

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 一般社団法人 日本造血細胞移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4 位 (全 14 薬剤 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>造血細胞移植後の CD20 陽性 EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>成人患者を対象としてリツキシマブ 375 mg/m² を週 1 回、4 週間投与する。症状により適宜増減するが、投与回数上限は 8 回とする。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、B 細胞に感染し、ほとんどの</p>	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>人に感染しているウイルスである。細胞性免疫機能が正常であれば特に問題とはならないが、免疫機能が低下する同種造血細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、以下 HSCT と略）後の移植後リンパ増殖性疾患（post-transplantation lymphoproliferative disease または disorder : PTLD）の発症率はそのリスクによって約 1%と報告されており^{参考文献(1)}、発熱などの全身状態症状とともに扁桃や頸部リンパ節の急激な腫大をきたし、全身の多臓器に病変が及び、時に敗血症様の症状を示す。HSCT 後の PTLD の死亡率は 80～90%ともいわれている^{参考文献(2)}。</p> <p>以上より、生命に重大な影響がある疾患（致命的疾患）と考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>免疫抑制剤投与中の PTLD では免疫抑制剤の減量が検討されるが、HSCT 後では免疫抑制剤の減量によって移植片対宿主病（graft versus host disease, GVHD）の増悪が認められる。EBV 特異的細胞傷害性 T リンパ球（CTL）を補う細胞療法は、限られた施設で研究的治療として行われているのが現状である^{参考文献(2)}。</p> <p>B 細胞性の PTLD に対しては、リツキシマブが有効であると報告されており、癌の代表的なガイドラインである米国における National Comprehensive Cancer Network の臨床診療ガイドラインにおいて、PTLD に対するリツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法の併用療法が推奨されている^{参考文献(3)}。</p> <p>リツキシマブの標的は B 細胞表面に発現している CD20 抗原であり、作用機序から PTLD に対する国内外の医療環境の相違はないと考えられる。</p> <p>また、PTLD 高リスク患者を対象に、subclinical な段階で EBV 感染細胞の増殖を検出し、侵襲性の小さい介入により PTLD を阻止しようとする試みがなされており、real time PCR によって末梢血 EBV DNA 定量を行い、これが上昇した時点でリツキシマブの先制治療（preemptive therapy, 早期介入治療）を行うことによって PTLD の発症を予防できる可能性がある。</p> <p>以上より、国内において既存の治療法が無い EBV 関連 PTLD に</p>
---	--

	対するリツキシマブの有用性は十分に期待できる。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input 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を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	RITUXAN [®] (Genentech, Inc.) 参考文献(4)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited) 参考文献(5)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	RITUXAN [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.) 参考文献(6)
効能・効果		承認なし	
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)	MABTHERA [®] (Roche Products Pty Limited) 参考文献(7)	
	効能・効果	承認なし	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>					
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>					
	<p>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 517 719 663"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="719 517 1394 663"> <p>ガイドライン名 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 <small>参考文献(3)</small></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 663 719 2007"> <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> </td> <td data-bbox="719 663 1394 2007"> <p>Post-transplantation lymphoproliferative disorders Treatment While guidelines have been published, the optimal treatment for PTLD is not defined due to lack of randomized controlled trials.⁷⁰⁴ Reduction in immunosuppression (RIS) remains the first step in the management of nearly all cases of PTLD. ^{693, 705, 706} The role of antiviral therapy has been controversial since the majority of PTLD are associated with latent EBV. Replicating EBV DNA has been reported in about 40% of EBV-associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients.⁷⁰⁷ Antiviral drugs targeting EBV replication may be beneficial in this subset of patients with early or polymorphic PTLD.⁷⁰⁸ <u>Several phase II studies and retrospective analyses have confirmed the efficacy of rituximab monotherapy in the treatment of patients with PTLD.⁷⁰⁹⁻⁷¹⁴ In a prospective multicenter study, rituximab induced responses 44% of patients with an overall survival rate of 67% at one year.⁷⁰⁹ Another prospective multicenter phase II study demonstrated that extended treatment with rituximab induced a high rate of CR in patients with PTLD after solid organ transplantation without increasing toxicity.⁷¹⁵</u></p> </td> </tr> </table>		<p>米国</p>	<p>ガイドライン名 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 <small>参考文献(3)</small></p>	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>
<p>米国</p>	<p>ガイドライン名 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 <small>参考文献(3)</small></p>					
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Post-transplantation lymphoproliferative disorders Treatment While guidelines have been published, the optimal treatment for PTLD is not defined due to lack of randomized controlled trials.⁷⁰⁴ Reduction in immunosuppression (RIS) remains the first step in the management of nearly all cases of PTLD. ^{693, 705, 706} The role of antiviral therapy has been controversial since the majority of PTLD are associated with latent EBV. Replicating EBV DNA has been reported in about 40% of EBV-associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients.⁷⁰⁷ Antiviral drugs targeting EBV replication may be beneficial in this subset of patients with early or polymorphic PTLD.⁷⁰⁸ <u>Several phase II studies and retrospective analyses have confirmed the efficacy of rituximab monotherapy in the treatment of patients with PTLD.⁷⁰⁹⁻⁷¹⁴ In a prospective multicenter study, rituximab induced responses 44% of patients with an overall survival rate of 67% at one year.⁷⁰⁹ Another prospective multicenter phase II study demonstrated that extended treatment with rituximab induced a high rate of CR in patients with PTLD after solid organ transplantation without increasing toxicity.⁷¹⁵</u></p>					

		<p><u>In a recent multicenter retrospective analysis, rituximab significantly improved PFS and OS in patients with PTLD.⁷¹¹ With a median follow-up of 40 months, the 3 year PFS and OS rates were 70% and 73% respectively for patients who received rituximab-based therapy as part of initial treatment. The corresponding survival rates were 21% and 33%, respectively, for patients who received initial treatment without rituximab. This study identified hypoalbuminemia, CNS and bone marrow involvement as prognostic indicator for progression and survival. The 3-year PFS rates were 84%, 66% and 7%, respectively for patients with 0, 1 and 2 or more adverse factors. The corresponding 3-year OS rates were 93%, 68% and 11%, respectively.</u></p> <p><u>Athracycline-based chemotherapy with or without rituximab has also been effective in the treatment of patients with PTLD.^{710, 716-720}</u></p> <p><u>In a retrospective analysis, CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and predonisone) induced an overall response rate of 65%, with a median follow-up of 9 years.⁷¹⁸ Median overall and progression-free survivals were 14 and 42 months, respectively. Chemotherapy and RIS, with or without rituximab has also been reported to induce durable complete remission with reduced the risk of graft impairment, when used as first-line treatment.^{721,722}</u></p> <p>Adoptive immunotherapy using autologous or allogeneic EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes (EBV-CTL) has been investigated.⁷²³⁻⁷²⁵ In a long-term follow-up study, EBV-CTL therapy was very effective as a prophylaxis or treatment of patients with</p>
--	--	---

		<p>PTLD following HSCT.⁷²⁵ In a recent retrospective analysis, the use of EBV-CTL significantly reduced the risk of death due to EBV-PTLD in HSCT recipients.⁷²⁴ Partially HLA-matched allogeneic EBV-CTL therapy has also been reported to be a safe and effective option for PTLT.^{726,727} However, further studies are needed to confirm these findings.</p> <p>NCCN Recommendations</p> <p>Primary Treatment</p> <p>Treatment options for PTLT depend on the histological subtype and should be individualized. RIS is the primary treatment for patients with early lesions. EBV-positive patients could be treated with ganciclovir.</p> <p><u>For patients with localized polymorphic PTLT, options include surgery, RT or rituximab, whereas chemoimmunotherapy or rituximab is recommended for patients with systemic polymorphic PTLT.</u> Alternatively, this group of patients can be treated with RIS or with ganciclovir, if EBV-positive.</p> <p>RIS or chemoimmunotherapy are recommended for patients with monomorphic PTLT. <u>However, response to RIS is variable and patients should be closely monitored. Patients unable to tolerate chemotherapy could be treated with single agent rituximab.</u></p> <p>Second-line treatment</p> <p>Treatment options are dependent on response to primary treatment and histological subtype. <u>The guidelines recommend continuation of RIS for patients with early lesions achieving complete response to primary treatment, whereas those with persistent or progressive disease should be</u></p>
--	--	---

		<p><u>treated with rituximab.</u> Monitoring viral load with EBV-PCR is recommended for all patients receiving second-line therapy.</p> <p><u>Continuation of RIS and monitoring viral load with EBV-PCR or maintenance rituximab are recommended for patients with polymorphic PTLD achieving complete response to primary treatment.</u></p> <p>Chemoimmunotherapy or EBV-CTL infusion (if EBV-positive) are included as options for patients with persistent or progressive disease.</p> <p>Patients with monomorphic lesions achieving complete response to primary treatment should be managed according to the specific treatment guidelines based on their histology. For patients with persistent or progressive disease, second-line treatment options are dependent on prior therapy. <u>Rituximab or chemoimmunotherapy are options for patients who received RIS as primary treatment, whereas patients who received rituximab alone as initial therapy should be treated with chemoimmunotherapy.</u> EBV-CTL infusion is an option for EBV-positive patients.</p> <p>The guidelines recommended clinical trial as an option for patients with persistent or progressive polymorphic and monomorphic lesions following initial treatment.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>下線が造血細胞移植の症例を含んでいる。 709 Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective</p>

			<p>multicenter phase 2 study. Blood. 2006;107(8):3053-3057. ⇒ 後述「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の報告4) 参考文献(8)</p> <p><u>710 Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. Am J Transplant. 2006;6(3):569-576.</u> ⇒ 同報告13) 参考文献(9)</p> <p>711 Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. J Clin Oncol. 2010;28(6):1038-1046. ⇒ 同報告11) 参考文献(10)</p> <p>712 Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. Transplantation. 2005;80(12):1692-1698. ⇒ 同報告17) 参考文献(11)</p> <p><u>713 Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:113-116.</u> ⇒ 同報告10) 参考文献(12)</p> <p>714 Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Am J Transplant. 2005;5(12):2901-2906. ⇒ 同報告7) 参考文献(13)</p> <p>715 González-Barca E, Domingo-Domenech E,</p>
--	--	--	---

			<p>Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. Haematologica. 2007 Nov;92(11):1489-1494. ⇒ 同報告 5) 参考文献(14)</p> <p>716 Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. Am J Hematol. 2007;82(3):208-214. 参考文献(15)</p> <p>720 Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. Clin Cancer Res. 2003;9(10 Pt 2):3945S-3952S. ⇒ 同報告 8) 参考文献(16)</p> <p>722 Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant. 2009;9(10):2331-2337. ⇒ 同報告 1 2) 参考文献(17)</p>
	備考		<p>添付の「1. NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Practice Guidelines v3.2011 より PTLD 治療」を参照</p> <p>公的医療保険の適用状況について Medicare</p> <p>(1) Contractor Name: Pinnacle Business Solutions, Inc. (Article ID number: A45248)</p> <p>ICD-9 Codes that are Covered: 238.77 POST-TRANSPLANT</p>

		<p>LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD) 参考文献(18)</p> <p>(2) Contractor Name: National Government Services, Inc. (Article ID number: A49636)</p> <p>238.77 POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD) 参考文献(19)</p>
英国	ガイドライ ン名	不明
	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	Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Parker A. et al Bri J Haematol 2010 (固形臓器移植のガイドライン、HSCT 対象外) 参考文献(20)
独国	ガイドライ ン名	不明
	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	不明
	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	不明
		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	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		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	
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>

2011年8月4日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)において、“PTLD”と“rituximab”の2つのキーワードを用いて検索を行った。その結果、171報の文献が得られた。その中より、Epstein-Barr virus関連の移植後リンパ増殖性疾患に対する治療、及び臨床研究・臨床試験の内容、及び症例報告に関わる文献を選定し、特にHSCT（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）後PTLD発症の症例があればそれを優先的に選択し、成人患者が対象とされている23報（うち7報は小児患者含む）を得た。なお、造血細胞移植（骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）後のEBV関連PTLDに関する公表文献は限られているため、他の（固形）臓器移植後に発症したEBV関連PTLDに対する治療成績も含めて記す。

<海外における臨床試験等>

1. 前方視的多施設共同試験

1) Sequential Treatment with the Anti-CD20 Antibody Rituximab and CHOP+G-CSF Chemotherapy in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): First Interim Analysis of a Multicenter Phase II Study 参考文献(21).

「移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）患者に対する抗 CD20 抗体リツキシマブと CHOP+G-CSF 化学療法の逐次療法:多施設共同 Phase II 試験の第 1 回中間解析（ドイツ・フランス、前方視的多施設共同試験）」

Trappe R, Oertel S, Choquet S, et al. Blood 2005; 106 abstract 932.

