炎 (11 例 vs. 14 例)、ヘルペスウイルス関連感染症 (累計 19 例 vs. 12 例)。

⑩ 有害事象 (その他)

- ・ リツキシマブ維持療法及び無治療観察の2年終了時点において、2群間で血清免疫グロブリン値の中央値に有意な差はなかった。

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 -- Follicular Lymphoma (引用文献番号なし。)
- ・ 米国 , The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma -- Discussion (文献番号 288)
- ・ 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) ガイドラインの引用文献番号 21。
- ・ 英国 , NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. (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)

4) 再発又は治療抵抗性のろ胞性B細胞性リンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者を対象としたFCM療法又はリツキシマブ+FCM (R-FCM) 療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法と無治療観察を比較するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al: Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006; 108:4003-4008. (開発要望書 文献番号15)

① 試験の目的：優越性の検証

再発及び治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 (FL) 及びマントル細胞リンパ腫 (MCL)

患者を対象に、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の併用（R-FCM 療法）によるサルベージ療法を実施し、奏効例に対するリツキシマブ維持療法と無治療観察との比較を行い、リツキシマブ維持療法の効果を検証する。

② 主要評価項目：奏効期間（response duration）

有効治療終了時点から、増悪又は死亡の確認時点までの期間。

③ 試験フェーズ：臨床第Ⅲ相試験

④ 治療法：

・寛解導入療法

フルダラビン（25 mg/m<sup>2</sup>/、day1-3）、シクロホスファミド（200 mg/m<sup>2</sup>、day1-3）、ミトキサントロン（8 mg/m<sup>2</sup>、day1）を4週間毎に繰り返し（FCM療法）、合計4サイクル実施した。R-FCM療法として、リツキシマブ（375 mg/m<sup>2</sup>）をFCM療法のday0に投与した。末梢血リンパ球数が20×10<sup>9</sup>/L（20,000/mm<sup>3</sup>）を超える及び/又はかさばり病変（10cmを超えるかさばり病変）を有する患者においては、シクロホスファミド200 mg/m<sup>2</sup>を、3～5日間施行する腫瘍縮小前処理を実施可能とした。

・維持療法

寛解導入療法で完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）が得られた症例をランダム化した。リツキシマブ維持療法群に割り付けられた症例に対して、寛解導入療法終了の3ヵ月後及び9ヵ月後に、リツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>/週を4週間投与した。

⑤ 主要評価項目の結果：

- ・ 176例（FCM療法38例、R-FCM療法138例）について、寛解導入療法に引き続きリツキシマブ維持療法群と無治療観察群へランダム化された。
- ・ 観察期間中央値26ヵ月後（範囲：1～64ヵ月）。
- ・ リツキシマブ維持療法群（全症例）の奏効期間は中央値に到達しておらず、無治療観察群の17ヵ月と比較し、有意に延長された（ $P < 0.001$ ）。
- ・ ろ胞性リンパ腫症例を対象に、R-FCM療法による初回治療例に限定した解析において（81例）、リツキシマブ維持療法群の奏効期間は中央値に到達しておらず、無治療観察群の26ヵ月と比較し、有意に延長した（ $P = 0.035$ ）。
- ・ マントル細胞リンパ腫でR-FCM療法による初回治療を実施した症例（47例）で、リツキシマブ維持療法の有用性が確認された（ $P = 0.049$ ）。なお、奏効期間中央値に関して、リツキシマブ維持療法群と無治療観察群で差はないもの（14ヵ月 vs. 12ヵ月）、評価を行った症例の多くが2年を超えて寛解を維持していた（45% vs. 9%）。

⑥ 副次的評価項目の結果：

・ 生存期間

全症例、ろ胞性リンパ腫症例、及びマントル細胞リンパ腫症例それぞれの群について、評価時点（2005年10月）で、リツキシマブ維持療法群及び無治療観察群の両群の生存期間は中央値に到達していなかった。3年時点の推定生

存率は、リツキシマブ維持療法群が 77%、無治療観察群が 57%であった ( $P=0.100$ )。

⑦ 死亡に至った有害事象：

報告（記載）なし。

⑧ Grade 3 以上の有害事象：

「⑩有害事象（その他）」の表のとおり。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象：

リツキシマブ投与に関連した治療関連副作用は、維持療法サイクル中の 8%で観察され、そのほとんどは軽微若しくは中等度であった。1 例において、重篤なアレルギー反応が発現したため、R 治療を早期中止した。CTC に従った副作用について、奏効期間中は 3 ヶ月毎に観察し有意な差がないことを確認した。

⑩ 有害事象（その他）

- ・リツキシマブ維持療法期間中の副作用

統計学的な有意差はなかった。

副作用	無治療観察群		リツキシマブ維持療法群	
	Grade1/2 (%)	Grade 3/4 (%)	Grade1/2 (%)	Grade 3/4 (%)
アレルギー	2	0	4	0
発疹	5	0	6	0
頭痛	5	0	4	0
顆粒球減少症	14	6	18	13
貧血	11	3	15	3
リンパ球減少症	10	16	3	22
血小板減少症	13	3	10	4
白血球減少症	28	5	28	10
感染症	16	3	24	4
発熱	3	0	7	4
悪心・嘔吐	5	0	8	0
粘膜炎	2	0	2	0
下痢	5	2	2	0
心機能異常	0	0	3	1
神経毒性	13	2	13	0
肺毒性	2	0	6	1
腎毒性	0	0	1	0
アルカリホスファターゼ	2	0	6	0
ALT	6	0	10	1
AST	3	0	4	0
ビリルビン	0	0	3	0
LDH	13	0	18	0

脱毛	2	3	3	0
----	---	---	---	---

ALT, アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。

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 -- Follicular Lymphoma (文献番号なし)
- ・ 米国 , The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma -- Discussion (文献番号 289)
- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Recurrent Adult Non-Hodgkin Lymphoma の引用文献番号 22。
- ・ 英国 , National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. (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 or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's Lymphoma. (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, British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (引用文献番号無し。)

5) 既治療低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブ維持療法と増悪時再治療を比較するランダム化第II相比較臨床試験

Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, and Greco FA: Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol. 2005; 23:1088-1095. (開発要望書 文献番号 16)

① 試験の目的：優越性の検証

1 回以上の先行化学療法による治療後にリンパ腫が増悪した（先行リツキシマブ治療施行例は除外）既治療低悪性度非ホジキンリンパ腫症例（114 例）を対象に、リツキシマブ維持療法と増悪時リツキシマブ再治療の効果の比較。

② 主要評価項目：リツキシマブの利益期間（duration of rituximab benefit）

寛解導入療法開始日からリンパ腫増悪確認日若しくは他治療移行日までの期間。奏効又は不変が継続する場合（維持療法群）、若しくは奏効に至る又は各リツキシマブ投与後 6 ヶ月以上不変が継続した場合（再治療群）に、リツキシマブの利益があるとした。

③ 試験フェーズ：ランダム化第 II 相比較臨床試験

④ 治療法：

- ・ 寛解導入療法

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 週間投与。

・維持療法

寛解導入療法で不変以上の効果が得られた症例を、リツキシマブ維持療法群とリツキシマブ再治療群（リンパ腫増悪が確認された場合にのみリツキシマブ再投与を行う）へランダム化した（90例）。リツキシマブ維持療法群は、6ヵ月間隔でリツキシマブ（375 mg/m<sup>2</sup> 週、4週間投与）、リンパ腫が増悪するまで又は合計4回まで施行した。維持療法終了後リンパ腫増悪が確認されない症例は、追加治療を実施せず観察を続けた。

・増悪時再治療

3ヵ月間隔で評価を行い、リンパ腫増悪が確認された際にリツキシマブ（375 mg/m<sup>2</sup> 週、4週間投与）を実施した。再治療群の被験者は、寛解若しくは治療後不変の期間が3ヵ月以上になるまで、治療を継続した。

⑤ 主要評価項目の結果：

- ・ 追跡期間中央値は41ヵ月。
- ・ 全例において、リツキシマブ再治療群のリツキシマブ利益期間中央値は、7.4ヵ月から27.4ヵ月に延長し、リツキシマブ維持療法群は31.3ヵ月であった。リツキシマブ維持療法群においてより多くの症例が寛解を維持し、（20例 vs. 11例;  $P=0.05$ ）、更に直近の完全寛解例が多かった（10例 vs. 1例;  $P=0.03$ ）。
- ・ ろ胞性リンパ腫症例に限定した場合でも同様の結果であった（31ヵ月と35ヵ月）。

⑥ 副次的評価項目の結果：

- ・ リツキシマブ維持療法とリツキシマブ再治療の実施について
  - i) リツキシマブ維持療法群の31例/44例で、1コース以上の維持療法が実施され、13例は維持療法第1サイクル実施前に増悪を認め、他治療に移行した。44例中20例で、維持療法の4コースを完了した。評価時点で、117コースの維持療法が行われ、リツキシマブが468回投与された。
  - ii) リツキシマブ再治療群の27例/46例（59%）に対し、リツキシマブの再治療が行われた。11例は増悪を認めず追跡を継続していた。残りの8例は、はじめの4ヵ月で試験を中止し、再治療は行わなかった（増悪/効果なし6例、合併症による死亡1例、プロトコル不遵守による中止1例、医師判断による他治療移行2例[再治療を1コース実施後に中止]）。評価時点で、83コースの再治療が行われ、リツキシマブが332回投与された。
- ・ 無増悪生存期間

リツキシマブ維持療法群の無増悪生存期間中央値は31.3ヵ月であり、リツキシマブ再治療群は7.4ヵ月であった（ $P=0.007$ ）。ろ胞性リンパ腫症例に限定した場合も、リツキシマブ再治療群よりもリツキシマブ維持療法群で優れていた（31ヵ月と13ヵ月）。
- ・ 奏効率及び完全寛解率

リツキシマブ維持療法群で、6例において追加の奏効が得られ、奏効率は、維持療法開始時の39%から52%（best response）に改善した。更に、リツキシマブ維持療法群の完全寛解率は、維持療法開始時の9%から27%に増加し

た。一方、リツキシマブ再治療群では、全奏効率の変化は最小限で（33%から35%）、治療中2例のみ（4%）が完全寛解を維持していた。

・ 生存期間

リツキシマブ維持療法群とリツキシマブ再治療群の3年間生存率は、それぞれ72%と68%であり有意差は認めなかった。

・ 治療効果の比較

効果	維持療法 実施症例数		再治療 実施症例数		P
	(n=44)	%	(n= 6)	%	
初回リツキシマブ治療での奏効					
完全奏効	4	9	0		
部分奏効	13	30	15	33	
不変	27	61	31	67	
次治療での best response*					
完全奏効	12	27	2	4	0.007
部分奏効	11	25	14	31	
不変	21	48	30	65	
無増悪生存期間中央値(月)	3		7.4		0.007
リツキシマブ利益期間中央値(月)	31.3		27.4		0.94
3年間生存率		72		68	