PTLD は、臓器移植後の死亡の主たる原因となっている。2003 年 1 月に、Universitätsmedizin Berlin と Campus Virchow Klinikum（以上ドイツ・ベルリン）及び Hopital Pitie-Salpetriere（フランス・パリ）の血液腫瘍部門が、抗 CD20 抗体リツキシマブと G-CSF 併用 CHOP 療法を逐次施行する方法の有用性を評価する目的で、多施設共同臨床第 II 相試験を開始した。

中間解析時点では 29 症例の臓器移植レシピエントが登録されていた。それらは、腎移植 14 例、心移植 5 例、肝移植 7 例、心肺同時移植 1 例、腎臓同時移植 1 例、骨髄移植 1 例であった。患者には、リツキシマブ（375 mg/m²）が day 1、day 8、day 15 及び day 22 に投与された。CHOP 療法は、day 50、day 72、day 94 及び day 116 に施行され、G-CSF 投与は、それぞれのサイクルの day 3 に開始された。リツキシマブの投与期間もしくはリツキシマブから CHOP 療法が開始されるまでの間の 4 週間に PTLD の増悪が認められた場合には、直に CHOP 療法が施行された。

組織型は、diffuse large cell-が 21 例、marginal zone-が 2 例、Barkitt-リンパ腫が 1 例、polymorphic PTLD が 3 例であった。また、18 例は臨床病期が III 又は IV であり、患者の年齢中央値は 55 歳（範囲 16 - 80 歳）、平均値は 50.9 歳であった。臓器移植から PTLD 発症までの期間で 2 グループに分類した。第 1 のグループは、発症までの期間中央値が 6 ヶ月（範囲 1 - 11 ヶ月）の早期発症性 PTLD であり、第 2 のグループは、発症までの期間中央値が 90 ヶ月（範囲 19 - 204 ヶ月）の遅発性 PTLD である。

19 例について EB ウイルスに関連する情報が得られており、10 例が EB ウイルス関連 PTLD、9 例が EB ウイルス非関連性 PTLD であった。

2008 年 8 月、患者 24 例についての有効性が評価され、25 例について安全性が評価された。化学療法は 84 サイクル施行されており、WHO grade 3/4 の白血球減少症が

29 サイクルに認められ、WHO grade 3/4 の感染症が 9 例の患者に認められた。また、治療関連死は 3 例に認められた。

15 例 (62.5%) に完全寛解、5 例 (20.8%) に部分寛解が認められたが、5 例は増悪した。平均追跡期間が 10.7 ヶ月の時点で 4 例に再燃が認められた。EB ウイルス関連 PTLD と EB ウイルス非関連性 PTLD の間に、リツキシマブ単独療法及びリツキシマブと CHOP の逐次療法の何れにおいても治療効果の差は認められなかった。

リツキシマブと G-CSF 併用 CHOP の逐次療法には、許容範囲の毒性が伴うが、全奏効率 83.3% の高い有効性が得られた。

2) Sequential Treatment with Rituximab and CHOP Chemotherapy in B-Cell PTLD – Will risk stratified sequential treatment become the new standard in therapy? 参考文献(22)

「B 細胞性 PTLD に対するリツキシマブと CHOP の逐次療法 - リスクにより層別化した逐次療法は新しい標準的治療法になりえるか? (欧州・オーストラリア、前方視的多施設共同試験)」

Trappe R, Choquet S, Oertel S, et al. Transplantation 2008; 86(2S): 103-1044 abstract 292.

German, French, Swedish, Australian and Belgian Study Group on PTLD

目的: 本臨床試験の目的は、免疫抑制剤減量療法が奏効しない PTLD に対するリツキシマブと CHOP-21 の有効性と安全性を検討することにある。

方法: 進行中の多施設共同 Phase II 試験は 2003 年に開始された。被験者には、リツキシマブが 4 回 (day 1, 8, 15, 22) 投与された後、最終リツキシマブ投与 4 週後より G-CSF を併用した CHOP-21 療法が施行された (逐次療法、ST)。2007 年の ITC ミーティングで有望な成績を報告しているが、その成績を更に改善するため、2006 年 10 月に実施計画書の改訂が行われた。

先行するリツキシマブ単剤 4 回投与の奏効度により全生存率が予測できるという知見が得られたため、先行リツキシマブ 4 回投与によるリスク層別化が導入された。すなわち、改訂実施計画においては、リツキシマブ単剤 4 回投与による完全寛解症例に対しては更に 4 回のリツキシマブ単剤投与が行われ、そうでない患者に対しては、CHOP 療法に代えて R-CHOP-21 療法が施行されることになった (リスク層別化 ST、RSST)。

結果: 2008 年 3 月における解析時には、総計 86 例の患者が報告された。ST (n=69) の追跡期間中央値は 24.6 ヶ月であり、RSST (n=17) のそれは 6.4 ヶ月であった。ST グループの患者と RSST グループの患者の特性は、monomorphic PTLD が各々 64 例と 17 例、polymorphic PTLD が各々 5 例と 0 例、腎移植患者が各々 22 例と 9 例、肝移植患者が各々 16 例と 4 例、心移植患者が各々 14 例と 4 例、肺移植患者が各々 4 例と 0 例、心・肺移植患者が各々 2 例と 0 例、腎・膵移植患者が各々 3 例と 0 例、その他臓器移植患者が各々 8 例と 0 例であり、年齢中央値は各々 54 歳と 60 歳、進行期の患者が各々 59% と 65%、EBV 関連性 PTLD が各々 78% と 82% であった。遅発性 (すなわち、移植後 1 年以降に発生) の PTLD は各々 78% と 82% であった。また、LDH 高値症例は各々 69% と 56% であった。

ST グループの全奏効率は 88% (CR 例 65%、PR 例 23%) であった。PTLD の無増悪患者の割合は、1 年目で 73.7% (すなわち 1 年時 time to progression 率が 73.7%)、2 年目で 62% (2 年時 time to progression 率が 62%) であった。奏効例のうち寛解が維持されている患者の割合は 1 年目で 79.1% (すなわち 1 年時の response duration 率が 79.1%)、2 年目で 74.9% (2 年時の response duration 率が 79.1%) であった。ST 療法の後、33% の患者が WHO grade 3/4 の感染症を発症した。10 例 (17%) が治療初期に死亡しており、そのうちの 6 例は感染症、2 例が出血、2 例が原疾患の治療抵抗性によるものであった。

RSST グループに関しては、全奏効率が 92%であり、完全寛解に到達した患者の割合は 85%であった。1 年目における PTLD 無増悪患者の割合は 92.9%（すなわち 1 年時 time to progression 率が 92.2%）であった。RSST 療法が奏効した患者は、追跡期間 6.4 ヶ月時点で増悪した患者は 1 例もない。15 例中 5 例 (33%) が WHO grade 3/4 の感染症を発症した。RSST 療法においては 2 例の早期死亡例があり、そのうちの 1 例は感染症に起因するもの、もう 1 例は原疾患が奏効しなかったものである。

結論: 本臨床研究は、PTLD に対する大規模な前方視的試験である。リツキシマブと GCSF 併用 CHOP-21 療法の逐次療法は忍容性がよく、高い有効性が認められた。リツキシマブ単剤療法の場合よりも多くの患者が、CR に到達し、増悪するまでの期間 (time to progression, TTP) が非常に長かった。我々により初めて実施されたリスク層別化逐次療法は、毒性を高めることなく優れた完全寛解率及び更なる TTP 延長をもたらすことを示唆している。

3) Sequential Treatment with Rituximab and CHOP Chemotherapy in B-Cell PTLD - Moving Forward to a First Standard of Care: Results From a Prospective International Multicenter Trial 参考文献(23)

「リツキシマブと CHOP 療法の逐次併用療法による B 細胞性 PTLD の治療—標準的初回治療法への動き (欧州・オーストラリア、前方視的多施設共同試験)」

Trappe R, Choquet S, Oetel SHK, et al. Blood 2009; 14: 46 abstract 100.

目的: 本臨床研究は、免疫抑制剤減量療法に反応しない PTLD に対するリツキシマブと CHOP-21 の逐次療法の有効性と安全性を検討することを目的としている。

方法: 進行中の前方視的多施設共同国際的 phase II 試験は、2003 年 1 月に開始された。被験者は、最初にリツキシマブが 1 週間間隔で 4 回投与され、リツキシマブの最終投与 4 週間後から G-CSF 併用 CHOP-21 4 サイクル施行された (逐次療法、ST; sequential treatment)。

初期中間解析の結果、リツキシマブに対する奏効が全生存率 (OS) に影響を及ぼすことが判明したため、臨床試験計画が 2007 年に改訂され、リツキシマブに対するリスクで層別化することになった (リスク層別化逐次療法、RSST; risk stratified sequential treatment)。RSST においては、リツキシマブで完全寛解 (CR) がもたらされた患者には、3 週毎のリツキシマブ単剤投与が 4 回施行され、部分寛解 (PR)、不変 (SD) 及び増悪 (PD) 症例に対しては GCSF 併用 R-CHOP-21 療法が施行されることになった。

結果: 合計 104 例の患者が集積された時点で計画的な中間解析が実施された。追跡期間中央値は、ST グループ (n=64) が 34.0 ヶ月、RSST グループ (n=40) が 9.1 ヶ月であった。

ST グループと RSST グループの被験者の特性は、monomorphic PTLD が各々 61 例と 35 例、polymorphic PTLD が各々 3 例と 5 例、腎移植症例が各々 27 例と 23 例、腎臓同時移植が各々 3 例と 0 例、肝移植各々 15 例と 6 例、心移植が各々 13 例と 6 例、肺又は心肺移植が各々 6 例と 3 例であった。また、PTLD 発症診断時の年齢中央値は各々 53 歳と 60 歳 (平均値は 48 歳と 56 歳)、進行期 (Ann Arbor III/IV) の PTLD は各々 59%と 58%であった。EBV 陽性 PTLD は各々 49%と 47%、移植から 1 年以上後に発症した遅発性の PTLD は各々 75%と 15%であり、LDH 高値症例は各々 71%と 64%であった。先に 4 回投与したリツキシマブ単剤療法 (4R, n=104) の全奏効率は 54%、完全寛解 (CR) 率は 32%であった。引き続き施行された CHOP 又は R-CHOP 療法では奏効率が明らかに上昇した (P<0.0001)。

ST グループの最終的な全奏効率は 89% (CR 率は 69%) であった。1 年、2 年及び 3 年時の無増悪患者は各々 86%、75%及び 75%であり、1 年、2 年及び 3 年無病生存率は各々 87%、78%及び 70%であった。6 例が治療に関連した感染症 (CMV 大腸炎 1 例、PcP 肺炎 1 例、劇症肝炎 1 例、敗血症 3 例) により早期に死亡した。また、64

例中 2 例が PTLD に抵抗性で死亡、更に別の 2 例が治療中の出血死であった。RSST グループの全奏効率は 90% (CR 率は 73%) であった。90%の患者が 1 年間増悪しなかった(すなわち奏効した患者の 1 年時 time to progression が 90%であった)。感染症に起因する早期治療関連死が 1 例 (2.5%) あった。この患者は R-CHOP による腸管穿孔に起因する敗血症であった。40 例中 2 例が治療抵抗性の PTLD であったため死亡した。

初期 4 回投与のリツキシマブ単剤療法で完全寛解した症例に対するリツキシマブ単剤による地固め療法 (RSST) は、CHOP 療法 4 サイクルによる地固め療法 (ST) より劣る傾向は認められなかった。現在までのところ、ST 及び RSST における CHOP 療法及び R-CHOP 療法間に毒性の相違は認められていない。初期 4 回投与のリツキシマブ単剤療法で CR が得られなかった患者 (72 例) の後治療は CHOP 療法から R-CHOP 療法に変更する必要があるように思われる。

結論: 本試験は、PTLD に対する大規模前方視的試験である。リツキシマブと G-CFS 併用 CHOP-21 の逐次療法は、治療関連死が 10%以下と忍容性があり、有効率 90% と有効性が極めて高かった。過去のリツキシマブ単剤療法と比較して、この逐次療法は、有意に多数の患者を CR に至らせしめ、増悪までの期間 (time to progression, TTP) を著しく延長した。また、逐次療法は、過去の CHOP 療法よりも忍容性が高かった。これは、化学療法が適用される時に低腫瘍量となっていることや患者が化学療法によく適合する状態になっていることに起因している可能性がある。

低リスク患者が、リツキシマブ単剤療法の延長により効果的に治療できることを示唆している一方で、最初に行うリツキシマブ 4 回投与の奏効度に基づいて層別化する方法の導入により、化学療法関連死を更に軽減できる可能性が示唆された。それ故に、リスク層別化逐次療法 (RSST) は難治性疾患である PTLD の全生存率を更に改善する可能性がある。

4) Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study

参考文献 (8)

「B 細胞性の移植後リンパ増殖性疾患に対するリツキシマブの有効性と安全性: 多施設共同前方視的臨床第 2 相試験 (フランス・ベルギー、多施設共同前方視的臨床試験)」

Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Blood 2006; 107: 3053-3057.