⑦ 死亡に至った有害事象：

リツキシマブ再治療群の1例が、合併症により死亡した。

⑧ Grade 3以上の有害事象：

- ・ ランダム化後、リツキシマブ維持療法群の2例に grade3 の薬剤投与関連毒性（infusion-related toxicity）が発現したが、リツキシマブ再治療群では認めなかった。
- ・ リツキシマブ維持療法群の2例に grade3 の毒性が発現し（倦怠感1例、好中球減少症1例）、リツキシマブ再治療群の2例に grade3 の毒性が発現した（貧血1例、呼吸困難1例）。
- ・ 治療関連の入院はなく、毒性による治療中止症例はなかった。

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象：

「⑧Grade3以上の有害事象」を参照。

⑩ 有害事象（その他）

両治療群とも忍容可能であった。

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 -- Discussion（文献番号285）
- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma の引用文献番

号 30。

- ・ 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Recurrent Adult Non-Hodgkin Lymphoma の引用文献番号 13。
- ・ 英国, British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (引用文献番号無し。)

6) ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブによる寛解導入後のリツキシマブ維持療法群と無治療観察群のランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

- ・ Ghilmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increase event-free survival and response duration compared with the standard weekly × 4 schedule. Blood. 2004; 103:4416-4423. (開発要望書 文献番号 17)
- ・ Martinell G, Schmitz SFH, Utiger U, et al: Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedule in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol. 2010; 28:4480-4484. (開発要望書 文献番号 18)

① 試験の目的：優越性の検証

未治療、治療抵抗性又は再発ろ胞性リンパ腫症例 (202 例) を対象とした標準的リツキシマブ治療とリツキシマブ長期治療の比較。

② 主要評価項目：無イベント生存期間 (event-free survival, EFS)

寛解導入初回投与日から、増悪、再発、二次腫瘍発現、あらゆる原因による死亡までの期間。

③ 試験フェーズ：ランダム化臨床試験

④ 治療法：

- ・ 寛解導入療法

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 週間投与 (標準的リツキシマブ治療)。

- ・ リツキシマブ長期治療

寛解導入療法開始から 12 週時点で、不変以上の効果が得られた症例 (151 例) を、追加治療をしない群 (ArmA、無治療、78 例) と、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>単剤による治療を 12 週後、5 ヶ月後、7 ヶ月後、9 ヶ月後に実施する群 (ArmB、延長治療、73 例) にランダム化した。

⑤ 主要評価項目の結果：

- ・ 生存症例 126 例の追跡期間中央値が 36 ヶ月。
- ・ Arm A 又は arm B にランダム化された 151 例の EFS 中央値は、arm A が 11.8 ヶ月、arm B が 23.2 ヶ月であった (ハザード比[HR]=0.61, 95% CI: 0.40-0.93; P=0.024)。
- ・ 先行治療及び寛解導入療法 (ランダム化症例155例) の効果により階層化した EFS中央値 (月)

	標準治療 (arm A) 78例	延長治療 (arm B) 73例	P
--	---------------------	---------------------	---

化学療法未実施例	19	36	0.009
既治療例	10	15	0.081
奏効例 (PR+CR)*	16	36	0.004
不変	8	11	0.35

PR, 部分奏効; CR, 完全奏効

\*12週時点の効果。

- 長期追跡結果（追跡期間中央値9.5年、生存例は5年以上の追跡）

Arm Aが13ヵ月、arm Bが24ヵ月であった ( $P<0.001$ )。なお、標準的治療 (arm A) と延長治療 (arm B) の比較は以下のとおり。また、未治療 (先行治療歴なし) で延長治療を実施した症例 (arm B) では、追跡期間が8年を超えても45%にイベントを認めていない。

	標準治療 (arm A) 78例	延長治療 (arm B) 73例
無イベント症例 5年時	13%	27%
無イベント症例 8年時	5%	27%
寛解導入療法奏効例	3.1年 (中央値)	1.4年 (中央値)
寛解導入療法不変例	0.9年 (中央値)	0.5年 (中央値)

⑥ 副次的評価項目の結果：

- 寛解期間

12週目の評価時に奏効 (CR+PR) と判定された症例の寛解期間中央値は、arm A 群が16ヵ月、arm B 群が36ヵ月であった ( $P=0.0039$ )。化学療法未実施症例と既治療症例でわずかに有意差があった。

- 標準治療と延長治療の PR 及び CR 率 (ランダム化以降)

i) 治療開始から3ヵ月後の奏効率は、両群で同等であり、完全寛解例数は徐々に増加した。Arm A の奏効率は時間とともに徐々に低下したが、arm B では比較的維持されていた。Best response について、2群間で有意差はなかった。また、化学療法未治療例について、2群間の best response を比較した場合も、有意差はなかった (arm A 91%[CR 31%] vs. arm B 92%[CR 52%])。

治療開始からの期間		PR (%)	CR (%)	ORR (%)
3ヵ月	Arm A (78例)	59	8	67
	Arm B (73例)	50	12	62
12ヵ月	Arm A (78例)	23	21	44
	Arm B (73例)	34	26	60
24ヵ月	Arm A (78例)	9	19	28
	Arm B (73例)	16	29	45
Best response	Arm A (78例)	46	31	77
	Arm B (73例)	37	38	75

PR, 部分奏効; CR, 完全奏効; ORR, 全奏効率。

ii) 12 週目時点で奏効 (CR+PR) が得られた症例における比較

治療開始からの期間		奏効率	<i>P</i>
52 週	Arm A	56%	0.011
	Arm B	80%	
18 ヶ月	Arm A	40%	0.0097
	Arm B	67%	
24 ヶ月	Arm A	35%	0.022
	Arm B	58%	

iii) ランダム化後の効果の改善 (PR→CR、SD→CR、SD→PR) は両群で同等であり、arm A が 21 例、arm B が 22 例であり、arm A の 5 例と arm B の 8 例が 12 ヶ月後に CR が得られた。

- ・治療前の患者背景と EFS の効果との関連性について、単変量解析を行ったが、有意な予後因子は確認できなかった。
- ・EFS の予後因子に関わる多変量解析 (121 例)

因子	ハザード比	95%CI	<i>P</i>
治療群 延長治療 (arm B) vs. 標準治療 (arm A)	0.40	0.26-0.64	<0.0001
Bcl-2 過剰発現 80%超 vs. 80%未満	0.55	0.34-0.87	0.01
治療前の単球数 $0.4 \times 10^9/L$ 以下 vs. $0.4 \times 10^9/L$ 超	0.58	0.37-0.91	0.017
治療前の全身状態 (PS) 0 vs. 1+2	0.59	0.36-0.97	0.039
寛解導入療法の効果 CR+PR vs. SD+PD	0.41	0.26-0.65	0.0001

CI, 信頼区間; PS, performance status; SD, 不変; PD, 増悪。

・分子的寛解

治療開始前に PCR で t(14:18) が確認された 70 例中 54 例がランダム化され、延長治療 (arm B) に割り付けられた PCR 陽性の 12 例中 5 例が陰性化し、PCR 陰性の 10 例で PCR 陽性化は認められなかった。標準的治療 (arm A) では、PCR 陽性の 3 例中 1 例が陰性化し、PCR 陰性の 15 例中 7 例が陽性化した。2 群の症例を合わせて検討したところ、PCR 陽性の 16 例中 11 例で増悪が認められたが、PCR 陰性の症例では 23 例中 1 例のみの増悪だった ( $P < 0.0001$ )。

・長期追跡結果 (追跡期間 9.5 年、全生存例は 5 年以上の追跡)

- 奏効が得られた症例において、延長治療の有用性が確認されたが (EFS 中央値 3.1 年 vs. 標準治療 1.4 年)、不変例では 2 群間で同等であった (EFS 中央値 0.9 年 vs. 標準治療 0.5 年)。
- 標準的治療群の 46%、延長治療の 32% で死亡が確認されている (ハザード比 = 0.63、95% 信頼区間 0.37-1.06、 $P = 0.813$ )。
- 無イベント生存期間 (EFS) に関わる予後因子の解析

因子	EFS 中央値	<i>P</i>	ハザード比	95%CI
----	---------	----------	-------	-------

単変量解析				
延長治療 有 vs. 無	24 vs. 13	<0.001	0.55	0.39-0.78
かさばり病変 <5cm vs. ≥5cm	26 vs. 12	0.011	0.64	0.46-0.91
先行化学療法 有 vs. 無	33 vs. 12	0.020	0.65	0.45-0.93
Fc レセプター表現型 VV vs. FV/FF	37 vs. 15	0.079	0.63	0.38-1.06
臨床病期 I-III vs. IV	23 vs. 12	0.090	0.75	0.53-1.05
多変量解析				
延長治療 有 vs. 無	24 vs. 13	0.009	0.59	0.39-0.88
かさばり病変 <5cm vs. ≥5cm	26 vs. 12	0.090	0.71	0.47-1.05
先行化学療法 有 vs. 無	33 vs. 12	0.129	0.71	0.45-1.11
表現型 VV vs. FV/FF	37 vs. 15	0.319	0.76	0.44-1.31
臨床病期 I-III vs. IV	23 vs. 12	0.324	0.81	0.54-1.23

CI, 信頼区間; V, FcγRIII レセプターの 158 のパリン; F, フェニルアラニン。

⑦ 死亡に至った有害事象：

「⑥副次的評価項目の結果」及び「⑩有害事象（その他）」を参照。寛解導入療法期間中の死亡例について報告はあるが、延長治療段階及び観察期間中の報告はない。なお、長期追跡時点の死亡率が報告されている。

⑧ Grade 3 以上の有害事象：

- ・ 延長治療段階及び観察期間中の重篤な有害事象は、arm A において 4 例、arm B において 9 例が報告された。それらの内訳は、arm A 群における、2 例の悪性腫瘍、1 例の感染症、1 例のニューロパシーの発現、arm B 群における、2 例の悪性腫瘍、2 例の感染症、2 例の手術合併症、1 例の肺疾患 (pneumopathy)、1 例の無顆粒球症の発現であった。

・ Grade3/4 の毒性

有害事象	グレード3及び4の毒性発現 症例数 (%)
寛解導入段階 n = 202	
非血液毒性	
全有害事象	19(9.5)
低血圧	5(2.5)
無気力	8(4.0)
その他	13(6.4)
血液毒性	
貧血	4(2.0)
白血球減少症	6(3.0)
好中球減少症	19(9.4)
血小板減少症	8(4.0)
ランダム化段階 n = 151	

非血液毒性	
Arm A, 標準治療群	2(3)
Arm B, 延長治療群	7(10)
血液毒性	
Arm A, 標準治療群	1 (17)
Arm B, 延長治療群	13(18)

⑨ 薬剤に特徴的な有害事象：

B細胞数中央値は、寛解導入段階時に両群において急速に減少した。ランダム化から1年後、arm A群の値は投与前の値を上回ったが、arm B群の値は低下したままだった( $P=0.002$ )。更に追跡を行い(評価可能データが少なかったが)、両群においてB細胞が回復したと考えられる(データなし)。B細胞の減少は、arm B群において、IgM値減少を伴っており、3ヵ月後及び12ヵ月後の値が、それぞれ登録時の86%及び72%であった( $P<0.05$ )。

⑩ 有害事象(その他)

- ・ 137例において、1年経過後の毒性について評価可能であった。両群合わせて7%の事象が発現し、5例の感染症、1例の歯の脱落、1例の無症候性好中球減少症、2例の白血球減少症、1例の悪液質が発現した。
- ・ 寛解導入段階において、大多数の非血液毒性は、第1回目投与時の軽微な薬物投与関連症状(infusion-related symptoms)だった。16例に重篤な有害事象を確認し、その内の2例は生命の危険を伴う有害事象であり、1例は心臓障害により死亡し(当該症例は、心臓疾患の既往がなかったが、剖検の結果亜急性心筋炎だった。)、1例が、骨髄芽球性白血病を発現した。更に2例に重篤な薬物投与関連反応が発現し、結果として永続的な治療中止となった。
- ・ 長期追跡結果(追跡期間9.5年、全生存例は5年以上の追跡)

151例中23例(15%)で二次腫瘍が発現したが、化学療法による既治療例に関する多くの試験結果とほぼ同等であった。二次腫瘍の内訳は、6例が皮膚がん、5例が骨髄異形成症候群、8例が固形がんであり、両群での発現は同等であった。Arm Aの1例とarm Bの2例は化学療法の治療歴はなかった(2例が皮膚がん、1例が結腸がん)。

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 -- Discussion (文献番号 282, 283)
- ・ 英国, British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (引用文献番号無し。)

<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

- 1) Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1799-1806. (企業見解 文献番号 5)

日本血液学会（日本臨牀腫瘍学会、日本リンパ網内系学会）からの要望書中（開発要望書 文献番号 39）の”Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2009; 101:248-255.” の情報更新。

ろ胞性リンパ腫は、穏やかに進行する B 細胞性リンパ腫である。診断時の年齢中央値は 63 歳である。ほとんどの患者は、診断時に進行期にあり（Ann Arbor III 期又は IV 期）、発熱、体重減少や盗汗（B 症状）、かさばり病変、リンパ腫による臓器機能の障害が認められるまで（GELF 基準）、化学療法を実施せずに経過を観察する。リツキシマブと化学療法との併用による初回治療の効果は良好であるが、通常、再発を繰り返し、治療と治療との期間が短くなる。ろ胞性リンパ腫患者の生存期間は、健常人と比較して短く、生存期間中央値は約 10 年（95%信頼区間[CI] 8-12 年）である。

寛解導入療法へのリツキシマブの追加は（リツキシマブと化学療法の併用療法）、化学療法単独による寛解導入療法と比較し、患者の生存期間を改善したが、ほとんどの患者で治癒に至らず、治療後 4 年（中央値、95%CI 3.17-未到達）で再発を認めている。寛解導入療法後のリツキシマブ維持療法は無増悪生存期間を改善したが、全生存期間の改善を示すランダム化試験はまだない。ろ胞性リンパ腫患者の全生存期間に対するリツキシマブ維持療法の効果を評価するため、1998 年から 2004 年に実施された 5 つのランダム化試験を用いて、リツキシマブ維持療法群と維持療法を実施しない群（無治療観察又は増悪時再治療）にランダム化されたるろ胞性リンパ腫患者 985 例を対象として、systematic review と meta-analysis を過去に実施した。寛解導入療法は、リツキシマブ単剤、化学療法又はリツキシマブと化学療法との併用療法であった。その結果として、再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫患者で、リツキシマブ維持療法の生存期間に関する統計学的に有意な有用性が確認されたが（死亡に関わる pooled hazard ratio[HR]=0.58, 95%CI 0.42-0.79）、未治療例では生存期間に関わる有用性（死亡に関わる pooled HR=0.68, 95%CI 0.37-1.25）は確認できなかった。前回の検討時から、systematic review 及び meta-analysis に含めた試験結果が更新され、新たな臨床試験も終了していることから、それらの試験結果を追加し、systematic review 及び meta-analysis を実施したのでその結果を報告する。

Cochrane Collaboration の方針として、全ての systematic review は 2 年以内に情報を更新する必要がある。前回の検討では、2007 年 6 月に論文検索を行っていることから、2010 年 12 月にデータを更新することを決定した。ランダム化試験の検索方法は前回報告した方法に従った。検索は、The Cochrane Central Register of

Controlled Trials (issue 4, 2010)、PubMed (1996 to December 2010)、EMBASE (1974 to June 2007); LILACS (1982 to December 2010)、the hematologic malignancies (www.hematology-studies.org); Conference Proceedings of the American Society of Hematology (1995 to 2010)、Conference Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (1995-2010)、及び Proceedings of the European Hematology Association (databases of ongoing and unpublished trials [http://www.controlled-trials.com/, http://www.clinicaltrials.gov/ct, http://clinicaltrials.nci.nih.gov/])に対して行った。

検索時のキーワードは、“follicular”又は“indolent”及び同類語、“lymphoma”及び同類語とし、“rituximab”又は“monoclonal antibodies”及び同類語で横断検索を行った。また、各臨床試験の筆頭著者又は責任著者と連絡をとり、補足情報又は未公表試験の情報を入手した。主要評価項目は全生存期間 (overall survival、OS) とし、副次的評価項目は無増悪生存期間 (progression-free survival、PFS、Chesonらの判定基準)、生活の質 (Quality of life、QOL) 及び有害事象: grade 3 又は 4 の有害事象 (米国 National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 第3版を用いて grade を判定するが、grading system に則っていない grade を使用している場合には、CTCAE 則った仮の grade を規定した。)、治療中止のきっかけとなった有害事象、感染症及び重篤な感染症 (各臨床試験の定義に従う) とした。2007年に作成した前回のプロトコールでは、無イベント生存期間 (event-free survival)、生検標本上の B-cell CLL/lymphoma 2 (BCL2) タンパクの消失率、奏効期間 (response duration) の解析を計画したが、プロトコールを改訂し、今回の meta-analysis ではこれらの評価項目を実施しなかった。

主要評価項目に関わるサブグループ解析を計画し、寛解導入療法 (化学療法のみ、リツキシマブ単剤、リツキシマブと化学療法の併用、リツキシマブを含むその他の治療法)、リツキシマブ投与スケジュール、treatment line (未治療、既治療)、患者、介護者、評価者への盲検及び割付の隠匿の妥当性と系列生成の妥当性により分類した。PFS に関わる全てのサブグループ解析 (寛解導入療法、化学療法の種類、未治療又は既治療) は、今回のプロトコールでは計画しなかった。

イベントまでの時間に関わる解析のハザード比 (hazard ratio, HR) 及び 95%信頼区間を算出し、母数効果モデル (fixed-effect model) において分散の逆数で重み付けし (inverse variance method)、プールした。ハザード比が 1.0 未満の場合、リツキシマブ維持療法が有用であることを示す。2 値データに関わるリスク比 (risk ratio, RRs) 及び 95%信頼区間は、母数効果モデル (fixed-effect model, Mantel-Haenszel Method) により推定しプールした。主要評価項目について、変量モデル (a random effects model, DerSimonian and Laird method) を用いた解析を繰り返し行う方法で、感度分析を行った。臨床試験の不均一性について、不均一性に関わる  $\chi^2$  検定と不一致に関わる F 値で評価した。統計学的に有意に不一致な場合は、P 値が 0.1 未満又は F 値が 50%超とした。全ての統計解析は、Review Manager (RevMan) version 5.1 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011) を用いて、両側検定で行った。

文献検索で 873 報が得られ、そのうちの 64 報について関連する可能性が考えられ、50 報を除外した。10 の臨床試験が選択基準に該当し、新たな 5 つの臨床試験と前回からのデータ更新が行われた 3 つの臨床試験が含まれていた。1 つの臨床試験では関連する臨床データを報告してなかった。2 つの文献では、同一試験において異なる患者集団の治療成績について報告が行われていた。

臨床試験及び患者背景を表 1 及び表 2 に示す（省略）。臨床試験の適格症例は、寛解導入療法後に部分寛解（partial response, PR）、又は不変（stable disease, SD）以上の効果が得られた症例であった。1 つの臨床試験で、リツキシマブ維持療法に対する対照群の治療として、ろ胞性リンパ腫増悪時にリツキシマブ治療を実施していたが、他の臨床試験では、リツキシマブ治療を行わず、観察のみを行った。

1 つの臨床試験に登録された患者は、治療延期のための GELF 基準を満たしていた。この臨床試験では、症例を観察、リツキシマブによる寛解導入療法又はリツキシマブによる寛解導入療法と維持療法の 3 群にランダム化したが、リツキシマブ維持療法の過大評価を避けるため、リツキシマブによる寛解導入療法を行う群とリツキシマブによる寛解導入療法と維持療法を行う群の比較を行うこととし、観察を行う群との比較は実施しなかった。よって、この meta-analysis ではリツキシマブによる寛解導入療法を行い、リツキシマブ維持療法を行わず観察のみを行う症例を対照群として扱った。

1998 年から 2009 年に実施された 9 つの臨床試験（2,586 例）が、全生存期間の meta-analysis の適格症例であった。リツキシマブ維持療法を実施した症例では、維持療法を実施しない症例と比較し、全生存期間は有意に良好であった（pooled HR of death=0.76, 95%CI 0.62-0.92）。全生存期間について、統計学的に有意な臨床試験間の不均一性は認められなかった（ $P_{\text{heterogeneity}}=0$ ）。主要評価項目に関わる funnel plot は、出版バイアスを支持していなかった（データ未掲載）。

全生存期間に関わるサブグループ分析は、治療抵抗性又は再発（既治療）のろ胞性リンパ腫患者（909 例）に対するリツキシマブ維持療法の有用性を示しているが（pooled HR of death=0.72, 95%CI 0.57-0.91）、未治療例（1,650 例、初回寛解導入療法後の維持療法）での有意な有用性は認められなかった（pooled HR of death=0.86, 95%CI 0.60-1.25）（図 1 及び付録表 1、省略）。化学療法とリツキシマブ維持療法の投与スケジュールの相違は、治療効果に有意な影響はなかった（付録表 1、省略）。3 つの臨床試験の寛解導入療法は、リツキシマブ単剤治療であり、化学療法を含んでいなかった。これら 3 つの臨床試験（516 例）に関する解析で、リツキシマブ維持療法は、維持療法を実施しない症例と比較し、全生存期間に関わる有意な有用性は確認されなかった（pooled HR of death=0.76, 95%CI 0.53-1.01）。割付の隠匿に関する質（妥当又は報告なし）について感度分析を行ったが、治療効果における割付の隠匿の質に影響は示さなかった（付録表 1、省略）。