B 細胞性移植後リンパ増殖性疾患 (B-PTLD) は、稀ではあるが臓器移植に合併する重篤な疾患であり、最善の治療法に関するコンセンサスは得られていない。今回実施した前方視的臨床試験は、固形臓器移植 (solid organ transplantation, SOT) 後に発症した B-PTLD に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価するために計画した PTLD の治療法に関する最初の臨床試験である。

免疫抑制剤の減量療法に反応しない未治療の B-PTLD 患者 46 例が登録され、そのうち 43 例 (平均年齢 47.8 歳、範囲 13-73 歳、2 例のみ 18 歳未満) が解析対象とされた。リツキシマブは、1 回の投与量が 375 mg/m² であり、1 週間間隔で 4 回投与された。80 日目 (day 80) の評価において 37 例 (86%) の患者が生存しており、奏効率は 44.2%であった。また、完全寛解 (complete response, CR) と未確定完全寛解 (unconfirmed complete response, CRu) は 12 例 (28%) であった。80 日目 (day 80) における有効性に関連する予後因子は、正常 LDH 値であった (P=.007、オッズ比 6.9)。360 日目 (Day 360) でも 68%の患者に効果は継続しており、56%の患者が生存していた。1 年時の全生存率は 67%であった。

リツキシマブは、PTLD に対して 1 年間に及ぶ安定した効果を示しており、PTLD に対する有効かつ安全な治療法である。リツキシマブを他の治療法と組み合わせることにより、奏効率及び生存期間の改善が期待できる。

5) Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease 参考文献(14).

「B 細胞性リンパ増殖性疾患患者のリツキシマブ投与延長についての前方視的 第 II 相試験 (スペイン、前方視的多施設共同試験)」

González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, Ribera JM, López A, Briones J, Muñoz A, Encuentra M, de Sevilla AF Haematologica. 2007; 92: 1489-1494.

目的: 移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の患者の治療法をどう選択するかに関しては、議論のあるところである。本研究は、固形臓器移植後の PTLD 患者の治療効果に対するリツキシマブの投与増量の効果を評価することを目的に行われた。

方法: 前方視的な、多施設 (12 箇所) 臨床第 II 相試験で、患者は免疫抑制剤を減量され、週 1 回 (375mg/m²) のリツキシマブ投与を 4 回施行された。寛解 (complete remission, CR) を達成出来なかった患者は、2 回目の 4 回投与を受けた。プライマリーエンドポイントは、CR 率とした。

結果: 38 例の患者が評価対象となった。年齢中央値は 55 歳 (範囲 19-69 歳)、重篤な有害事象は、グレード 4 の肺炎が 1 件観察されたのみであった。初回コースのリツキシマブ投与により、13 例 (34.2%) が CR を達成し、17 例が部分寛解 (partial remission, PR) で、不応は 8 例であった。PR17 例のうち、12 例が第 2 コースの投与を受け、10 例 (83.3%) が CR となり、intention-to-treat における CR 達成率は、60.5%であった。CR 未達成により試験から除かれた 8 例に対しては、化学療法併用のリツキシマブ投与が行われ、6 例 (75%) が CR を達成した。観察期間中央値 27.5 ヶ月の時点で無イベント生存率 (event-free survival) は 42%、全生存率 (overall survival) は 47%であった。14 例の患者が死亡し、そのうち 10 例は PTLD の進行によるものであった。

結論: 以上の結果は、リツキシマブの投与増量により、固形臓器移植後の PTLD 患者に対して、毒性の増大無しに高い CR 達成率が得られること、また本投与法がこれらの患者の最初の治療法として推奨されるべきであることを示している。

6) Rituximab is Effective Therapy for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) not Responding to Reduction in Immunosuppression: a Prospective Trial In Adults and Children 参考文献(24).

「リツキシマブは免疫抑制剤の減量に反応しない移植後リンパ増殖性疾患の効果的な治療剤である。: 成人及び小児における臨床試験 (米国、前方視的多施設共同試験)」 Horwitz SM, Tsai D, Twist C, et al. Proc of ASCO Ann Meet 2001; Abstract 1134.

移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、臓器移植の普及に伴って、その発生率が増加している。PTLD のおよそ三分の一の患者は、免疫抑制療法を減じることにより完全寛解する。それ以外の患者に対しては、化学療法などが施行されるが、非常に毒性が強く、生存率は 50%程度にとどまっている。殆どの PTLD は CD20 陽性の B 細胞で構成されている。前方視的臨床試験成績は公表されていないが、リツキシマブの PTLD に対する有効性を示唆する幾つかの成績が公表されている。

今回の我々の前方視的臨床試験においては、免疫抑制剤減量療法が無効 (奏効しない状態が最低 4 週継続、又は病状の増悪) の CD20 陽性 PTLD に対するリツキシマブ投与 (375 mg/m² × 週 1 回 4 回) の有効性を検討した。

被験者は 14 例登録され、年齢中央値は 40 歳 (範囲 4 - 65 歳) であった。被験者の移植片は、心臓 4 例、肺 3 例、肝 3 例、心・肺同時 2 例、腎臓 2 例であった。PTLD の組織型は、monomorphic 11 例、polymorphic 3 例であり、14 例中 11 例が Epstein-Barr ウイルス関連性であった。また、病期は I-II 期 2 例、III-IV 期 12 例

であり、全身状態 (performance status) が 2 の症例が 6 例であった。LDH は 12 例の被験者で上昇が認められており、13 例には節外病変が認められた。先行の免疫抑制剤減量療法に対する反応の状況は、増悪が 8 例、4 週以上無反応継続が 5 例であった。また、1 例には急性の拒絶反応が認められているため免疫抑制剤の減量ができなかった。リツキシマブに対して 13 例中 8 例が奏効 (完全寛解 3 例、部分寛解 5 例) し、全奏効率は 62% であった。13 例中 1 例は 1 ヶ月時点で不変 (stable disease, SD) であり、13 例中 4 例は増悪したため、化学療法に移行したが、そのうち 2 例が敗血症により死亡した。14 例中 1 例については現在治療中であるため評価できていない。追跡期間中央値 10 ヶ月 (範囲 1 - 21 ヶ月) の時点で奏効した全 8 例が無病生存しており、全生存率は 86% (12 例/14 例) であった。治療関連死は、肺病変を有する被験者に認められた可逆性の低酸素症、及び小児の被験者 2 例に認められた可逆性の肺浮腫及び末梢性浮腫であった。リツキシマブによる治療中に感染症及び移植片の拒絶は認められなかった。

本前方視的臨床試験の結果、成人及び小児の PTLD に対してリツキシマブ療法は忍容性あり、初期には高い有効性が得られることがわかった。有効性の持続期間を評価するため、長期間の追跡調査が必要とされる。

7) Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)^{参考文献(13)}

「移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) 患者における抗 CD20 抗体リツキシマブの効果 (ドイツ、前方視的多施設共同試験)」

Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Am J Transplant. 2005; 5: 2901-2906.

移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は固形臓器移植後に生じる致命的な合併症である。抗 CD20 抗体リツキシマブの投与は、本症例への有望な治療手段として導入され、低毒性であることが示されてきた。1999 年の 2 月から 2002 年の 4 月にかけて、17 例の PTLD 患者を対象としてリツキシマブ単剤投与による多施設共同第 II 相試験が実施された。移植臓器の内容は、心臓 5 例、腎臓 4 例、肺 4 例、肝臓 4 例であった。患者は 4 週にわたりリツキシマブ 375mg/m²/週の投与を受けた。観察期間中央値は 24.2 ヶ月であった。組織型の内訳は、10 例のびまん性大細胞型リンパ腫、2 例の辺縁帯型リンパ腫、1 例のバーキット様リンパ腫、1 例のホジキン様 PTLD、3 例の polymorphic PTLD であった。リツキシマブによる治療は、忍容性が良好で、重篤な有害事象は観察されなかった。全生存期間の平均は 37.0 ヶ月で、11 例の患者が生存していた。合計で 9 例 (52.9%) が完全寛解を達成し、平均寛解期間は 17.8 ヶ月であった。部分寛解は 1 例、やや寛解は 2 例、変化なしが 3 例、疾病進行が 1 例であった。2 例が寛解達成後 3 ヶ月及び 5 ヶ月経過した後に再発した。以上よりリツキシマブは PTLD の治療において良好な忍容性と有効性を示すことが明らかになった。

8) A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation^{参考文献(16)}

「固形臓器移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) 患者の化学免疫療法 (cyclophosphamide, prednisone, rituximab) についてのパイロットスタディ (米国、前方視的多施設共同試験)」

Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. Clin Cancer Res. 2003; 9(10 Pt 2): 3945S-3952S.

目的：固形臓器移植後に発生した移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) に対するシクロホスファミド/プレドニゾン (Cy/Pred) 療法は、80% を超える完全寛解率を示しているが、2 年無イベント生存率は 58% に過ぎなかった。一方、免疫療法 (リツキシマ

ブ)の奏効率は僅か46%であり、54%の症例が再発又は増悪している。本臨床研究ではCy/Predにリツキシマブを併用する治療法につき検討した。

デザイン: 患者には、シクロホスファミド(各コースのday 1に600 mg/m²)とプレドニゾロン(1 mg/kgを12時間毎に10回投与)の併用療法を、3週間毎に2~6コース施行した。最初の2コースにはリツキシマブ(1回375 mg/m²、静注)を1週間間隔で4~6回上乗せ投与した。有効性を確認するための画像診断は2ヶ月毎に実施した。

結果: 6例のPTLD患者(2例は劇症)を評価した。年齢範囲は4-23歳、男性3女性3例(18歳以下4例含む)であった。移植臓器は心臓と肝臓及び腎臓で各2例であった。PTLD発症までの期間中央値は39ヶ月(範囲:10-144ヶ月)であり、患者3例のPTLDがpolyclonal型であった。全例のCD20が陽性であり、6例中5例(83%)はEBV陽性であった。

全奏効率は100%(完全寛解5例、部分寛解1例)であり、完全寛解した5例には、追跡期間中央値は12.5ヶ月(範囲:4-29ヶ月)時点で、病変が認められていない。部分寛解した1例には病変の増悪が認められ、劇症の疾患を呈して死亡している。全生存例の移植片が機能している。Grade 3-4の毒性は出現しておらず、感染も認められていない。

結論: 本予備的試験の結果は、Cy/Pred療法にリツキシマブを上乗せする治療法が忍容性に優れ、固形臓器移植後に発生したPTLDに対する有効性を示唆している。長期間追跡する前方視的大規模試験により本パイロット試験の成績を確認する必要がある。

9) Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation 参考文献(25)

「同種造血幹細胞移植後に発生するEpstein-Barrウイルス関連性リンパ増殖性疾患の分子学的モニタリング及びハイリスク患者に対するリツキシマブによる先制治療(preemptive-rituximab)(米国、前方視的多施設共同試験)」

van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, et al. Blood 2002; 99: 4364-4369.

同種造血幹細胞移植(allo-SCT)を受けた後、免疫抑制剤の使用によりT細胞減少状態(TCD)に陥っているレシピエントには、Epstein-Barrウイルス(EBV)の再活性化が認められることがあり、その再活性化が、EBV-DNA定量値として1,000 genome equivalents/milliliter(geq/mL)を超える状態にある場合は、EBV関連性のリンパ増殖性疾患(EBV-LPD)を発症する可能性の高いEBV-LPDハイリスク患者といえる。

今回、我々は、リツキシマブによる先制治療(preemptive therapy)が、EBV-LPD発症を予防するかどうか、LPDによる死亡を減らすかどうか、更に、ハイリスク患者のEBV再活性化を鎮静することができるかどうか等について検討した。49例(年齢中央値38歳、範囲16-56歳)のT細胞減少一同種造血幹細胞レシピエントについて、定量的リアルタイムPCR(real-time polymerase chain reaction)により、再活性化が1,000 geq/mL以上になっているかどうかについて1週間間隔で前方視的に検査した。

リツキシマブによる先制治療は、375 mg/m²の1回投与とし、EBV再活性化が1,000 geq/mL以上になった場合に投与した。結果は、同一のインターバルでEBV再活性化を検査している症例を後方視的に調べ、それをヒストリカルコントロールとして比較した。

前方視的検査によりEBV再活性化が1,000 geq/mL以上になっている患者は17例あり、リツキシマブによる先制治療を受けた症例は15例であった。Allo-SCTから先制治療実施までの期間中央値は113日(範囲41-202日)であった。EBV-DNA

が血漿から除去され、EBV-LPDの発症を予防することができた場合を完全反応(CR)と定義すると、14例の患者が中央値として8日後(範囲 1-46日)にCRに達した。患者1例がリツキシマブによる先制治療にも拘わらずEBV-PTLDを発症したが、リツキシマブを2回投与しドナーのリンパ球を輸注することによりCRに到達した。2例の患者はリツキシマブによる先制治療を開始する前にEBV-PTLDを発症したが、リツキシマブの2回投与によりCRに到達した。

EBV-DNA 1,000 geq/mL以上を検出した6ヶ月後に、この前方視的検討成績をヒストリカルコントロールの成績(後方視的に調査したハイリスク患者のデータ)と比較すると、EBV-LPDの発生率の低下(18%±9% 対 49%±11%)とLPD関連死の防止(0% 対 26%±10%、P=0.04)が認められた。

EBV再活性化を頻繁かつ定量的にモニターし、リツキシマブによる先制治療を施行することはEBV-LTDハイリスク患者の予後を改善する。

2a. 後方視的多施設共同調査

10) Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients ^{参考文献(12)}.