解析に含めたほとんどの臨床試験において、無増悪生存期間は、リツキシマブ維持療法により、維持療法を実施しない場合と比較して改善されていた。9 つの臨床試験（2,550 例）の pooled hazard ratios は、無増悪生存期間の有意な改善を示していた（pooled HR of disease progression or death=0.54, 95%CI 0.48-0.60）。これは、

未治療例 (1,650 例、pooled HR of disease progression or death=0.52, 95%CI 0.44-0.61) と治療抵抗性又は再発例 (2 又は 3 種類の寛解導入療法後のリツキシマブ維持療法 909 例、pooled HR of disease progression or death=0.60, 95%CI 0.49-0.72) の双方で認められ、また、寛解導入療法の種類に区別なく認められた；リツキシマブ単剤 (516 例、pooled HR of disease progression or death=0.50, 95%CI 0.39-0.65)、化学療法のみ (297 例、pooled HR of disease progression or death=0.49, 95%CI 0.37-0.66)、リツキシマブと化学療法の併用療法 (1352 例、pooled HR of disease progression or death=0.58, 95%CI 0.48-0.70)。無増悪生存期間における有用性は、化学療法の種類が異なった場合 (リツキシマブの有無も含む) でも認められた；シクロホスファミド、ビンクリスチン、アドリアマイシン及びプレドニゾン (CHOP 療法、pooled HR of disease progression or death=0.53, 95%CI 0.44-0.64)、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン (CVP 療法、pooled HR of disease progression or death=0.50, 95%CI 0.38-0.66)、フルダラビンを含む治療 (pooled HR of disease progression or death=0.58, 95%CI 0.40-0.84)。

2 つの臨床試験において、生活の質 (QOL) と無増悪期間が評価された。それぞれの臨床試験で示されたとおり、リツキシマブ維持療法は生活の質を損なわなかった。なお、本 meta-analysis では、データが少ないことから生活の質に関する解析は行わなかった。

リツキシマブ維持療法では、維持療法を行わない場合と比較し、grade3/4 の有害事象 (1598 例、RR=1.68, 95%CI 1.29-1.99) と感染症 (1656 例、pooled RR=1.67, 95%CI 1.40-2.00) が高率に発現した。Grade3/4 の感染症に関連した薬物有害反応に限定した場合 (1,656 例)、維持療法を行わない場合と比較し、リツキシマブ維持療法を実施した場合に高率に発現した (pooled RR=3.55, 95%CI 1.88-6.69)。リツキシマブ投与中止を必要とする有害事象の発現は (1,433 例)、維持療法を行わない場合と比較し、リツキサン維持療法と関連していた (pooled RR=2.72, 95%CI 1.30-5.68)。

リツキシマブ維持療法は、寛解導入療法に奏効したろ胞性リンパ腫患者の全生存期間及び疾患管理を改善した ( $P=0.006$ )。新規臨床試験データの追加及び臨床試験の更新データの蓄積は、前回の meta-analysis の結果を強固にした。いくつかの臨床試験の規模 (症例数の多さ) 及び長期間の追跡は、本解析結果を強固なものにした。リツキシマブ維持療法の生存期間に関わる有用性は再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に認められたが、無増悪生存期間に関わる有用性の度合いは、初回治療例でも 2 回以上の寛解導入を行った症例でも同等であり、異なる患者集団でも一貫していた。

Meta-analysis の繰り返しは、擬陽性結果を得る可能性が増加することから制限される。報告した点推定値及び信頼区間は、繰り返し解析の調整を行っていない。

無増悪生存期間に関わるリツキシマブの高度に有意な有用性は、未治療ろ胞性リンパ腫患者における、統計学的に有意な生存期間の改善に反映されていない。これは、2 回以上の奏効が得られた症例と比較し、初回治療例の生存期間が 10 年前後と推定され、統計学的に有意な差を得るためには長期間の追跡が必要であると考えら

れる。一方、増悪自体は臨床的に重要ではなく、これらの患者にとって 2 回目の治療 (second-line treatment) が効果的である可能性がある。再発る胞性リンパ腫で寛解導入療法に奏効した症例に対するリツキシマブ維持療法は標準的治療であると考えべきである。初回治療例については、統計学的に有意な無増悪生存期間と感染症発現率を考慮し、検討すべきである。

・ 解析対象の臨床試験の概要 (抜粋)

著者 公表年	リンパ腫 の grade	未治療 既治療	寛解導入 療法	維持療法 移行要件	リツキシマブ維持療 法プロトコール
Ardeshtna 2010	1-3A	未治療 FL (無症候性、 低腫瘍量)	リツキシマ ブ単剤	不変	2 ヶ月毎に 1 回、最 大 2 年間
Forstpointer 2006	1-3	再発 FL、MCL	FCM 又は R-FCM	PR	週 1 回、4 週間を 3 ヵ月と 9 ヶ月時点で 投与
Hainsworth 2005	1-2	再発 FL、SLL	リツキシマ ブ単剤	不変	週 1 回、4 週間を 6 ヵ月毎に 2 年間
Hochster 2007, 2009	1-2	未治療 FL、 SLL	CVP、FC	不変	週 1 回、4 週間を 6 ヵ月毎に 2 年間
Martinelli 2010	1-3	未治療、再発 FL	リツキシマ ブ単剤(リツ キシマブの 治療癒なし)	不変	2 ヶ月毎に 1 回、最 大 2 年間
Pettengell 2010	1-3A	再発 FL	標準的寛解 導入療法後 に BEAM、 ASCT	PR	3 ヶ月毎に 1 回、最 大 2 年間
Salles 2010	1-3A	未治療 FL (高腫瘍量)	R-CHOP、 R-CVP、 R-FCM	PR	2 ヶ月毎に 1 回、最 大 2 年間
van Oers 2010	1-3A	再発 FL	CHOP、 R-CHOP	PR	3 ヶ月毎に 1 回、最 大 2 年間
Witzens-Harig 2009	1-3A	未治療及び再 発の CD20 陽 性 NHL	不特定	PR	3 ヶ月毎に 1 回、最 大 2 年間

FL, 胞性リンパ腫; MCL, マントル細胞リンパ腫; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; NHL, 非ホジキンリンパ腫; FCM, フルダラビン+シクロホスファミド+ミトキサントロン; R, リツキシマブ; CVP, シクロホスファミド+ピンクリスチン+プレドニゾン; FC, フルダラビン+シクロホスファミド; BEAM, BCNU+エトポシド+シタラビン+メルファラン; ASCT, 自家幹細胞移植; CHOP, シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ピンクリスチン+プレドニゾン; PR, 部分奏効。

・ 臨床試験毎の治療効果 (抜粋)

臨床試験 サブグループ	Log [HR]	SE	Weight	HR(95%)
初回治療例に対する維持療法				
Ardeshtna	0.19	0.61	2.7%	1.21 (0.37-4.00)
Hochster	1.5067	1.155	0.8%	4.51 (0.47-43.40)
Hochster	-0.51	0.3537	8.1%	0.60 (0.30-1.20)
Martinelli	0.073	0.5775	3.0%	1.08 (0.35-3.34)

Salles	-0.14	0.27	13.8%	0.87 (0.51-1.48)
<b>小計(95%CI)</b>			<b>28.4%</b>	<b>0.86 (0.60-1.25)</b>
不均一性 : $\text{Chi}^2=3.55$ , $\text{df}=4$ ( $P=0.47$ ); $I^2=0\%$ 総合効果 : $Z=0.78$ ( $P=0.44$ )				
<b>再発又は治療抵抗性例に対する維持療法</b>				
Forstpointner	-0.72	0.5	4.0%	0.49 (0.18-1.30)
Hainsworth	-0.1526	0.2819	12.7%	0.86 (0.49-1.49)
Ma tinelli	-0.624	0.304	10.9%	0.54 (0.30-0.97)
Pettengell	-0.13	0.25	16.1%	0.88 (0.54-1.43)
van Oers	-0.36	0.19	27.9%	0.70 (0.48-1.01)
<b>小計(95%CI)</b>			<b>71.6%</b>	<b>0.72 (0.57-0.91)</b>
不均一性 : $\text{Chi}^2=2.60$ , $\text{df}=4$ ( $P=0.63$ ); $I^2=0\%$ 総合効果 : $Z=2.80$ ( $P=0.005$ )				
<b>初回、再発又は治療抵抗性に対する維持療法</b>				
Witzens-Harig	死亡例なし	死亡例なし	未評価	
<b>小計(95%CI)</b>			<b>未評価</b>	
不均一性 : 該当なし 総合効果 : 該当なし				
<b>小計(95%CI)</b>			<b>100%</b>	<b>0.76 (0.62-0.92)</b>
不均一性 : $\text{Chi}^2=6.85$ , $\text{df}=9$ ( $P=0.65$ ); $I^2=0\%$ 総合効果 : $Z=2.78$ ( $P=0.005$ )				
サブグループの差 : $\text{Chi}^2=0.69$ , $\text{df}=1$ ( $P=0.41$ ); $I^2=0\%$				

HR, ハザード比; SE, 標準誤差; CI, 信頼区間。

・当該 systematic review 及び meta-analysis のまとめ

i) 有効性

評価項目	対象集団	ハザード比 (HR)	95%信頼区間
全生存期間	全例 (2,586 例)	0.76 (pooled HR of death)	0.62-0.92
	治療抵抗性又は再発例 (909 例)	0.72 (pooled HR of death)	0.57-0.91
	未治療例 (1,650 例)	0.86 (pooled HR of death)	0.60-1.25
	寛解導入療法が リツキシマブ単剤 (516 例)	0.76 (pooled HR of death)	0.53-1.01
無増悪生存期間	全例 (2,550 例)	0.54 (pooled HR of disease progression or death)	0.48-0.60
	治療抵抗性又は再発例	0.60 (pooled HR of disease	0.49-0.72

	(909 例)	progression or death)	
	未治療例 (1,650 例)	0.52 (pooled HR of disease progression or death)	0.44-0.61
	寛解導入療法 リツキシマブ単剤 (516 例)	0.50 (pooled HR of disease progression or death)	0.39-0.65
	寛解導入療法 化学療法 (297 例)	0.49 (pooled HR of disease progression or death)	0.37-0.66
	寛解導入療法 リツキシマブ+化学 療法 (1,352 例)	0.58 (pooled HR of disease progression or death)	0.48-0.70
	寛解導入療法 R±CHOP 療法	0.53 (pooled HR of disease progression or death)	0.44-0.64
	寛解導入療法 R±CVP 療法	0.50 (pooled HR of disease progression or death)	0.38-0.66
	寛解導入療法 R±フルダラビンを含 む治療	0.58 (pooled HR of disease progression or death)	0.40-0.84

ii) 安全性

対象集団	リスク比	95%信頼区間
Grade3/4 の有害事象 (1,598 例)	1.68 (risk ratio)	1.29-1.99
Grade3/4 の感染症 (1,656 例)	1.67 (pooled risk ratio)	1.40-2.00
Grade3/4 の感染症に関連した薬物有害反応 (1,656 例)	3.55 (pooled risk ratio)	1.88-6.69
リツキシマブ投与中止を必要とする有害事象 (1,433 例)	2.72 (pooled risk ratio)	1.30-5.68

(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 (12<sup>th</sup> ed.)

学会からの開発要望書のとおり。

2) Williams Hematology (8<sup>th</sup> 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。

- ・ CECIL MEDICINE 23<sup>rd</sup> ed.
- ・ Holland Frei Cancer Medicine. 8<sup>th</sup> ed.

• Harrison's Principles of Internal Medicine. 18<sup>th</sup> 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. 8<sup>th</sup> ed.の内容が記載されているが、第9版 (Cancer, Principle & Practice of Oncology. 9<sup>th</sup> ed.、企業見解 文献番号 6) 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 127 Non-Hodgkin's Lymphomas

### Follicular Lymphoma

#### Therapy of Disseminated Follicular Lymphoma

The optimal treatment strategy for patients with advanced stage FL is controversial, and a recent registry of patients in the United States suggests that widely disparate therapies are used for this group of patients.<sup>185</sup>

Observation at diagnosis remains a therapeutic option for many asymptomatic patients. The National Cancer Institute initiated a prospective randomized study comparing conservative treatment (no initial therapy) with aggressive combined modality therapy with ProMACE (prednisone, methotrexate-leucovorin, doxorubicine [Adriamycin], cyclophosphamide, etoposide)/MOPP (mechlorethamine [Mustargen], vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone) chemotherapy followed by low-dose (24Gy) total lymphoid RT.<sup>186</sup> Eighty-nine patients were randomized. The disease-free survival was significantly higher in the combined modality therapy group at 4 years (51% vs. 12%); however, no differences in OS were seen.

When a decision is made to treat a patient with disseminated FL using cytotoxic chemotherapeutic agents, a wide variety of choices are available. In general, CRs occur more rapidly with combination chemotherapy regimens, but it is unclear that the ultimate treatment result is superior with combinations.

***Rituximab as Initial Induction Therapy*** Because of the toxicity of chemotherapy and interferon, investigators have examined the role of monoclonal antibody therapy as initial treatment for patients with follicular NHL. A phase 2 study treated 50 patients with stage II to IV FL and low tumor burden with single-agent rituximab as first therapy.<sup>187</sup> The overall response rate at 50 days was 73%. Toxicity was minimal.

Hainsworth et al. also rituximab (375mg/m<sup>2</sup> intravenously per week for 4 consecutive weeks) as initial therapy in patients with indolent lymphoma. Patients who did not progress received an additional 4-week course of rituximab every 6 months for 2 years. In 62 chemotherapy-naive patients, most

of whom had stage III or IV disease, overall response rates at 6 weeks and at maximum response were 47% and 73%, with 7% and 37% complete remissions, respectively. At a median follow-up of 30 months, median PFS was 34 months.

Generally, single-agent rituximab is an option for patients with low disease burden, or patients with comorbidities making chemotherapy unattractive. As outlined later, extended schedules of rituximab may prolong the benefit of this agent with relatively minor toxicity.

***Chemotherapy-Biologic Combinations as Initial Induction Therapy.*** The highest response rates in FL have been observed with the addition of the monoclonal antibody rituximab to chemotherapy combinations as an initial treatment strategy. A small phase 2 study demonstrated a very high response rate (95%) and median PFS of approximately 5 years after the combination of CHOP chemotherapy with rituximab,<sup>188</sup> which led to widespread use of this regimen. The Southwest Oncology Group has reported similarly favorable results of a phase 2 trial evaluating CHOP chemotherapy followed by rituximab.<sup>189</sup> Since these early reports, four randomized trials have demonstrated the superiority of PFS and ultimately OS when rituximab is combined with initial chemotherapy for FL compared with chemotherapy alone. For example, Marcus et al.,<sup>190</sup> in a randomized phase 3 trial of over 300 patients with previously untreated FL, randomized patients to cyclophosphamide, vincristine, prednisone (CVP) versus rituximab-CVP (R-CVP). A statistically significant improvement in PFS and time to next therapy was noted in the R-CVP group. Additionally, with a median follow-up of 53 months, an impact on 4 year OS (83% vs. 77%) was achieved with R-CVP versus CVP alone.

A German study randomized over 400 patients with FL to R-CHOP versus CHOP alone as an induction therapy component. In this trial, R-CHOP reduced the relative risk for treatment failure by 60%, and significantly prolonged the time to treatment failure, with a borderline impact on overall survival.<sup>191</sup> Similar findings have been reported in a trial comparing fludarabine, mitoxantrone, cyclophosphamide, with rituximab to chemotherapy alone.<sup>192</sup>

Based on these observations, when chemotherapy is used as first treatment for indolent lymphoma, rituximab is generally combined with chemotherapy. There are no randomized data to guide the choice of initial chemotherapy regimen. The importance of an anthracycline is debated; in an analysis conducted by the Southwest Oncology Group of 415 patients treated with a variety of chemotherapy regimens without rituximab, doxorubicin-containing treatment did not prolong the overall median survival

of indolent lymphoma patients compared with less intensive treatment programs.<sup>193</sup> Long-term follow-up of a Cancer and Lymphoma Group B trial comparing CHOP-Meomycin with oral cyclophosphamide similarly did not demonstrate a survival benefit.<sup>194</sup> Whether these observations are true in the rituximab era is not known. In the United States, the most commonly used chemotherapy regimens for FL are R-CHOP and R-CVP.

Preliminary results of a German randomized trial comparing R-CHOP with bendamustine-rituximab in previously untreated patients with indolent and mantle cell lymphoma have been presented. The bendamustine-rituximab combination was superior to R-CHOP in PFS and had a lower rate of toxicities.<sup>195</sup> We await a definitive article before recommending this regimen as upfront therapy.

### **Consolidation Options**

***Autologous Stem Cell Transplantation.*** Two trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) incorporated in the primary therapy of patients with FL have reported high CR rates, but with continued observation it does not appear that this modality is curative for majority of patients.<sup>196,197</sup> In addition, the incidence of secondary myelodysplasia after these treatments may exceed 15%, tempering the enthusiasm of this approach.<sup>198</sup> ASCT is generally reserved for the relapsed setting.

***Interferon.*** Interferon- $\alpha$  has long been known to be an active drug in the treatment of patients with FL and has an objective response rate of 30% to 55% when used as a single agent with relapsed disease.<sup>199</sup> The value of adding interferon to standard combination chemotherapy regimens has been tested in a number of clinical trials. Several prospective randomized trials have conflicting results, with some suggesting a survival benefit,<sup>200</sup> whereas other larger trials failed to demonstrate it.<sup>201</sup> Because of significant toxicity, and the availability of other options, interferon is rarely used in the United States for patients with NHL.

***Rituximab.*** Rituximab consolidation or maintenance therapy prolongs PFS after single-agent rituximab induction therapy. Hainsworth et al.<sup>202</sup> randomized 114 patients to rituximab “maintenance” (four times weekly every 6 months for 2 years) versus observation after rituximab induction therapy. Final overall and complete response rates were higher in the maintenance group. However, the duration of rituximab benefit was similar in the maintenance and re-treatment group (31.3 vs. 27.4 months, respectively). This

question was the subject of an Eastern Cooperative Oncology Group trial that enrolled over 600 patients (“RESORT”); results are pending as of this writing.

Ghielmini et al.<sup>203</sup> also demonstrated the efficacy of rituximab maintenance (single infusion every 2 months ×4) versus observation after rituximab induction, with a significant failure-free survival benefit to the maintenance strategy. Long-term follow-up of this strategy suggests that up to 45% of patients remain in remission at 8 years in the maintenance group, without significant increased toxicities.<sup>204</sup> Prolonged rituximab maintenance strategies are now under investigation for patients initially treated with rituximab alone.

Rituximab maintenance has also been evaluated after chemotherapy. An Eastern Cooperative Oncology Group clinical trial randomized patients with indolent lymphoma to rituximab maintenance (every 2 months for 2 years [four times weekly every 6 months for 2 years の誤り]) versus observation after CVP chemotherapy. PFS at 3 years was significant prolonged in the maintenance arm (68% vs. 33%) with a trend toward improved OS in the maintenance arm.<sup>205</sup> Based on these results, rituximab was approved for maintenance following chemotherapy by the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Rituximab maintenance has demonstrated activity following rituximab-containing chemotherapy in the relapsed/refractory setting. Van Oers et al.<sup>206</sup> have published results of a phase 3 trial in the relapsed setting evaluating rituximab maintenance after CHOP and R-CHOP in rituximab-naive patients. PFS benefit was noted in the rituximab maintenance group, with a trend toward overall survival benefit. Based on these data, the international PRIMA trial was conducted, which randomized previously untreated patients following rituximab-containing chemotherapy to rituximab maintenance versus observation. Preliminary results of this trial suggest a substantial benefit in PFS in patients receiving maintenance rituximab. Therefore, patients with FL should be offered maintenance rituximab after rituximab-containing regimens.

## **Vaccines**

Several approaches of vaccination have been used in clinical trials of patients with follicular NHL. The most frequent target of vaccination approaches is the idiotype. In phase 2 clinical trials, anti-idiotypic immune responses occur after vaccination in approximately 50% of patients, and these patients had prolonged PFS compared with historic controls.<sup>207</sup>

Three randomized trials have been completed studying idiotype vaccination versus placebo after induction therapy for newly diagnosed

follicular NHL. Two trials were negative<sup>208</sup> and one underpowered trial suggested benefit in a selected subgroup of patients.<sup>209</sup> Based on these results, and the significant activity of rituximab in this setting, there is limited enthusiasm for idiotype vaccines at the present time.

### **Radioimmunotherapy**

Finally, use of the radio-labeled monoclonal antibody iodine-131 (<sup>131</sup>I) tositumomab in previously untreated patients has also been reported to produce a high CR rate. Between 1996 and 1999, 76 patients with previously untreated follicular NHL received <sup>131</sup>I tositumomab therapy on a phase 2, single center study.<sup>210</sup> Fifty-six patients (74%) had a confirmed CR. Forty-five of these patients remained in CR with a follow-up of 30 to 66 months. The Southwest Oncology Group reported the outcome of a novel chemoimmunotherapeutic approach, combining standard induction chemotherapy (CHOP) followed by consolidation with <sup>131</sup>I tositumomab. This phase 2 trial included 90 patients with previously untreated advanced-stage follicular NHL.<sup>211</sup> The overall response rate to the entire treatment regimen (chemotherapy + <sup>131</sup>I tositumomab) was 90%, including 67% complete remissions. The 2-year PFS was estimated to be 81%, which is better than observed historically with CHOP alone or CHOP with rituximab, and this benefit persisted through 5 years of follow-up.<sup>212</sup> A phase 3 trial comparing this regimen to R-CHOP chemotherapy has been completed, and results are awaited at this writing.