「ヒト化抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)の移植後B細胞性リンパ増殖性疾患:32症例の回顧的解析(フランス、後方視的多施設共同調査)」

Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Ann Oncol 2000; 11(suppl): S113-S116.

背景: B細胞性リンパ増殖性疾患(B-lymphoproliferative post-transplant disorder, BLPD)は臓器移植及び骨髄移植に伴う重篤な合併症である。免疫療法の軽減や局所病巣の外科的処置によって一部のBLPDは治癒する。化学療法や抗ウイルス剤投与による治療法には毒性が伴い、有効性は限定的である。ドナーT細胞の輸注による養子免疫療法(adoptive immunotherapy)は有望ではあるが、現時点では骨髄移植の場合のみ容易に適用できる方法である。

以下ヒト化抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブ(rituximab-MABTHERA®、Rosche)の活性についての、Chu Hotel-Dieuなどフランスの14施設における使用成績の調査結果を示す。

患者と方法: 1997年11月から1998年9月までの間、32例の患者がBLPDと診断された。26例は固形臓器移植を受けた患者(肝8例、腎8例、心4例、肺3例、心肺1例、腎臓1例、肝腎1例)であり、6例は骨髄移植を受けた患者であった。

年齢中央値は34歳(範囲 3-67歳)であり、移植から腫瘍発生までの期間の中央値は5ヶ月(範囲 1-156ヶ月)であった。臓器移植を受けた患者の腫瘍は、polymorphic型が10例でmonomorphic型が15例であった。骨髄移植を受けた6例中4例は、EBVロード、発熱、リンパ節肥大の上昇が認められたため、病理組織型が記述されていなかった。腫瘍は試験を行っていた26例中の22例がEBV関連性であった。リツキシマブは30例において初回治療法(first-line therapy)として使用され、そのうち27例は免疫抑制療法を減じた後で使用されていた。また、2例には化学療法が失敗した後の救援療法(salvage therapy)として使用されていた。BLPDの診断からリツキシマブ投与開始までの期間中央値は14日(範囲 1-110日)であった。リツキシマブの投与量は375 mg/m²であり、2例の患者が8回投与、26例の患者が4回投与、1例の患者が1回投与、3例の患者が2回投与であった。

結果: リツキシマブの忍容性は良好であった。全奏効率は69%であり、20例が完全寛解、2例が部分寛解であった。固形臓器の移植においては、有効率が65%であった(完全寛解15例、部分寛解2例)が、骨髄移植においては、83%の奏効率であった(完全寛解5例)。追跡調査期間中央値が8ヶ月(範囲 1-16ヶ月)の時点で、24例が生存しており、1年生存率は73%である。奏効した22例のうち15例(固形臓器移植11例、骨髄移植4例)はBLPD症状の再発を認めることなく生存している。4例が中央値7ヶ月(範囲 3-10ヶ月)で再発し、3例が合併症で死亡した。リツキ

シマブが奏効しなかった 10 例のうち 5 例に救援療法 (salvage therapy) が施行され、5 例が BLPD 無症状で生存している。

結論: リツキシマブは BLPD に安全で有効な治療法と考えられる。多施設共同による前方視的試験により確認することが必要である。

1 1) Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era 参考文献(10).

「移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) を発症した 80 例の固形臓器移植患者の多施設解析: 近年の治療効果と予後因子について (米国、後方視的多施設共同調査)」
Evens AM, David KA., Helenowski I, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1038-1046.

目的: 成人の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の 3 年全生存率 (OS) は 35%~40% と報告されている。リツキシマブによる PTLD の治療成績はまだよく判明していないため、本多施設共同の解析を行うことにした。

試験方法: 米国 Chicago の 4 施設で 1998 年~2008 年の間に実施した固形臓器移植 (SOT) に関連して、レシピエントに発症した PTLD の臨床的特徴及び治療成績を後方視的に調査検討した。

成績: 80 例の PTDL 患者が検討対象となった。臓器移植から PTLD 発症までの期間中央値は 48 ヶ月 (範囲 1-216 ヶ月) であった。全ての PTDL 患者が、初期治療として、免疫抑制剤の減量療法を受けていた。また、80 例のうち 59 例 (74%) は免疫抑制剤の減量と同時に化学療法とリツキシマブの併用療法又はリツキシマブ単独療法を受けていた。

追跡期間中央値が 40 ヶ月の時点で、全患者の 3 年無増悪生存率 (progression-free survival, PFS) は 57%、3 年全生存率 (OS) は、62% であった。初回治療にリツキシマブベースの治療を受けていた患者グループ (n=59) の 3 年 PFS 率と 3 年 OS 率は、それぞれ 70% と 73% であった。一方、リツキシマブを含まない治療を受けていた患者グループ (n=21) の 3 年 PFS 率と 3 年 OS 率は 21% と 33% であり、両グループ間に有意差があった (3 年 PFS 率 $P<0.0001$ 、3 年 OS 率 $P=0.0001$)。注目すべきは、PTLD 診断から 12 ヶ月を過ぎて奏効した症例は、全奏効例のうちの 9% (34 例中 4 例) にとどまったことである。

多変量解析により見出された増悪及び生存に及ぼす予後不良因子は、CNS 浸潤 (PFS, ハザード比 4.70, $P=0.01$ 、OS, ハザード比 3.61, $P=0.04$)、骨髄浸潤 (PFS, ハザード比 2.95, $P=0.03$ 、OS, ハザード比 3.14, $P=0.03$) 及び低アルブミン血症 (PFS, ハザード比 2.96, $P=0.05$ 、OS, ハザード比 3.64, $P=0.04$) の 3 因子であった。

更に、これらの予後不良因子が無い場合、1 因子のみの場合及び 2 因子以上ある場合について解析すると、3 年 PFS 率はそれぞれ 84%、66% と 7% ($P<0.0006$)、3 年 OS 率は 93%、68%、11%、であった ($P<0.0001$)。

Epstein-Barr ウイルス (EBV) に起因する PTDL 患者 39 例に対する初回治療の成績を比較すると、リツキシマブ単剤療法を実施した場合には 15 例中 11 例 (73%) が無病生存しており、リツキシマブ併用化学療法を施行した場合の無病生存者は 14 例中 11 例 (79%) であった。一方、リツキシマブを含まない治療法を初回治療に採用した患者 10 例については無病生存者が 2 例 (20%) であり、リツキシマブをベースとした治療を行った患者の無病生存者が多かった。

結論: 今回後方視的に行った大規模な多施設共同分析の結果、リツキシマブをベースとした治療を初期に行えば、PTLD の PFS と OS が著しく改善することが分かった。加えて、患者の治療効果に影響する診断時の臨床的因子が特定された。

1 2) Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal

graft impairment after reduction of immunosuppression 参考文献(17).

「リツキシマブと CHOP による PTLD の治療は免疫抑制剤の減量療法後の移植腎の機能障害リスクを減少させる（ドイツ、後方視的多施設共同調査）」

Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Am J Transpl 2009; 9: 2331-2337.

2つの国際共同治験の610例の腎移植をコントロールに、PTLDを発症した58例のリツキシマブ単独療法あるいはCHOP療法単独またはリツキシマブとの併用療法の成績に関する長期にわたる追跡調査を行った。リツキシマブ投与量は375mg/m²/週の4回で、推算糸球体ろ過量（eGFR）の変化を、1年間の期間中に総計6,933回のクレアチニン測定値から線形混合モデルを用いることにより計算した。PTLD治療での移植腎の機能は、特に化学療法を施行したサブグループにおいて著しい回復を示した。CHOP療法単独あるいはリツキシマブとの併用療法において、処置なしのコントロールと比較して移植臓器機能の劣化は見られなかった。CHOPを用いることにより、免疫抑制剤減量法（IR）による腎移植片機能へのネガティブな影響を避けて、十分な免疫抑制効果を示すことが可能であることが示された。またリツキシマブ単独による免疫抑制効果によっても、同様にIRが移植片の機能に与えるネガティブな影響を部分的には相殺できる可能性があることがわかった。このように、PTLD治療に化学療法を使用することにより、免疫抑制剤を減量することが可能である。

2b. 単一の施設による後方視的調査

1 3) Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy 参考文献(9).

「リツキシマブまたは化学療法を用いた PTLD 治療（米国、ペンシルバニア大学医療センター、単一施設による後方視的調査）」

Elstrom RL, Andreadis C, Aquilino NA, et al. Tsai Am J Transplant 2006; 6: 569-576.

移植後リンパ増殖性疾患（post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD）の治療における「免疫抑制剤の減量法（reduction in immunosuppression, RI）」以降の治療方法については、限られた情報しかない。PTLD に対してリツキシマブと化学療法を単独または併用で使用した場合の治療効果（response）、治療成功期間（time to treatment failure, TTF）、全生存期間（overall survival, OS）に関し、後方視的解析を行った。リツキシマブは375mg/m²/週にて4回投与された。CHOP 化学療法は cyclophosphamide 750mg/m²、doxorubicin 50mg/m²、vincristine 1.4mg/m²（最大2mgまで増量可）、及び prednisone 100 mg/日×5日にて施行された。サイクルは21日おきに繰り返され、忍容性に応じて最大6サイクルまで実施された。R/CHOP療法はCHOP療法1サイクル毎に1回のリツキシマブ投与（375mg/m²/回）を併用することにより施行された。

35例の患者が今回の解析の基準に適合した。うち22例がリツキシマブ投与を受け、全奏効率（overall response rate, ORR）は68%、TTFの中央値は19ヶ月目の段階で未到達、また推定OSは31ヶ月と見積もられた。単変量解析の結果、Epstein-Barrウイルス（EBV）陽性率から治療効果及びTTFを予測可能であった。またLDHの上昇がOS短期化の予測因子となっていた。リツキシマブに関連する毒性により死亡した患者は無く、疾病が進行した患者には化学療法による更なる治療が施行された。23例の患者が化学療法を受け、ORRは74%、TTF中央値は10.5ヶ月、推定OSは42ヶ月であった。治療効果の予後因子には疾病の進行度（stage）、LDHと、腫瘍の移植片への浸潤が含まれていた。これらの因子にさらに寛解（complete response, CR）未達成という条件が加わると、患者の生存期間が短くなるという推測が可能であった。化学療法を施行された患者のうち26%が毒性により死亡した。

リツキシマブと化学療法はRIに無効または忍容でないPTLD患者に対して有効ではある。だが、リツキシマブの忍容性が良好であるのに対して、化学療法は著しく毒性が高い。したがってRI後に更に治療を要するような、特にEBV陽性腫瘍の患者に

対しては、まずリツキシマブの投与を検討すべきである。化学療法は、リツキシマブに無効であった患者、EBV 陰性の腫瘍を有する患者、または危急の奏効を必要とする患者に対して施行されるべきである。

1 4) Treatment of B-lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation. Role and immunological follow-up of Rituximab 参考文献(27).

「造血幹細胞移植後のリンパ増殖性疾患の治療法（フランス、Saint-Louis 病院、単一施設による後方視的調査）」

Ferry CK, Maillard A, Agbalika F, et al. Blood 2002; 100: Abstract 420.

同種造血幹細胞移植（haemopoietic stem cell transplantation, HSCT）後の PTLD は稀ではあるが、化学療法や免疫抑制剤減量（RI）にもかかわらず 85-100%の高い死亡率を有する。他の治療法は毒性（ドナーリンパ球投与法）や有用性（抗 EBV 特異的細胞殺傷性 T リンパ球投与法）の点で問題となる。以下は B 細胞抗原 CD20 を標的とするヒト-マウスキメラ抗体リツキシマブの使用例報告（単一施設における後方視的調査）である。

フランス Saint Louis 病院にて 1991 年から 2001 までに実施された同種 HSCT864 例中、EBV 関連 PTLD 発症は 33 例（3.8%）であった。患者年齢中央値は 22 歳（2-56 歳）で、うち 14 例（42.4%）は癌以外の要因による移植であった。全例が抗胸腺細胞抗体（ATG）を投与され、PTLD は臨床症状、生物学的検査/イメージング等により診断された。また末梢血中の EBV 量がモニタリングされた。

26 例にリツキシマブ 375mg/m²/週が 4 回投与された。投与例の全生存（overall survival, OS）は 46%（180 日目）、一方リツキシマブを投与しなかった 7 例では 0%であった（p<0.001）。EBV 定量 PCR は 21 例にて実施され、診断時ウイルスコピー数が 10⁵/mL 以下だった 10 例は全て CR を達成、報告時点で生存中であった。コピー数が 10⁵/mL 以上の 11 例のうち 5 例が PTLD の進行により死亡した（p=0.02）。リツキシマブ投与群での死亡率は、病態の進行していることを示す各症状（脾腫、呼吸逼迫症候群 RDS、LDH>1,030）を持った症例ではより高かった（82%vs 症状無し 7%、p<0.05）。大部分の投与患者で EBV 量減少と特異的 T 細胞検出状況は症状の改善度に相関していた。リツキシマブの投与は忍容性が高く、問題点は免疫 B 細胞系の再構築が遅れるということにあった。

本研究は EBV 関連 PTLD に対するリツキシマブの効果を見たものであり、その結果疾病の進行度が低くウイルス量が少ない患者ほど、良好な治療効果を示すことがわかった。この結果は、PTLD 高リスク患者に対する先制治療（preemptive therapy）的なリツキシマブ投与及び定量 PCR による EBV のモニタリングを行うことについての強力な論拠となる。

1 5) Rituximab Treatment for Epstein-Barr Virus DNAemia after Alternative-Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation 参考文献(28).

「代替ドナー造血幹細胞移植後の Epstein-Barr ウイルス DNA 血症に対するリツキシマブによる治療（イタリア、San Martino 病院、単一施設による後方視的調査）」

Coppoletto S, Tedone E, Galono B, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 901-907.

目的：San Martino 病院（イタリア、Genova）で実施された代替ドナー造血幹細胞移植の成績を後方視的に調査し、Epstein-Barr ウイルス（EBV）DNA 血症 [1,000 EBV コピー/10⁵ 末梢血単核細胞（PBMCs）] を発症した患者 55 例に対する rituximab による治療成績を評価することを目的とした。

患者と方法：患者 55 例（男性 28 例/女性 27 例）の年齢中央値は 47 歳（範囲、20

- 65 歳) であり、移植幹細胞源は、血縁ミスマッチ (n=4)、非血縁 (n=46)、非血縁-臍帯血 (n=5) であった。EBV DNA 血症を発症するまでの期間の中央値は、造血幹細胞移植後 27 日 (範囲, 5 - 242 日) であり、EBV コピー数中央値は 60 EBV コピー/10⁵ PBMCs (範囲, 1 - 5,770 EBV コピー/10⁵ PBMCs) であった。

造血幹細胞移植の前処置 (conditioning) については、シクロホスファミドと全身放射線照射をベースとした処置又はチオテパとシクロホスファミドの併用をベースとした処置が施行され、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン (ATG) が全患者に投与された。EBV ロードは、polymerase chain reaction (PCR) により、移植後 15 日目に測定を開始、一週間単位で移植後 100 日目までモニターし、それ以降は外来にて移植 1 年後までモニターした。

EBV DNA 血症の治療としては、1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 以上の患者にリツキシマブが投与されており、リツキシマブ投与開始 7 日目までに EBV が末梢血から除去されなかった患者には、第 2 回目の投与が行われた。更に、14 日目に 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 以上であった患者には第 3 回目のリツキシマブ投与がなされ、更にその 1 週間後に第 4 回目の投与がなされた。なお、リツキシマブの投与量はどれも 375 mg/m² であった。PTLD の診断基準については、EBV DNA ロードと全身症状があり、CT-scan により急速に進展する播種状の結節性病変を認めた場合を PTLT と診断した。

Rituximab による治療効果: 全 55 例の患者がリツキシマブの投与を 1 回受け、そのうち 25 例の患者が 2 回目の投与を受けた。3 回以上の投与を受けた患者は 4 例であった。リツキシマブ投与開始時 (0 日目) の EBV ロードは、55 例全患者が 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 以上であったが、投与 7 日目には 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 以上の患者が 29/55 例 (53%) に減少、更に 14 日目には 14/52 例 (27%)、21 日目には 4/50 例 (4%)、28 日目には 1/50 例 (2%) と漸減した。リツキシマブの忍容性は良好であり、14 日目と 21 日目の好中球数が投与開始日の値に比較して有意に減少していたが、ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、血小板数に有意な変動は認められなかった。

移植関連死は 33% に認められた。単変量解析において、危険率 10% 以下での移植関連死に対する予後不良因子は、リツキシマブ投与 7 日目までの EBV ロード (1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 以上)、病気の寛解状態 (完全寛解に未到達)、年齢 (45 歳以上) などであった。特に注目すべきは、リツキシマブ投与後 7 日目までに EBV ロードが 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満に減少した症例 (27 例) の移植関連死は、EBV コピー数が 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満まで減少しなかった症例に比べて顕著に低く (21% vs 44%, P=0.03)、完全寛解症例の移植関連死は非完全寛解症例に比べて有意に低かった (26% vs 37%, P=0.10) ことである。多変量解析においても、リツキシマブ投与 7 日目までの EBV コピー数 1,000 以上 (相対リスク比 0.21、P = 0.01) と PTLT の非寛解状態 (リスク比 0.32、P = 0.05) が移植関連死に関する予後不良因子として見出された。

全 55 例の 5 年生存率は 32% であった。移植関連死の予後不良因子がそのまま生存率についても予後不良因子となっており、リツキシマブ投与後 7 日目までに EBV ロードが 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満までに減少しなかった症例は、EBV ロードが 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満に減少した症例に比べて全生存期間が短く (相対リスク比 0.28、P=0.04)、非完全寛解症例の全生存期間は完全寛解症例に比べて全生存期間が短かった (相対リスク比 0.28、P=0.004)。これら 2 つの予後不良因子を同時に有する症例 (n=15) の 5 年生存率 (13%) は、これら 2 つの予後不良因子の何れもまたは片方しか有さない症例 (n=40) の 5 年生存率 (40%) よりも有意に長かった (P=0.02)。

リツキシマブ投与 7 日目に 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満となった症例 (n=28) と 1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 以上であった症例 (n=27) を比較する時、1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満となった症例には EBV DNA 血症が遅延する傾向が認められた。リツキシマブ投与開始 14 日又は 28 日以内に認められた早期

死亡例はそれぞれ 3 例と 5 例であったが、1,000 EBV コピー/10⁵ PBMCs 未満に至った症例に死亡例は認められなかった。

リツキシマブにより EBV の除去ができなかった 5 症例は何れも死亡した。3 例は EBV に基づく PTLD に起因する死亡であり、EBV DNA 血症の上昇、胸部と腹部の CT 画像及び全身症状により PTLD と診断されたものである。残りの 2 例は感染死であった。

55 例中 15 例 (27%) が白血病の再発・再燃により死亡し、18 例 (33%) が移植関連死であった。EBV による PTLD に起因した死亡は上述の通り 3 例であった。

本調査結果は、同種造血幹細胞移植を受ける患者に発現する EBV DNA 血症をコントロールする上でリツキシマブが有効であることを示している。リツキシマブ療法にも拘わらず EBV コピー数が増加している患者は、EBV 関連性 PTDL 発症の危険性が高いため代替治療を考慮する必要性がある。

1 6) Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation 参考文献(29).

「非血縁臍帯血移植歴を持つ患者に対する骨髄非破壊的前処置による抗胸腺細胞グロブリン投与に伴う EBV 関連合併症の顕著に増大する危険性 (米国、ミネソタ大学、単一施設の後方視的調査)」

Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Blood 2006; 108: 2874-2880.

臍帯血移植の普及につれ、EBV-PTLD が増加する事は知られていた。その EBV 関連合併症頻度と危険因子について、臍帯血移植 335 例をもとに検討した。EBV 関連合併症頻度は骨髄破壊的前処置 (marrow ablative, MA) によると 3.3%、一方、骨髄非破壊的前処置 (NMA、ミニ移植) では 7%。危険因子として抗胸腺細胞グロブリン (ATG) を併用した場合 21%、併用しなければ 2%であった。EBV-PTLD 合併の 11 例 (小児患者 3 例含む) 中、9 例 (小児 2 例) はリツキシマブにて治療され、5 例 (同 1 例) が生存していた。ATG 使用のミニ移植では、EB ウイルスのモニタリングと迅速なリツキシマブ投与が必要であることが判明した。

1 7) Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Antibody) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Solid Organ Transplantation in Adults: Long-Term Experience from a Single Center 参考文献(11).

「成人固形臓器移植後の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) に対するキメラ抗 CD20 抗体リツキシマブ: 単一施設の長期追跡調査 (米国ロチェスター大学他、単一施設の後方視的調査)」

Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Transplantation 2005; 80: 1692-1698.

背景: 移植後に移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発生することが知られている。免疫抑制剤を減量又は中止し、Epstein-Barr ウイルス (EBV) に対する抗ウイルス剤を投与することが、PTLD の基本的な治療法とされている。また、多くの PTLD は B 細胞を起源とし、細胞表面に CD20 抗原を表現している。そのため、抗 CD20 キメラ型抗体であるリツキシマブを PTLD の治療に使用し、奏効する症例があることが報告されている。本研究は、Pittsburgh 大学単一施設にて、リツキシマブによる成人 PTDL の治療結果を長期間追跡して報告することを目的としている。

方法: 17 例の PTLD 患者 (男性 13 例、女性 4 例、年齢中央値 51.2 歳) にリツキシマブ (375 mg/m²/回×4 回、1 週間隔) を投与した。5 例の患者には免疫抑制剤減量後にリツキシマブを投与した (初回投与)。9 例の患者には、初回治療に失敗した後にリツキシマブを投与した (救済投与)。また、3 人の患者には、PTLD の寛解後にリツキシマブを投与した (予防的投与)。追跡期間の平均値は 60 ヶ月である。

結果：患者の1年、3年及び5年生存率は、それぞれ64.7%、47.1%及び35.3%であった。初回投与グループにおいては、5例のうち3例が完全寛解し1例が部分寛解した。しかしながら、生存している症例は2例（40%）のみであった。救済投与グループの9例中には完全寛解した症例はなく、4例が部分寛解し、2例（22%）のみが生存している。予防的投与グループにおいては、28日目及び41日目にそれぞれ再発及び移植片機能障害により死亡した。

17例中15例についてEBVへの感染状態を検査した（EBVをコードしている核RNAをin situ hybridizationで検査する方法による）。EBV陽性症例は15例中5例、EBV陰性症例は15例中10例であり、3年生存率はEBV陽性症例が60%、EBV陰性症例が40%であった。EBV陽性症例については5例中2例が現在も生存し、陰性症例は10例中3例が生存している。

結論：初回投与療法としてリツキシマブが投与された患者の60%が完全寛解し、救済療法としてリツキシマブが投与された患者の44%（9例中4例）が部分寛解した。5年生存率は、残念ながら、僅か35%であった。

3. 症例報告

18) Successful treatment of EBV PTLD with CNS lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab 参考文献(30).

「抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブによる治療が成功したCNSリンパ腫を伴うEBV関連PTLD（ドイツ、エッセン大学病院、症例報告）」

Kordelas L, Trensche R, Koldehoff M, et al. Onkologie 2008; 31: 691-693.