Radioimmunotherapy consolidation has also been studied using ibritumomab tiuxetan. An international study randomized 414 patients in response chemotherapy (<20% received rituximab combinations) to consolidation with ibritumomab tiuxetan versus observation. Prolonged 2-year PFS and conversion of partial responses to complete responses were noted in the ibritumomab group.<sup>213</sup> This trial resulted in approval of ibritumomab tiuxetan as consolidation following induction chemotherapy for FL by the FDA. Whether or not these results will be similar in a group of patients treated with rituximab containing induction is not known. The Southwest Oncology Group is currently studying rituximab maintenance following R-CHOP plus <sup>131</sup>I tositumomab consolidation.

### **Summary: Initial Treatment of Follicular Lymphoma**

Patients with early-stage FL should be considered for treatment with primary RT. Clearly, many treatment options exist for the majority of patients with newly diagnosed, disseminated FL. Whenever possible, the authors

strongly encourage participation in clinical trials. Observation is an option for certain asymptomatic patients; however, this approach has no chance at improving survival for these individuals. Rituximab has activity as a single agent for patients with nonbulky disease. For symptomatic patients, or those with bulky disease requiring a rapid response, combination chemotherapy regimens including alkylating agents or purine analogues with rituximab are appropriate. For many patients, these appears to be a role to consolidation initial response with either radioimmunotherapy or maintenance rituximab. The role of idiotype vaccination or maintenance rituximab. The role of idiotype vaccination or more aggressive approaches, including ASCT as part of initial therapy, remain to be defined.

### **Therapy for progressive Disease**

Almost all patients with FL, despite CR to initial chemotherapy, relapse and are candidates for salvage treatment. In an asymptomatic patient, particularly if the individual is elderly, observation without treatment can be an acceptable option. Local RT can be used in a palliative manner. In particular, we have been increasingly using the two-dose regimen of 2 Gy each day for 2 consecutive days.<sup>156,214</sup>

A wide variety of second-line chemotherapy regimens have been used in patients with FL. When the initial therapy is repeated, patients with FL often respond. For example, purine analogue-containing chemotherapy regimens are often used in the relapsed setting. Preliminary results of a cooperative German study, in which patients with relapsed or refractory follicular or mantle cell lymphoma after treatment with CHOP were randomly assigned to receive four cycles of chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (FCM), with or without rituximab, reveal that overall response rates were 89% with FCM-R and 54% with FCM.<sup>215</sup> The highest response rates for relapsed indolent lymphoma have been reported with bendamustine either as a single agent<sup>216</sup> or in combination with rituximab.<sup>217</sup> This drug is now approved by the FDA for this indication. As previously mentioned, rituximab maintenance following chemotherapy appears to prolong PFS in the relapsed setting, at least in a group of rituximab-naive patients.

Radio-labeled antibodies directed against CD20 also have high response rates in patients with relapsed FL.<sup>218,219</sup> A phase 3 randomized study compared yttrium 90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy with rituximab in 143 patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed CD20(+) NHL.<sup>220</sup> The overall response rate was 80% for the yttrium 90 ibritumomab tiuxetan group versus 56% for rituximab group, which reached

statistical significant benefit in response duration or survival between the two groups. Iodine-131 tositumomab (Bexxar) has also been approved for the treatment of recurrent indolent and transformed B-cell NHL with results similar to ibritumomab tiuxetan in the rituximab refractory patient population.<sup>221</sup>

Novel agents, such as mTOR inhibitors, proteasome inhibitors, antibodies, and immunomodulatory drugs, have also been shown to produce objective responses. Current studies are combining these agents with standard rituximab-containing chemotherapy in the relapsed setting.<sup>222</sup>

Autologous<sup>196,223</sup> and allogeneic<sup>224</sup> hematopoietic stem cell transplantations have been used for patients with relapsed FL. Patients transplanted after multiple treatment failures have a poorer outcome.<sup>225</sup> A single randomized study has been published addressing the role of autologous transplantation.<sup>226</sup> Patients with recurrent FL received three cycles of CHOP chemotherapy. Responding patients with limited bone marrow infiltration were eligible for random assignment to three further cycles of chemotherapy (C), unpurged ASCT (U), or purged ASCT (P). Because of poor accrual, the study was dosed prematurely, and only 89 patients in total were randomized. With a median follow-up of 69 months, ASCT significantly improved PFS and OS compared with chemotherapy alone; however, the study was underpowered to address the purging question. Long-term follow-up of two single-institution experiences of purged ASCT using cyclophosphamide and total-body irradiation conditioning demonstrates an apparent plateau on the remission duration curve at 48% at 12 years despite significant treatment-related toxicity.<sup>227</sup>

An International Bone Marrow Transplantation Registry study retrospectively evaluated 904 patients undergoing transplantation for FL. A total of 176 (19%) received allogeneic, 131 (14%) received purged autologous, and 597 (67%) received unpurged autologous transplants.<sup>225</sup> In multivariate analyses, allotransplantation had higher transplant-related mortality and lower disease recurrence. Purged autotransplantation had a 26% lower recurrence risk than unpurged autotransplantation. Five-year probabilities of survival were 51%, 62%, and 55% after allogeneic, purged autotransplantation, and unpurged autotransplantation, respectively. To decrease the transplant related mortality associated with allogeneic transplantation and foster a graft-versus-lymphoma effect, there has been great interest in the use of nonmyeloablative conditioning regimens for patients with indolent lymphoma.<sup>228</sup> Studies are under way to define appropriate patients to consider for this approach.

<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 7)

44. 造血・リンパ組織の腫瘍

7 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

F. 治療法

現在悪性リンパ腫に対する治療では、薬物療法、モノクローナル抗体治療、放射線療法、手術療法などが組み合わせて用いられることが多い。治療方針の決定に際しては、病型や病期、予後因子などが重要である。また、CD20 を標的とする rituximab に代表されるモノクローナル抗体がリンパ腫治療に広く用いられている。以下代表的な病型ごとに概説する。

a) B-cell lymphoma

(2) FL

① 限局期 (臨床病期 I、II 期)

標準的治療は領域照射 (involved-field radiation therapy: F-RT) である。50%前後の症例に 10 年無病生存が期待でき、10 年以後の再発は少ないとされる。II 期でも 1 つの照射野におさまらない非連続的 II 期や、巨大腫瘍病変、B 症状、LDH 上昇などといった予後不良因子を有する場合は、進行期に準じた薬物療法を考慮する。

② 進行期 (臨床病期 III、IV 期)

進行期 FL に対する標準的治療法は確立していない。治療方針としては、無治療での経過観察 (watchful waiting)、薬物療法 (アルキル化薬単独療法、プリンアナログ単独療法、多剤併用薬物療法)、抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab)、rituximab と薬物療法の併用、自己造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、放射性同位元素標識モノクローナル抗体などがある。

無治療での経過観察 (watchful waiting) と診断後ただちに薬物療法などの治療を開始する群との間で生存期間に差を認めないため、無症状で腫瘍量が少なく予後不良因子を有しない場合には、病状が進行したり症状が出現したりするまで無治療で経過観察を行うことも診療方針の 1 つとなりうる。

進行期 FL に治癒をもたらしたり、生存期間を延長したりすることが証明された薬物療法はない。Aggressive lymphoma に対する標準的薬物療法である CHOP 療法では、doxorubicin が key drug とされるが、FL の治療における有用性は証明されていない。

rituximab は FL に対しても高い治療効果を示す。R-CHOP 療法の第 II 相試験では高い奏効率と良好な無増悪生存期間が示された。その他 fludarabine などのプリンアナログとの併用も高い奏効率を示す。rituximab 併用薬物療法は通常薬物療法と比較した場合に良好な治療効果を示す。たとえば、rituximab 併用 CVP 療法 (cyclophosphamide、vincristine、prednisolone) (R-CVP) 療法と CVP 療法の比較試験では、R-CVP 療法が奏効率や無増悪生存期間で CVP に勝った (図 5)。上記

以外にも rituximab 併用薬物療法と薬物療法のランダム化試験はいくつか報告されている。FL 及び MCL を対象に施行された rituximab 併用薬物療法と薬物療法のランダム化試験に関するメタアナリシスの結果、rituximab 併用薬物療法が薬物療法よりも生存期間において優れているとされた。現在では、rituximab 併用薬物療法が FL に対する標準的治療と考えられるが、rituximab と併用する至適薬物療法は未確定である。また、rituximab を用いた維持療法も FL に対する有効な治療法であり、現在わが国において rituximab 維持療法の治験が行われている。

アイソトープ抱合モノクローナル抗体も FL に対して高い治療効果を示す。CD20 を標的とするものとしては、yttrium-90(<sup>90</sup>Y) ibritumomab tiuxetan iodine-131(<sup>131</sup>I) tositumomab があり、わが国では前者が承認されている。未治療進行期 FL に対する <sup>131</sup>I-tositumomab の第 II 相試験では、完全寛解率 75%を含む奏効率 95%、5 年生存率 89%と極めて良好な成績が報告されている。

## 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。

- ・浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第 3 版
- ・小椋美知則. 日本臨牀増刊号 造血器腫瘍 2007 年
- ・飛内賢正 編集: よくわかる悪性リンパ腫のすべて 2008 年
- ・飛内賢正・堀田知光・木下朝博 編集. 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 3 版
- ・金倉譲 監修、鈴木律朗、伊豆津宏二、山口素子 編. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫
- ・鈴木達也. 医学のあゆみ 悪性リンパ腫 Update
- ・押味和夫編. 白血病・リンパ腫・骨髄腫-今日の診断と治療

## (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)

M. Dreyling, M. Ghilmini, R. Marcus, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 22(Supplement 6): vi59-vi63, 2011. (企業見解文献番号 8)

treatment plan

first line

consolidation/maintenance.

Rituximab maintenance for 2 years improves PFS (75% vs 58% after 3 years,  $P < 0.0001$ ) [I, B] [21].

21. Salles G, Seymour J-F, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 377: 42–51.

relapsed disease

Rituximab maintenance for up to 2 years has a favorable side effect profile and, based on a systematic meta-analysis, substantially prolongs PFS and OS in relapsed disease even after antibody-containing induction in patients who have not received antibody as first-line therapy [I, A] [28].

28. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 248–255.

Table 5. Recommended treatment strategies outside of clinical studies

Low tumor burden		High tumor burden	
Stage I/II	Stage III/IV	Stage III/IV (<65 years)	Stage III/IV (>65 years)
Radiotherapy (involved field) 30–36 Gy In selected cases: watchful waiting	Watch and wait In symptomatic cases: consider rituximab monotherapy	Chemoimmunotherapy (e.g. R-CHOP, R-CVP, BR) In selected cases: rituximab Monotherapy CR/PR: Rituximab maintenance (single application every 2 months up to 2 years) Insufficient response: consider radioimmunotherapy consider ASCT after salvage	Chemoimmunotherapy (e.g. R-CVP, BR, R-CHOP) In selected cases: R-chlorambucil Rituximab monotherapy CR/PR: Rituximab maintenance (single application every 2 months up to 2 years) Insufficient response: consider radioimmunotherapy
Relapse/progress			

<p>Chemoimmuno-therapy In selected cases: palliative radiation (e.g. 2·2 Gray)</p>	<p>Chemoimmuno-therapy (e.g.. R-CHOP, R-CVP, BR) In selected cases: Rituximab monotherapy</p>	<p>Dependent on first-line regimen and remission duration: Chemoimmuno-therapy: e.g. BR, R-CHOP, R-FC Discuss high dose consolidation with autologous ASCT Rituximab maintenance (single application every 3 months, up to 2 years) Alternatively radio-immunotherapy In selected cases: discuss allogeneic transplantation</p>	<p>Dependent on first-line regimen and remission duration: Chemoimmuno-therapy: e.g.. BR, R-CHOP, R-FC Rituximab maintenance (single application every 3 months, up to 2 years) Alternatively radio-immunotherapy</p>
--	---	---	---

#### 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.

#### 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、英国、NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE)に、未治療例に対するリツキシマブと化学療法併用による寛解導入療法に奏効した後の維持療法（375mg/m<sup>2</sup>/回を2ヵ月毎に2年間、最大12回）が規定されているほか、既治療例に対するCHOP療法又はR-CHOP療法に奏効した後の維持療法（375mg/m<sup>2</sup>/回を3ヵ月毎に2年間、最大8回）もNICEに規定されており、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。

また、英国 British Committee for Standards in Haematology (BCSH) にも記載がある。

- ・英国、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).  
Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. (企業見解 文献番号 9)

1 Guidance

1.1 Rituximab, within its marketing authorisation, in combination with chemotherapy, is recommended as an option for the induction of remission in people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma.

1.2 Rituximab monotherapy as maintenance therapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma in remission induced with chemotherapy with or without rituximab.

1.3 Rituximab monotherapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, when all alternative treatment options have been exhausted (that is, if there is resistance to or intolerance of chemotherapy).

- ・英国 National Institute for Health Research (NIHR).  
Boland A, Bagust A, Hockenhull J, et al., Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's Lymphoma. Health Technology Assessment 2009; Vol. 13( Suppl. 2):41-48. (企業見解 文献番号 10)

Abstract

This paper presents a summary of the evidence review group report into the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL), in accordance with the licensed indication, based upon the evidence

submission from Roche Products Ltd to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) as part of the single technology appraisal (STA) process. The submitted clinical evidence included two randomized controlled trials [European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and German Low Grade Lymphoma Study Group – Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone and (GLSG-FCM)] comparing the clinical effects of chemotherapy with or without rituximab in the induction of remission at first or second relapse and the clinical benefits of rituximab maintenance therapy versus the NHS’s current clinical practice of observation for follicular lymphoma (FL) patients. Both trials showed that in patients with relapsed FL the addition of rituximab to chemotherapy induction treatment increased overall response rates. Furthermore, rituximab maintenance therapy increased the median length of remission when compared with observation only. Safety data from the two trials showed that while the majority of patients reported some adverse events, the number of patients withdrawing from treatment in the EORTC trial was low, with rates not being reported for the GLSG-FCM trial.

The most commonly reported adverse events were blood/bone marrow toxicity, skin rashes and allergies. The ERG reran the manufacturer’s economic model after altering several of the assumptions and parameter values in order to recalculate the cost–utility ratios, quality-adjusted life-years (QALYs) and estimates of benefits. The manufacturer reported that maintenance therapy with rituximab was cost-effective compared with observation against commonly applied thresholds, with an incremental cost-effectiveness ratio of £7721 per QALY gained. The greatest clinical effectiveness is achieved by R-CHOP followed by rituximab maintenance (R-CHOP>R) and this treatment strategy had the greatest probability of being cost-effective for a QALY of approximately £18,000 or greater. The guidance issued by NICE as a result of the STA states that in people with relapsed stage III or IV follicular NHL, rituximab is now an option in combination with chemotherapy to induce remission or alone as maintenance therapy during remission. Rituximab monotherapy is also an option for people with relapsed or refractory disease when all alternative treatment options have been exhausted.

- ・英国、British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (企業見解 文献番号 11) に以下の記載がある。

**SUMMARY OF KEY RECOMMENDATIONS:**

- ・ Rituximab maintenance after successful induction therapy prolongs progression-free survival (PFS) and is recommended in patients responding to first-line rituximab-based chemotherapy (1B).

- Rituximab maintenance prolongs PFS substantially in patients with relapsed/refractory FL who are rituximab-naïve and respond to re-induction therapy with single agent rituximab, chemotherapy or chemotherapy and rituximab and should be offered to all patients in this setting (1A).

STRENGTH OF RECOMMENDATION	
Strong (grade1)	Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendation can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.
Weak (grade2)	Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.
QUALITY OF EVIDENCE AND DEFINITIONS	
(A)High	Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.
(B)Moderate	Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision - wide confidence intervals or methodological flaws - e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).
(C)Low	Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.

### 5.2.3 Rituximab maintenance following first line chemo-immunotherapy.

Maintenance therapy with rituximab is aimed at preventing the re-establishment of malignant cells thereby prolonging the time until relapse, improving survival and maximizing the patient's quality of life (Ardeshna, 2007).

There is evidence from randomised studies that rituximab maintenance significantly prolongs median event-free survival (EFS) in previously untreated patients who respond to single agent rituximab induction (36 months vs 19months p=0.009) (Ghielmini et al, 2004) and significantly improves PFS and OS in patients who respond to CVP chemotherapy without rituximab (4 yr PFS 56% vs 33% p=0.0000003; 4 yr OS 88%vs 72% p=0.03) (Hochster et al, 2005). The current standard induction therapy is chemotherapy combined with rituximab. The PRIMA study randomised patients with high tumour burden FL

who achieved at least a partial response (PR) to R-chemotherapy (R-CVP, R-CHOP or R-FCM) to either observation or rituximab maintenance 375mg/m<sup>2</sup> every 2 months for 2 years. With a median follow up of 3 years the PFS in those responding to induction was 75% in the rituximab maintenance group and 58% in the observation group (p<0.0001). The time to initiation of next anti lymphoma therapy was also significantly longer in the maintenance arm. There was an increase in grade 2-4 infections in the maintenance group (39% vs 24% p<0.0001). These were mainly bronchitis, upper respiratory tract infections, sinusitis, urinary tract infections and nasopharyngitis. Grade 3-4 infections were 4% in the maintenance arm and 1% in the observation arm. There was no difference in quality of life between the two arms nor was there a difference in overall survival with 95% of patients alive at 3 years. NICE (the National Institute of Clinical Excellence) has recently approved rituximab maintenance as an option for patients responding to induction therapy in the newly diagnosed setting (TA226).

Ardeshtna, K.M. (2007) Rituximab maintenance in relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma: the evidence of its therapeutic value. *Core Evidence*, **30**, 121-129. (企業見解 文献番号 12)

Ghielmini, M., Schmitz, S.F., Cogliatti, S.B., Pichert, G., Hummerjohann, J., Waltzer, U., Fey, M.F., Betticher, D.C., Martinelli, G., Peccatori, F., Hess, U., Zucca, E., Stupp, R., Kovacsovic, T., Helg, C., Lohri, A., Bargetzi, M., Vorobiof, D., Cerny, T. (2004) Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, **103**, 4416-4423. (開発要望書 文献番号 17)

Hochster, H.E.W., Gascoyne, R.D., Ryan, T.S., Habermann, T.M., Gordon, L.E., Frankel, S.R., Horning, S.J. (2005) Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma: Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* **106**, 349. (開発要望書 文献番号 49)

## **6.6 Maintenance therapy in relapsed FL**

Two randomised studies of rituximab maintenance following standard rituximab induction in previously treated patients who were rituximab naïve have been reported and both show a PFS/ EFS benefit in the maintenance arm. (Ghielmini, et al, 2004; Hainsworth, et al, 2005). Of more relevance are the two randomised studies which demonstrate the benefit of rituximab maintenance following re-induction with chemotherapy combined with rituximab (van Oers, et al, 2006; Forstpointner, et al, 2006).

In the EORTC 20981 Intergroup study, 465 rituximab naïve patients with relapsed/refractory FL were reported (van Oers, et al 2006). The study design involved 2 randomisations. Patients were initially randomised to receive CHOP or R-CHOP induction chemotherapy. Response was assessed after 3 courses: patients with progressive disease (PD) or stable disease (SD) went off study and

responders went on to receive a further 3 courses of induction therapy. A second randomisation took place at completion of induction therapy between observation and maintenance rituximab (administered once every 3 months for a maximum of 2 years). The primary endpoint of the first randomisation was response whilst that of the second randomisation was PFS.

The ORR was significantly better in the group that received R-CHOP induction (85.1% vs 72.3%,  $P<0.0001$ ), as was the CR rate (29.5% vs 15.6%,  $P<0.0001$ ); PR rates were similar (55.6% vs 56.7%). With a median follow up of 39.4 months from first randomisation there was a significant increase in median PFS in the R-CHOP group (33.1 vs 20.2 months,  $P=0.003$ ) without a significant increase in OS at 3 years (82.5% vs 71.9%,  $P=0.096$ ). 334 patients were randomised to receive maintenance rituximab or observation. With a median follow up from second randomisation of 33.3 months, the median PFS was significantly greater in the rituximab maintenance group (51.5 vs 14.9 months,  $P<0.0001$ ), equating to a gain of 3 years in PFS. A gain in PFS of approximately 2.5 years was present whether patients received CHOP induction (42.2 vs 11.6 months,  $P<0.0001$ ) or R-CHOP induction (51.8 vs 23 months,  $P=0.0043$ ), indicating that the anti-lymphoma effect of rituximab is not exhausted during induction. Importantly rituximab maintenance was also found to confer a significant overall survival benefit at 3 years when compared to observation, with the risk of dying being reduced by one-third (85.1% vs 77.1%,  $P=0.0111$ ). No breakdown of OS benefit conferred by rituximab maintenance according to induction regimen was given as the study was not powered to determine this.

Maintenance rituximab resulted in a non-significant increase in grade 3 and 4 neutropenia (10.8% vs 5.4%) which probably accounted for the significant increase in grade 3 and 4 infections (mainly ear, nose and throat infections) in this group (9% vs 2.4%,  $P=0.009$ ). Six of 167 patients withdrew from the maintenance arm because of toxicity, 4 due to infection.