移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）に伴う中枢神経系（Central Nervous System：CNS）への浸潤例は多くはない。以下に同種造血幹細胞移植（HSCT）後EBV関連PTLDとして孤発のCNSリンパ腫を発症した2例を示す。治療の効果はMRI、EBV増殖、抗体軽鎖検出、及び臨床経過等により評価された。両患者とも抗CD20抗体リツキシマブの静注投与に非常に良好な治療効果を示した。

①69歳、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）にてHLA適合HSCTを実施後、7ヶ月目にEBV関連PTLDによるCNSリンパ腫を発症した患者に対して、リツキシマブ375mg/m²/週を4回投与したところ、ウイルス量、MRI像とも正常化した。残念ながら患者は2ヶ月後リンパ腫の再発により死亡した。

②63歳、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）にてハプロタイプ一致HSCT実施後、8ヶ月目にEBV関連PTLDによるCNSリンパ腫を発症した患者に対して、リツキシマブ375mg/m²/週を4回投与を2コース行ったところ、症状は完全に回復し、CNSも正常化した。患者は11ヶ月後も生存している。

EBV関連PTLDは肝臓に最も多く発症し、次いで小腸、肺、腎臓の順となり、CNSは全体の10%以下しかない。脳脊髄液中のリツキシマブレベルは、血中の0.1～1.7%程度と非常に低濃度であるとされているにもかかわらず（Rubenstein Blood 2001, Ruthstaller Ann Oncol 2000）、CNS治療成功例はいくつかある。いずれも抗ウイルス剤あるいは他療法との併用によっている。本報告は、EBV関連PTLDによるCNSリンパ腫に対して、リツキシマブ単剤による全身投与が有効であることの証左となりうる。

19) Use of rituximab and irradiated donor-derived lymphocytes to control Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation in patients undergoing related haplo-identical stem cell transplantation. 参考文献(31)

「リツキシマブによるハプロ同一幹細胞移植患者におけるEBV関連リンパ増殖のコントロールとドナー由来リンパ細胞の排除（米国、イエール大学、症例報告）」

McGuirk JP, Seropian S, Howe G, et al. Bone Marrow Transplant 1999; 24:

1253-1258.

EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LTD) は稀ではあるが、同種造血幹細胞移植における非常に致死率の高い合併症である。血液癌により T 細胞排除ミスマッチ関連幹細胞移植を受け、移植後移植片対宿主病 (graft-versus host disease : GVHD) による悪性の免疫抑制状態に陥った 2 例を報告する。両例とも血中にモノクローナルな軽鎖発現限定の B 細胞集団の出現に関連して EBV-DNA 検出量の顕著な増大を呈した。免疫抑制剤の減量が直ちに行われたが、GVHD の危険性が高いまま、ドナー由来のリンパ球投与 (DLI) による治療に対しても不応であった。そのため 2 名は放射線照射済 DLI とともに抗 CD20 抗体リツキシマブの投与を受けた。①28 歳 ALL (pre-B acute lymphoblastic leukemia) 患者 : 375mg/m²×2 回×2 コース、②31 歳 CML (chronic myelogenous leukemia) 患者 : 375mg/m²×2 回+1 回。結果として両名とも EBV-DNA 検出量は正常化し、モノクローナルな B 細胞集団も消失した。これらの結果は、リツキシマブと放射線照射済 DLI が早期の EBV-LPD のコントロールにおいて重要な役割を果たすことが可能で、本法が移植後 EBV-PTD を発症した患者の効果的な治療戦略として有用であることを示している。

<国内における臨床試験等>

1. 症例報告

20) Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder 参考文献(32).

「EBV 関連 PTLD のリツキシマブ奏効後の CMV 感染長期再活性化 (秋田大学、症例報告)」

Hirokawa M, Kawabata Y, Fujishima N, et al. Int J Hematol 2007; 86: 291-292.

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

21) Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab 参考文献(33).

「間質性肺炎として発現した EBV 関連 PTLD (大阪北野病院、京都大学、症例報告)」

Kunitomi A, Arima N, Ishikawa T. Haematologica 2007; 92: e49-52.

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) のため同種骨髄移植を受け、17 ヶ月後 PTLD として間質性肺炎を発症した 55 歳の患者に対し、リツキシマブの投与を行い奏効を得た。患者は HLA 一致者から AML 寛解期に移植を受けた。前処

置はフルダラビン、ブスルファンと放射線全身照射(2Gy)。移植後経過は順調で、180日目にタクロリムスの投与を終了したが、510日頃から微熱、疲労を訴えさらに低酸素血症を呈した。胸部レントゲンにて両肺にスリガラス影を確認し、経気管支肺生検像(transbronchial lung biopsy, TBLB)にてCD20陽性EBV関連PTLDによる間質性肺炎と診断された。末梢血EBV-DNAは最大6,800/10⁶細胞であった。リツキシマブ375mg/m²×4回投与を行ったところ、短期間に臨床症状の改善を認め、肺間質の影も消失した。患者は1年後も寛解状態を保っている。本報告はEBV関連PTLDによる間質性肺炎をリツキシマブにより治療した最初の報告である。

22) Multiple pulmonary nodules caused by B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder after bone marrow transplantation: monitoring Epstein-Barr virus viral load 参考文献(34)

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

Shoji N, Ohyashiki JH, Suzuki A, et al. Jpn J Clin Oncol 2003; 33: 408-412.

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

23) 「Angioimmunoblastic T-cell lymphoma に対する臍帯血移植後早期に皮膚に発症した Epstein-Barr virus 関連 B 細胞リンパ腫（日本医科大、症例報告）」 参考文献(35)

田近賢二、玉井勇人、水木太郎他. 臨床血液 2010; 51: 138-142.

症例は64歳、男性、angioimmunoblastic T-cell lymphomaと診断され、化学療法により部分寛解を得た後、骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植を実施した。Day70頃より左肩甲骨部に2cm大の皮下腫瘍が出現し、生検組織の腫瘍細胞はCD20、CD79a、CD30陽性、Epstein-Barr virus latency-associated RNA (EBER)陽性で、EBV-DNAも検出された。EBV血症は認めなかった。腫瘍細胞はドナー由来であり、EBV関連post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD)と診断し、リツキシマブ投与(375mg/m²×4回)、放射線照射、免疫抑制剤の減量を行なった。リツキシマブ腫瘍は速やかに消失し、現在も無病で経過している。本症例はEBV血症を伴わず、皮膚限局性病変で発症し、治療が奏功した極めてまれなPTLD症例である。

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

HSCT (骨髄移植、臍帯血移植含む) 後のPTLDに対するリツキシマブ投与についての

Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告は無いが、総説の一部として当該疾病へのリツキシマブ使用に触れているものから、3報が得られたため、以下に示す。うち1)と2)にはPTLDへのリツキシマブ投与例を含む臨床研究一覧表を別途添付資料中に掲載、また1)と3)については特に関連する部分の抜粋を示す。

1) Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab^{参考文献(36)}.

「移植後リンパ増殖性疾患患者の治療：リツキシマブの場合」

Svoboda J, Kotloff R and Donald E. Tsai European Society for Organ Transplantation 2006; 19: 259–269.

移植後リンパ増殖性疾患は、固形臓器移植及び骨髄移植における重篤な合併症である。リツキシマブ（リツキサン、マブセラ）、すなわちB細胞リンパ腫細胞の表面抗原であるCD20に対するキメラモノクローナル抗体は、年を追って数多くPTLD治療に使用されるようになってきている。リツキシマブは当初非ホジキンリンパ腫の治療に適応されていたが、複数の症例研究、レトロスペクティブな分析、そして臨床第II相試験の結果から、PTLDでの有用性が示されるようになった。本報告はPTLD治療におけるリツキシマブの最近の治療結果とその有望性について総覧したものである。

PTLDの発症リスクは移植から1年以内にあり^{参考文献(37, 38)}、固形臓器移植移植の場合発症期間中央値は約6ヶ月、骨髄移植の場合は同2ヶ月となっている^{参考文献(38, 39)}。死亡率は高く、固形臓器移植で60%、骨髄移植で80%とされる^{参考文献(40)}。多変量解析の結果から、生存率に悪影響を及ぼす因子はパフォーマンスステータス(PS)の貧弱度、monomorphicな疾病であること、移植臓器への浸潤である。

複数の異なるグループから構成されているということ、及び頻度が稀であるという理由により、PTLDの治療に関して大規模なプロスペクティブ比較試験は実施されておらず、利用可能なデータはほとんどレトロスペクティブな分析から得られたものである。

(添付資料の「2. Svobodaらのレビュー (Transplant International 2006) よりリツキシマブ臨床研究一覧」を参照)

2) Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy^{参考文献(41)}.

「移植後リンパ増殖性疾患：診断、予後、治療法の現状について」

Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, et al. Curr Oncol Rep 2010; 12: 383-94.

(添付資料の「3. Evensらのレビュー (Curr Oncol Rep 2010) よりリツキシマブ-PTLD関連臨床研究一覧」を参照)

3) Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients^{参考文献(42)}.

「高リスク患者における同種幹細胞移植後のEBV再活性化及び移植後リンパ増殖性疾患

「(PTLD)の防止戦略」

Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 591-597.

EBV 関連同種幹細胞移植 (SCT) 後リンパ増殖疾患 (PTLD) はしばしば致死的である。EBV の再活性化のリスクは、高齢患者、T 細胞枯渇状態での SCT (ビトロもビボもともに)、関連の無いドナー、あるいはミスマッチドナーからの SCT である。EBV 再活性化及び PTLD 患者の数は、同種 SCT を受ける EBV 再活性化及び PTLD 発症のリスクが高い患者が増加するに従って増大している。世界全体で、高リスクな SCT 患者がますます増えていく状況下で、EBV 再活性化と PTLD を防ぐための新規の、しかしながら簡易な治療戦略が必要とされている。

抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブは、同種 SCT 後の PTLD に対して予防目的 (同種 SCT 後の EBV 再活性化に対する先制治療) でも、治療目的でも使用され、いくつかの小規模の症例報告において初回の治療効率は 55%から 100%となっている^{参考文献 (25, 43-47)}。CD20 の発現は癌細胞のみに限定されてはいないので、正常 B 細胞も同様に破壊される。この点がすでに免疫不全状態にある患者に対してリツキシマブを使用する場合に重大な関心事となっており、投与後のウイルス感染による死亡例が現に報告されている^{参考文献 (8)}。リツキシマブは、免疫抑制状態にある患者において (ドナーであれホストであれいずれも)、6~9 ヶ月間にわたり B 細胞を枯渇させることができる^{参考文献 (48, 49)}。治療に用いた場合のまた別の関心は、リツキシマブは、EBV を介する B 細胞の増殖を長期に渡りコントロールするためには極めて重要な働きである、細胞の EBV への免疫応答を回復させることは無い、ということである^{参考文献 (50)}。加えて、抗 CD20 抗体は脳血管関門を通過出来ないために、CNS 疾病に対してはほとんど効果が無い。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) CANCER, Principles & Practice of Oncology, 8th Edition (2008).

Chapter 51.2 Lymphomas, Biologic Therapy ^{参考文献 (51)}.

<抜粋>

Chapter 61.2 Stem Cell Transplantations, Epstein-Barr Virus Lymphoproliferative Disorder

Posttransplant EBV-associated lymphoproliferative disorder (LPD) represents an aggressive and potentially fatal B-cell lymphoid proliferation that occurs after 5% to 30% of allogeneic transplants. This lymphoma originates from EBV-infected B cell, typically of donor origin, and usually stems from a deficiency of EBV-specific cytotoxic T cells associated with the use of immunosuppressive drugs or T-cell depletion of the allograft. EBV LPD can be successfully treated by infusing unmanipulated leukocytes from the donor or

donor lymphocytes that have been sensitized *in vivo* to irradiated EBV-transformed B cell lines 参考文献 (52). Prophylactic infusion of *ex-vivo*-generated EBV-specific T cells have been shown to prevent EBV LPD without causing acute GVHD in children receiving T cell-depleted transplants from HLA-mismatched donors 参考文献 (53). B-cell depletion of the allograft is another strategy that has been used to prevent this disorder. **More recently, rituximab, a monoclonal antibody to the B-cell antigen CD20, has proven to be effective in treating established LPD.** Quantitative real-time PCR monitoring for EBV DNA can be used to identify patients at high risk for the development of posttransplant LPD. Furthermore, preemptive withdrawal of immunosuppression and/or therapy with rituximab in patients reactivating EBV by PCR may significantly reduce the risk of development of LPD 参考文献 (25).

2) Williams Hematology 8th Edition (2010) 参考文献 (54).

Part XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 100: Diffuse Large B-cell Lymphoma, Posttransplant Lymphoproliferative Disorders, Treatment. p.1559.

Management of PTLD is not uniform. A wide variety of approaches, including decrease in immunosuppressive drugs, antiviral therapy, interferon, intravenous immunoglobulin, adoptive therapies with EBV-specific cytotoxic T lymphocytes, chemotherapy, radiation, and rituximab therapy, have been reported. If feasible, reduction of immunosuppressive therapy is the first step in the treatment of the patients. Many cases of polyclonal PTLD may resolve completely with a reduction immunosuppressive therapy. 147 Patients with late PTLD and more aggressive monoclonal PTLD are less likely to respond 参考文献 (55). Rituximab has shown promising results in the treatment of CD20+ PTLD. In a multicenter prospective trial, 43 patients with previously untreated B-cell PTLD, not responding to tapering of immunosuppression, were treated with 4 weekly injections of rituximab at 375mg/m² 参考文献 (8). The overall response rate was 44 percent, whereas the overall survival was 86 and 67 percent at 80 days and 1 year, respectively. The only baseline factor predicting response at day 80 was a normal level of serum LDH. A retrospective study evaluated the efficacy and safety of chemotherapy salvage therapies in adult recipients of solid-organ transplants with a second progression of PTLD after initial therapy with rituximab 参考文献 (56). CHOP therapy achieved a favorable overall response rate of 70 percent in this setting, indicating that PTLD generally remains chemotherapy-sensitive after progression following the initial use of rituximab.

A prospective trial evaluated a stepwise treatment approach beginning with reduction of immunosuppression, then interferon- α , and finally chemotherapy

with Pro MACE-CytaBOM plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor.
 参考文献 (57) Sixteen eligible patients began treatment with reduced immunosuppression. The response rate to reduced immunosuppression was 0 of 16 CR and 1 of 16 PR (6%). Six of the 16 patients (38%) had documented rejection of the transplanted organ during the period of reduced immunosuppression. Eight of the 16 patients had documented progressive disease during the period of reduced immunosuppression. Thirteen patients underwent treatment with interferon. The response rate was 2 of 13 (15%) CR and 2 of 13 (15%) PR. Seven eligible patients proceeded to ProMACE-CytaBOM chemotherapy. The response rate to chemotherapy was 5 of 7 (67%) CR. Four of the five CRs had remission durations of more than 2 years. The median survival for the treatment cohort as a whole was 19 months, with a range of 5 days to 60+ months. Overall survival was 50 percent at 2 years, 44 percent at 4 years, and 24 percent at 8 years.

The following sequence is generally recommended. If possible, the first step is reduction in immunosuppression, followed by four weekly cycles of rituximab if reduction of the immunosuppression is ineffective, if both steps are ineffective are ineffective, then six cycles of R-CHOP is recommended.

- 3) HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition (2011)参考文献 (58).

Part 8 Infectious Disease, Chapter 132 Infections in Transplant Recipients, Epstein-Barr virus. p.1124-1125.

Primary EBV infection can be fatal to HSC transplant recipients; EBV reactivation can cause EBV-B cell lymphoproliferative disease (EBV-LPD), which may also be fatal to patients taking immunosuppressive drugs. Latent EBV infection of B cells leads to several interesting phenomena in HSC transplant recipients. The marrow ablation that occurs as part of the HSC transplantation procedure may sometimes eliminate latent EBV from the host. Infection can then be reacquired immediately after transplantation by transfer of infected donor B cells. Rarely, transplantation from a seronegative donor may result in cure. The recipient is then at risk for a second primary infection.

EBV-LPD can develop in the recipient's B cells (if any survive marrow ablation) but is more likely to be a consequence of outgrowth of infected donor cells. Both lytic replication and latent replication of EBV are more likely during immunosuppression (e.g., they are associated with GVHD and the use of antibodies to T cells). Although less likely in autologous transplantation, reactivation can occur in T cell-depleted autologous recipients (e.g., patients being given antibodies to T cells for the treatment of a T cell lymphoma with

marrow depletion). EBV-LPD, which can become apparent as early as 1-3 months after engraftment, can cause high fevers and cervical adenopathy resembling the symptoms of infectious mononucleosis but more commonly presents as an extranodal mass. The incidence of EBV-LPD among allogeneic HSC transplant recipients is 0.6-1%, which contrasts with figures of ~5% for renal transplant recipients and up to 20% for cardiac transplant patients. In all cases, EBV-LPD is more likely to occur with high-dose, prolonged immunosuppression, especially that caused by the use of antibodies to T cells, glucocorticoids, and calcineurin inhibitors (e.g., cyclosporine, tacrolimus). Ganciclovir, administered to preempt CMV disease, may reduce EBV lytic replication and thereby diminish the pool of B cells that can become newly infected and give rise to LPD. Increasing evidence indicates that replacement of calcineurin inhibitors with m-Tor inhibitors (e.g., rapamycin) exerts an antiproliferative effect on EBV-infected B cells that decreases the likelihood of developing LPD or unrelated proliferative disorders associated with transplant-related immunosuppression.

PCR can be used to monitor EBV production after HSC transplantation. High or increasing viral loads predict an enhanced likelihood of developing EBV-LPD and should prompt rapid reduction of immunosuppression and search for nodal or extra nodal disease. **If reduction of immunosuppression does not have the desired effect, administration of a monoclonal antibody to CD20 (rituximab or others) for the treatment of B cell lymphomas that express this surface protein has elicited dramatic responses and currently constitutes first-line therapy for CD20-positive EBV-LPD.** However, long-term suppression of new antibody responses accompanies therapy, and recurrences are not infrequent. Additional B cell-directed antibodies, including anti-CD22, are under study. The role of antiviral drugs is uncertain because no available agents have been documented to have activity against the different forms of latent EBV infection. Diminishing lytic replication and virion production in these patients would theoretically produce a statistical decrease in the frequency of latent disease by decreasing the number of virions available to cause additional infection. In case reports and small animal studies, ganciclovir and/or high-dose zidovudine(AZT), together with other agents, has been used to eradicate EBV-LPD and CNS lymphomas, another EBV-associated complication of transplantation. Both interferon and retinoic acid have been employed in the treatment of EBV-LPD, as has IVIg, but no large prospective studies have assessed the efficacy of any of these agents. Several additional drugs are undergoing preclinical evaluation. Standard chemotherapeutic regimens are used if disease persists after reduction of immunosuppressive agents and administration of antibodies. EBV-specific T cells generated from the donor have been used experimentally to prevent and to treat

EBV-LPD in allogeneic recipients, and efforts are under way to increase the activity and specificity of ex vivo-generated T Cells. For further discussion, see Chap. 181.

Part 8 Infectious Disease, Chapter 181 Epstein-Barr Virus Infections, including Infectious Mononucleosis, Treatment EBV-Associated Disease. 1471p 参考文献(59).

Therapy for IM (mononucleosis) consists of supportive measures, with rest and analgesia. Excessive physical activity during the first month should be avoided to reduce the possibility of splenic rupture, which necessitates splenectomy. Glucocorticoid therapy is not indicated for uncomplicated IM and in fact may predispose to bacterial superinfection. Prednisone (40-60mg/d for 2-3 days, with subsequent tapering of the dose over 1-2 weeks) has been used for the prevention of airway obstruction in patients with severe tonsillar hypertrophy, for autoimmune hemolytic anemia, for hemophagocytic lymphohistiocytosis, and for severe thrombocytopenia. Glucocorticoids have also been administered to a few selected patients with severe malaise and fever and to patients with severe CNS or cardiac disease.

Acyclovir has had no significant clinical impact on IM in controlled trials. In one study, combination of acyclovir and prednisolone had no significant effect on the duration of symptoms of IM.

Acyclovir, at a dosage of 400-800 mg five times daily, has been effective for the treatment of oral hairy leukoplakia (despite common relapses). The posttransplantation EBV lymphoproliferative syndrome (Chap. 132) generally does not respond to antiviral therapy. When possible, therapy should be directed toward reduction of immunosuppression. **Antibody to CD20 (rituximab) has been effective in some cases.** Infections of donor lymphocytes are often effective for stem cell transplant recipients, although graft-versus-host disease can occur. Infusions of EBV-specific cytotoxic T cells have been used to prevent EBV lymphoproliferative disease in high-risk settings as well as to treat the disease. IFN- α administration, cytotoxic chemotherapy, and radiation therapy (especially for CNS lesions) have also been used. Infusion of autologous EBV-specific cytotoxic T lymphocytes has shown promise in small studies of patients with nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. **Treatment of several cases of XLPD (X-linked lymphoproliferative disease) with antibody to CD20 resulted in a successful outcome of what otherwise would probably have been fatal acute infection.**

<日本における教科書等>

1) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版 参考文献(60).

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

T細胞除去 HSCT (CD34 陽性細胞選択移植を含む) 患者や前処置に抗胸腺細胞グロブリン (ATG) が投与された患者では EBV 関連リンパ増殖性疾患の発症のハイリスクとなる。発症予防のためには PCR 法を用いた末梢血の EBV をモニターしリツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体) を投与する試みや、ドナー由来の EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞を輸注する試みなどの有効性が報告されている 参考文献(54)。

Ⅵ. 造血器腫瘍、j 免疫不全関連リンパ腫、3) 移植後免疫不全に合併するリンパ増殖性疾患、f) 治療. p.1594-1595

免疫抑制剤投与中の PTLD では、減量によって 25%から 50%の患者が奏効すると報告されており、まず検討すべき治療である。移植後 1 年以内の PTLD では、80%以上が奏効するのに対して、1 年以上の例では奏効例はきわめて少ない 参考文献(61)。免疫抑制剤減量の奏効不良を予測する因子は、他にも組織型 (免疫芽球リンパ腫、T 細胞リンパ腫)、正常の 2.5 倍以上の LDH 上昇、臓器傷害、多臓器病変を持つ例、EBV 陰性例などが挙げられる。免疫抑制剤の減量に伴い、SOT の場合には拒絶、HSCT の場合には移植片対宿主病の増加が問題となる。移植臓器によっては、免疫抑制剤は減量してでも再開せざるをえないことが多い。

B 細胞性の PTLD に対して、CD20 抗体 rituximab の有効性が報告されている。SOT 後 PTLD の免疫抑制剤減量無効例に対して標準的な rituximab 投与により、約半数に長期間の奏効が得られ、重大な毒性はみられなかったとされている 参考文献(62, 63)。

EBV 特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を補うことを目的とした細胞療法も行われている。造血幹細胞移植後に生じた PTLD では、ドナーリンパ球輸注 donor lymphocyte transfusion/ infusion (DLT, DLI)が有効である 参考文献(54)。造血器腫瘍の再発に対して用いられる場合よりも少ない量のリンパ球の輸注によって効果が得られる。固形臓器移植後の PTLD の場合には、レシピエントの血液から体外で EBV 特異的 CTL を誘導し、輸注することも試みられている。HSCT 後 PTLD に対しても、ドナー血液から同様の CTL が誘導でき、これを用いると GVHD のリスクが軽減できるとされる。しかし、現段階では限られた施設で研究的治療として行われているのみである 参考文献(63)。

上記のように PTLD がいったん発症した場合には、その死亡率は高い。このため、特に PTLD 高リスク患者を対象に、subclinical な段階で EBV 感染細胞の増殖を検出し、侵襲の小さい介入により PTLD の進展を阻止しようとする試みがなされている。Real time PCR によって末梢血 EBV DNA 定量を行い、これが上昇した時点で免疫抑制剤減量や、rituximab などの先制治療を行うことによって PTLD の発症を予防できる可能性がある 参考文献(25)。

2) 血液・腫瘍科. 特集 造血幹細胞移植 参考文献(64)

神田善伸. 造血幹細胞移植後のウイルス感染症. p.328.

その他のウイルス

<抜粋>

EB ウイルスは造血幹細胞移植の 2~3 ヶ月後に好発する移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder ; PTLD) の原因ウイルスである。T 細胞除去移植、ATG など高度な免疫抑制状態が危険因子となる。発症例には免疫抑制剤の減量・中止、放射線照射、化学療法、リツキシマブなどによる治療が行われるが、血漿中の EB ウイルス量を real-time PCR でモニターしてウイルス量が増加したら リツキシマブを投与するという pre-emptive therapy も試みられている 参考文献(25)。

3) 押尾和夫編. みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版 参考文献(65).

5. 免疫不全関連リンパ増殖性疾患 1) 移植後リンパ腫増殖性疾患、6. 治療、2 リツキシマブ. p517-518.

EB-LPD の治療においては EBV 感染 B 細胞そのものの除去が重要であり、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、現時点における EB-LPD に対する最も一般的でかつ有効な治療であり、広く臨床に用いられている。これまで EB-LPD 発症後の治療として用いられた場合の報告として、造血細胞移植が施行された 85 人中 8 人に EB-LPD が発症した際に、5 例はリツキシマブ単独で、1 例は細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) との併用で治癒したとあり 参考文献(45)、また、臓器移植後では EB-LPD を発症した 43 人中 19 人がリツキシマブで治療に反応したとある 参考文献(8)。

従来、リツキシマブは EB-LPD 発症後に用いられていたが、移植後の EBV コピー数の定量が定期的に行われるようになってからは、EB-LPD 発症前であってもコピー数が増加した時点で先制攻撃的に投与して、発症を未然に防ぐ対応も一般化しつつある 参考文献(66)。しかしながら、臨床症状出現前の投与が出現後の投与に勝るとのデータは現時点で得られていない 参考文献(67)。具体的なリツキシマブの投与方法としては、一般的には 375 mg/m²を毎週 1 回、最大 4 回まで投与されることが多い。しかし多くの場合、1 回の投与で症状の急速な改善が認められる場合が多いので、複数回投与を必要とする場合は少ない。投与後の問題としては、長期にわたって CD20 陽性細胞が消失するため、低γグロブリン血症をきたす可能性があることである。いずれにしても、免疫抑制剤の減量が困難、もしくは減量に反応しない場合に本剤投与の適応となる。

4) 豊島崇徳編. ガイドラインパースペクティブ・造血幹細胞移植 参考文献(68).