It thus appears that in patients with relapsed and refractory FL, maintenance rituximab improves median PFS more than 3-fold when compared with observation. This is achieved with minimal increase in toxicity. Even when rituximab maintenance follows R-CHOP induction the median PFS is more than doubled. In addition a significant overall survival benefit to rituximab maintenance is seen at 3 years.

There is currently no evidence from randomised studies that clearly demonstrates the benefit of rituximab maintenance in patients with relapsed/refractory FL who have been exposed to prior rituximab. NICE guidance however recommends the use of rituximab as maintenance treatment in this situation as well as in patients who were previously rituximab naïve.

Many different schedules of rituximab maintenance have been used. It is not

clear which schedule is optimal. Gordon et al treated patients with rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks (Gordan, et al, 2005). Further rituximab was administered only when the plasma concentration fell below 25µg/ml (a level which correlated with response in a previous study). The median time to the next infusion to achieve this was 2.5 months, with 50% of patients achieving this level with a dosing interval of 3 months and almost all with a dosing interval of 2 months. This suggests that 2-3 monthly dosing is probably optimal.

The duration of maintenance is also uncertain. Further rituximab benefit has been noticed even after 2 years. However it is worth bearing in mind that in patients with low tumour burden who received rituximab 375mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks, 24% of responders maintained their response at 5 years and 15% at 7 years without any further therapy. Of course, the longer the maintenance period the greater the financial cost and the greater the possibility that continued B-cell depletion will result in significant adverse effects.

Unfortunately none of the randomised studies of maintenance rituximab have measured patient-related quality of life. It is generally assumed that a patient has a better quality of life if periods of remission are prolonged. However, for some patients repeated visits to receive therapy when they are otherwise well can be a constant reminder of their disease and actually have a significant negative impact on their quality of life. If rituximab is given every two or three months the infusion can be given on the same day as a scheduled follow up visit thus minimising the disruption to the patient's life.

Ghielmini, M., Schmitz, S.F., Cogliatti, S.B., Pichert, G., Hummerjohann, J., Waltzer, U., Fey, M.F., Betticher, D.C., Martinelli, G., Peccatori, F., Hess, U., Zucca, E., Stupp, R., Kovacovics, T., Helg, C., Lohri, A., Bargetzi, M., Vorobiof, D., Cerny, T. (2004) Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, **103**, 4416-4423. (開発要望書 文献番号 17)

Hainsworth, J.D., Litchy, S., Shaffer, D.W., Lackey, V.L., Grimaldi, M., Greco, F.A. (2005) Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1088-1095. (開発要望書 文献番号 18)

Van Oers, M.H., Klasa, R., Marcus, R.E., Wolf, M., Kimby, E., Gascoyne, R.D., Jack, A., Van't Veer, M., Vranovsky, A., Holte, H., Van Glabbeke, M., Teodorovic, I., Rozewicz, C., Hagenbeek, A. (2006) Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*, **108**, 3295-3301. (開発要望書 文献番号 12)

Forstpointner, R., Unterhalt, M., Dreyling, M., Böck, H.P., Repp, R., Wandt, H., Pott, C., Seymour, J.F., Metzner, B., Hänel, A., Lehmann, T., Hartmann, F., Einsele, H., Hiddemann, W; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). (2006) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell

lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, **108**, 4003-4008. (開発要望書 文献番号15)

Gordon, L.N., Grow, W.B., Pusateri, A., Douglas, V., Mendenhall, N.P., Lynch, J.W. (2005) Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1096-1102. (企業見解 文献番号 13)

<日本におけるガイドライン等>  
記載なし (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  
追加事項なし。

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「維持療法」をキーワードとして用いて検索し、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法で、維持療法の用法・用量が確認できた下記 5 報を得た。

① 関西医科大学の報告

・森真一郎, 松本憲明, 中井邦久ら. 未治療ろ胞性リンパ腫に対する Rituximab 単独および維持療法. 日本リンパ網内系学会会誌. 2004; 44: 67(abstract WII-2). (企業見解 文献番号 14)

・森真一郎, 中村謙吾, 田嶋健一郎ら. 濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法. 臨床血液. 2006; 47(8):1122(abstract PS-1-179). (開発要望書 文献番号 38)

・森真一郎, 小笹亮太郎, 藤田真也ら. 未治療濾胞性リンパ腫に対する Rituximab 維持療法(第二報). 日本リンパ網内系学会会誌. 2009;49:106. (企業見解 文献番号 15)

維持療法: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/週、連続 4 週投与。以降 6 ヶ月毎に 4 回繰り返す。(計 4 回、2 年間)

② 奥村広和, 岩本光司, 尾崎淳ら. 低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブによる維持療法. 臨床血液. 2004; 45(8):328(abstract PS-2-189). (企業見解 文献番号 16)

維持療法: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/週、連続 4 週投与。以降 6 ヶ月毎に 4 回繰り返す。(計 4 回、2 年間)

③ 入山智沙子, 尾山卓, 笠井雅信ら. 3 レジメンの Rituximab 併用化療後の進行期再発後, rituximab 単剤療法で長期 CR 継続中の濾胞性リンパ腫症例. 臨床血液. 2006; 47(8):1273(abstract PS-3-230). (企業見解 文献番号 17)

維持療法：Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/週、連続 4 週投与。以降 6 ヶ月毎に 4 回繰り返す。(計 3 回)

- ④ Nara E, Kodaira M, Nakano K, et al. Maintenance rituximab after R-CVP prolongs PFS in patients with untreated follicular lymphoma. 臨床血液. 2009; 50(9):1004(abstract OS-3-70). (企業見解 文献番号 18)

維持療法：Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/週、連続 4 週投与。以降 6 ヶ月毎に 4 回繰り返す。

- ⑤ 松井佑亮, 中村知志保, 藤井紀恵ら. 濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法. 臨床血液. 2009; 50(9):1043(abstract PS-1-43). (企業見解 文献番号 19)

維持療法：Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/週、連続 4 週投与。以降 6 ヶ月毎に 4 回繰り返す。(計 4 回、2 年間)

#### (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) 未治療例又は再発・再燃例、及び先行治療にリツキシマブを含む／含まないに拘わらず、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ単剤による維持療法の有用性には十分なエビデンスがあることから、要望する効能・効果は「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法」とする。なお、日本においてはろ胞性リンパ腫とその他の低悪性度非ホジキンリンパ腫を区別せず、同じ治療方針で治療が行われることから、「低悪性度非ホジキンリンパ腫」とすることが妥当と考えられる。

若しくは、現在承認されている効能・効果が「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」であり、今回の開発要望により対象疾患の変更はないことから、現在の承認の範囲内で定義可能であるとも考える。

##### <要望用法・用量について>

- 1) 欧米で、3 種類のリツキシマブ維持療法が承認されており、ガイドラインに掲載されている。それぞれの用法・用量について対象患者及び先行治療を考慮し欧米の承認内容に合わせた用法・用量とする。

<リツキシマブを含む化学療法による初回寛解導入療法に効果を示した CD20 陽性の B 細胞性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした維持療法>

維持療法は、寛解導入療法のリツキシマブ最終投与から 2 ヶ月後に開始する。

通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 2 ヶ月毎に疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。

＜寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性の CD20 陽性の B 細胞性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした維持療法＞

維持療法は、寛解導入療法のリツキシマブ最終投与から 3 ヶ月後に開始する。

通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 3 ヶ月毎に疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 欧米では、比較臨床試験の結果に基づき承認されており、既にガイドラインに記載され、標準的治療法として考えられている。リツキシマブ単剤による維持療法は、無治療（観察のみ）で追跡を行う場合と比較して有用である。

リツキシマブ単剤による維持療法は、再発・再燃までの期間を延長し、新たな治療の実施を不要とするか又は実施時期を遅らせ、また、生存期間を延長する傾向が認められている。従って、CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の特性（再発・再燃を繰り返すうちに奏効率が低下し、奏効期間が短くなり、予後不良である中等度又は高悪性度型への病理組織学的転換して患者を死に至らしめる）を考慮すると、その治療法の一つとして有用である。

非ホジキンリンパ腫に対する治療は、欧米と日本で相違がないことから、日本においても必要な治療法である。

なお、海外臨床試験では既に長期観察が行われており、維持療法により感染症の発現リスクが高くなる傾向が確認されていることから、日本においても感染症リスクに関する注意喚起は必要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) リツキシマブを含む化学療法による初回寛解導入療法に効果を示した CD20 陽性の B 細胞性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした維持療法（1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 2 ヶ月毎に疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続）について、日本人での有効性と安全性を確認する臨床試験を実施中である。

#### 5. 備考

＜その他＞  
追加事項なし。

## 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](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](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) Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1799-1806.
- 企業見解 6) Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology.* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P1873-1877.
- 企業見解 7) 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, p719-730.
- 企業見解 8) M. Dreyling, M. Ghilmini, R. Marcus, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 22(Supplement 6): vi59-vi63, 2011.
- 企業見解 9) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11923/39618/39618.pdf> [Cited 2012 January 5]

- 企業見解 10) Boland A, Bagust A, Hockenull J, et al., Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's Lymphoma. Health Technology Assessment 2009; Vol. 13(Suppl. 2):41-48.
- 企業見解 11) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. Available from:  
[http://www.bcsghguidelines.com/documents/FL\\_BCSH\\_Sept\\_2011\\_FINAL.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/FL_BCSH_Sept_2011_FINAL.pdf) [Cited 2011 November 22]
- 企業見解 12) Ardeshtna, K.M. Rituximab maintenance in relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma: the evidence of its therapeutic value. Core Evidence. 2007;30:121-129.
- 企業見解 13) Gordon, L.N., Grow, W.B., Pusateri, A., Douglas, V., Mendenhall, N.P., Lynch, J.W. (2005) Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol. 2005;23: 1096-1102.
- 企業見解 14) 森眞一郎, 松本憲明, 中井邦久ら. 未治療ろ胞性リンパ腫に対する Rituximab 単独および維持療法. 日本リンパ網内系学会会誌. 2004; 44: 67.
- 企業見解 15) 森眞一郎, 小笹亮太郎, 藤田真也ら. 未治療濾胞性リンパ腫に対する Rituximab 維持療法(第二報). 日本リンパ網内系学会会誌. 2009;49:106.
- 企業見解 16) 奥村広和, 岩本光司, 尾崎淳ら. 低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブによる維持療法. 臨床血液. 2004; 45(8):328.
- 企業見解 17) 入山智沙子, 尾山卓, 笠井雅信ら. 3 レジメンの Rituximab 併用化療後の進行期再発後, rituximab 単剤療法で長期 CR 継続中の濾胞性リンパ腫症例. 臨床血液. 2006; 47(8):1273.
- 企業見解 18) Nara E, Kodaira M, Nakano K, et al. Maintenance rituximab after R-CVP prolongs PFS in patients with untreated follicular lymphoma. 臨床血液. 2009; 50(9):1004.
- 企業見解 19) 松井佑亮, 中村知志保, 藤井紀恵ら. 濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法. 臨床血液. 2009; 50(9):1043.