13. 移植後リンパ増殖性疾患、1 移植後リンパ増殖性疾患、3 治療、②抗 CD20 モノクローナル抗体：リツキシマブ. p141.

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、B 細胞性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬として開発された薬剤である。PTLD に対する有効性の報告が相次いだことから、リツキシマブ投与は LDI（ドナーリンパ球輸注）に代わって第一選択の治療として位置づけられるようになった。Faye らは、PTLD を発症した 12 例の小児にリツキシマブを 375mg/m² を週 1 回投与（計 1~9 回）し、8 例（66%）が寛解を維持していると報告した^{参考文献(26)}。リツキシマブに反応しなかった 4 例はいずれも腫瘤形成型 PTLD であった。Ocheni らの後方視的解析^{参考文献(69)}によると、治療が行われた 9 例の PTLD は、2 例がリツキシマブ単独投与、7 例がリツキシマブに化学療法、抗ウイルス薬、DLI などが併用されたが、他の合併症の影響もあって生存例は 2 例のみである。一方、リツキシマブの投与を受けた 5 例の EBV 再活性症例は、全例 EBV-DNA 量が検出されなくなった。このような背景から、EBV-DNA 量をモニタリングしながら、早期にリツキシマブを投与する preemptive therapy（早期介入治療）に期待がよせられている。Weinstock らのレビュー^{参考文献(67)}によると、少数例の報告がほとんどであるが、EBV-DNA 量が増加した時点でリツキシマブを投与すれば、90% 以上の症例で EBV-DNA は検出感度以下に減少し、PTLD を阻止できている。

5) 正岡徹編. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC ^{参考文献(70)}.

血液疾患合併感染症（改訂第 2 版）、血液 1、第 4 章、管理・治療、B 細胞を標的とした抗体療法、p213.

抗体療法は DLI などの細胞免疫療法に比べて準備が容易で重篤な副作用も少なく、また、昨今急速に増加しつつある臍帯血移植患者の PTLD に対しても投与可能であることから、現在では PTLD に対する第 1 選択に位置づけられている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 上記、「欧米等 6 か国での標準的使用状況 米国」の記載のとおり。

<日本におけるガイドライン等>

1) EBV 関連 PTLD の治療に関してリツキシマブ投与法の標準化されたものはない。

(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) 本邦における臨床試験成績

本邦において、リツキシマブのリンパ増殖性疾患を対象とした臨床試験が実施されているかどうかは、確認できていない。

また、臨床研究（試験）情報検索（国立保険医療化学院、<http://rectportal.niph.go.jp/index>）において、「リンパ増殖性疾患」をキー

ワードに検索を実施した結果、リツキシマブのリンパ増殖性疾患に対する臨床試験は検索できなかった。

2) 本邦における臨床使用実態

系統的な調査結果は存在しないが、リツキシマブ上市以降複数の投与報告例があり、各医療機関の裁量により、適応外で成人患者を対象としたリツキシマブによる PTLD 治療が実施されていることを確認している。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

PTLD の多くは EBV に関連している。今回の要望は、造血細胞移植後の PTLD を対象としていることから、「造血細胞移植後の EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患」は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

これまでに報告された文献等では、成人患者を対象としてリツキシマブ 375mg/m²を週 1 回、4 回投与する方法が採用されており、これは、現在取得している承認の範囲内であることから、妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

B 細胞性の PTLD に対しては、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との同時または逐次併用療法が有用であるとの報告がある。NCCN ガイドラインにもリツキシマブによる治療法は記載されている。リツキシマブ治療は、HSCT 後の PTLD に対して唯一積極的に適用できる治療法であると考えられることから、臨床的に有用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) HSCT 実施医療機関や対象患者を指定することは可能であるが、HSCT 後に PTLD を発症した患者を選択することは困難である。HSCT 後の PTLD 発生件数は、集計方法により約 30 例/年または 200 例/年程度 (5. 備考<その他>の推定患者数を参照) と推定されることから、臨床試験の実施は困難である。よって、公知申請による対応が望ましいと考える。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数

日本造血細胞移植学会が集計した平成 22 年度全国調査報告書の「表 4 1991 年から 2009 年までに実施された造血幹細胞移植の県別報告件数の年次推移。」から 2005 年から 2009 年 (最近 5 年間) におこなわれた造血細胞移植件数を集計すると 21,077 件であり、自家造血幹細胞移植の 7,481 件を除くと 13,596 件となる^{参考文献(71)}。すなわち、年間約 3,000 件の同種造血細胞移植が実施されていることになる。

骨髄移植後の PTLD の累積発症率は 10 年間に 1%であったという大規模な多施設協同の調査報告があり参考文献(1)、その一方で、同種造血細胞移植での検討では骨髄破壊移植において 3.3%、骨髄非破壊移植において 7.7% の PTLD の発症があったという報告もあることから、PTLD の発症例数は集計の方法にもよるが、年間 30 例程度、または年間 200 例程度と推定される。

このうち、成人の造血細胞移植は、約 8 割であることより参考文献(72)、患者数は多く見積もっても 160 例以下と推定される。

6. 参考文献一覧

1. Curtis RE, Travis LB, Philip A, Rowlings PA, et al. Risk of Lymphoproliferative Disorders After Bone Marrow Transplantation: A Multi-Institutional Study. *Blood* 1999; 94: 2208-2216.
2. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第 3 版. 文光堂 2006. p1594.
3. Non-Hodgkin's Lymphoma version 3.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011.
4. Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 04/19/2011, Supplement Number #5344. Food and Drug Administration.
5. European Medicines Agency. Mabthera, rituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera -EMEA/H/C/000165 -II/0070/G.
6. Health Canada. RITUXAN, product monograph.
7. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information.
8. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-3057.
9. Elstrom RL, Andreadis C, Aquino NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6: 569-576.
10. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1038-1046.

11. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005; 80: 1692-1698.
12. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-116.
13. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005; 5: 2901-2906.
14. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92: 1489-1494.
15. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007; 82: 208-214.
16. Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9(10 Pt 2): 3945S-3952S.
17. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2331-2337.
18. Contractor Name: Pinnacle Business Solutions, Inc. (Article ID number: A45248) ICD-9 Codes that are Covered: 238.77 POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD)
19. Contractor Name: National Government Services, Inc. (Article ID number: A49636) 238.77 POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER (PTLD)
20. Parker A. et al Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705.
21. Trappe R, Oertel S, Choquet S, et al. Sequential Treatment with the Anti-CD20 Antibody Rituximab and CHOP+G-CSF Chemotherapy in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): First Interim Analysis of a Multicenter Phase II Study. *Blood* 2005; 106

- abstract 932.
22. Trappe R, Choquet S, Oertel S, et al. Sequential Treatment with Rituximab and CHOP Chemotherapy in B-Cell PTLD – Will risk stratified sequential treatment become the new standard in therapy? *Transplantation* 2008; 86(2S): 103 abstract 292
 23. Trappe R, Choquet S, Oertel SHK, et al. Sequential Treatment with Rituximab and CHOP Chemotherapy in B-Cell PTLD - Moving Forward to a First Standard of Care: Results From a Prospective International Multicenter Trial. *Blood* 2009; 14: 46 abstract 100.
 24. Horwitz SM, Tsai D, Twist C, et al. Rituximab is Effective Therapy for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) not Responding to Reduction in Immunosuppression: a Prospective Trial In Adults and Children. *Proc of ASCO Ann Meet* 2001; abstract 1134.
 25. van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus–lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-4369.
 26. Faye A, Quartier P, Reguerre Y, et al. Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-118.
 27. Ferry CK, Maillard A, Agbalika F, et al. Treatment of B-lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation. Role and immunological follow-up of Rituximab. *Blood* 2002; 100: abstract 420.
 28. Coppoletta S, Tedone E, Galono B, et al. Rituximab Treatment for Epstein-Barr Virus DNAemia after Alternative-Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 901-907.
 29. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2006; 108: 2874-2880.
 30. Kordelas L, Trensche R, Koldehoff M, et al. Successful treatment of EBV PTLD with CNS lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Onkologie* 2008; 31: 691-693.
 31. McGuirk JP, Seropian S, Howe G, et al. Use of rituximab and irradiated donor-derived lymphocytes to control Epstein-Barr

- virus-associated lymphoproliferation in patients undergoing related haplo-identical stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1253-1258.
32. Hirokawa M, Kawabata Y, Fujishima N, et al. Prolonged reactivation of cytomegalovirus infection following successful rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Int J Hematol* 2007; 86: 291-292.
33. Kunitomi A, Arima N, Ishikawa T. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders presented as interstitial pneumonia; successful recovery with rituximab. *Haematologica* 2007; 92: e49-52.
34. Shoji N, Ohyashiki JH, Suzuki A, et al. Multiple pulmonary nodules caused by B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder after bone marrow transplantation: monitoring Epstein-Barr virus viral load. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 408-412.
35. 田近賢二、玉井勇人、水木太郎他. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma に対する臍帯血移植後早期に皮膚に発症した Epstein-Barr virus 関連 B 細胞リンパ腫 (日本医科大、症例報告) *臨床血液*. 2010; 51: 138-142.
36. Svoboda J, Kotloff R and Donald E. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Tsai European Society for Organ Transplantation* 2006; 19: 259-269.
37. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 775.
38. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076-1088.
39. Nalesnik MA. Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD): current perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 139. 7.
40. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon: IARC Press, 2001: pp264.

41. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 383-394.
42. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 591-597.
43. Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 383-392.
44. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009; 114: 4002-4008.
45. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-770.
46. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103: 3979-3981.
47. Kuehnle I, Huls MH, Liu Z, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-1505.
48. Arai S, Sahaf B, Jones C, et al. 283: Rituximab infusion two months after total lymphoid irradiation-antithymocyte globulin (TLI-ATG) nonmyeloablative transplantation maintains B-cell disease control with minimal GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 103.
49. Sahaf B, Chen G, Boiko J, et al. 391: Rituximab infusion after allogeneic HCT prevents donor B cell reconstitution and alloimmunity one year post transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 142.
50. Savoldo B, Rooney CM, Quiros-Tejeira RE, et al. Cellular immunity to Epstein-Barr virus in liver transplant recipients treated with rituximab for post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Transplant* 2005; 5: 566-572.
51. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. *CANCER, Principles & Practice of Oncology, 8th Edition*. 2008, 2554p.
52. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor

- leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1185-1191.
53. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998; 92: 1549-1555.
54. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. *Williams Hematology*. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p1559.
55. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: abstract 205.
56. Trappe RU, Choquet S, Reinke P, et al. Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLT after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 84: 1708-1712.
57. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008; 86: 215-222.
58. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, p1124-1125.
59. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition, 2011, 1471p.
60. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006. p782, p1594-1595.
61. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 877-886; discussion 886-887.
62. Choquet S, Herbrecht R, Socie G. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-lyphoprolifiration disorders (B-PTLD). Preliminary results of multicenter, open label, phase II trial (M9037 trial). *Blood* 2002; 100: abstract 1811.

63. Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Haematol.* 2002; 118: 728-740.
64. 特集 造血幹細胞移植. 血液・腫瘍科. 2009; 58: 328.
65. 押尾和夫編. みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011; p517-518.
66. Cesaro S, Murrone A, Mengoli C, et al. The real-time polymerase chain reaction-guided modulation of immunosuppression enables the pre-emptive management of Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 224-333.
67. Weinstock DM, Ambrossi GG, Brennan C, et al. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 539-546.
68. 豊島崇徳編. ガイドラインパースペクティブ・造血幹細胞移植 2009; p141.
69. Ocheni S, Kroeger N, Zabelina T, et al. EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 181-186.
70. 正岡徹編. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 血液疾患合併感染症 (改訂第2版). 2008; p213.
71. 日本造血細胞移植学会 平成22年度全国調査報告書「表4 1991年から2009年までに実施された造血幹細胞移植の県別報告件数の年次推移」, 日本造血細胞移植学会ホームページ <http://www.jshct.com/>.
72. 日本造血細胞移植学会 平成22年度全国調査報告書「表5 移植時の性年齢分布」, 日本造血細胞移植学会ホームページ <http://www.jshct.com/>
73. Webber S, Harmon W, Faro A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory PTLN after pediatric solid organ transplantation: multicenter experience from a registry and from a prospective clinical trial. *Blood* 2004; 104: Abstract 746.
74. Morrison VA, Bartlett N, Dunn DL, et al. Rituximab therapy for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD): preliminary outcome results. *Proc of ASCO Ann Meet* 2001; abstract 1177.
75. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 191-196.