

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

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	IV-162
	成分名 (一般名)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	販売名	リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <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。)	中枢神経系原発リンパ腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	メトトレキサート、シタラビン、チオテパとの併用において、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² を併用する悪性腫瘍薬の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 2 回点滴静注する。
	備考	(特記事項等) 別途提出している中枢神経系原発リンパ腫（以下、PCNSL）に対するチオテパの適応拡大の要望で根拠として用いた MATRix レジメンは、リツキシマブを含む多剤併用療法であるが、この併用療法でのリツキシマブの用法・用量は国内で承認されている B 細胞性非ホジキンリンパ腫でのそれと異なるため、新たな用法・用量として要望す

		<p>る。</p> <p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p> <p>小児でも必要性はあるが、チオテパについて小児に対する用量設定の根拠となる薬物動態試験等のエビデンスは存在しないため。</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>		<p>約 <u>290</u> 人</p> <p><推定方法></p> <p>脳腫瘍全体における中枢神経系原発リンパ腫の占める割合は 4.9%との報告がある¹⁾。国立がん研究センターがん情報サービス最新がん統計ホームページによると、2018年度の脳腫瘍患者数は5,936例と報告されていることから²⁾、国内の PCNSL の患者数は年間約 290 人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p><input type="checkbox"/>現在開発中 〔 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 〕</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし 〕</p> <p>(特記事項等)</p>

企業としての開発の意思

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

国内の PCNSL の患者数は年間約 290 人と推定されるが、MATRix レジメンの適用患者が 70 歳未満で合併症を有さない患者や自家造血幹細胞移植の適応となる患者等に限られることが想定され、開発の対象となる患者数はさらに少ないと推定されることから、臨床試験の実施は困難と考える。

また、本邦における PCNSL 治療については、高用量メトトレキサートを含む多剤併用薬剤療法が推奨されており³⁾、これまでに、寛解導入療法として保険適応下で実施可能な R-MPV 療法（本剤+メトトレキサート+プロカルバジン+ビンクリスチン）とシタラビンによる地固め療法によって良好な治療成績と全脳照射の線量軽減が可能であると報告されていることから^{4) 5)}、寛解導入療法については R-MPV 療法が広く使用されるようになっている。MATRix レジメンの有効性及び安全性については海外臨床試験（IELSG32 試験）にて確認されているが、R-MPV 療法等の既存治療に対する当該レジメンの優位性に関するエビデンスは確立していない。

以上の理由により MATRix レジメンの開発は困難と考えるが、当該レジメンについては、上記のとおり IELSG32 試験にて PCNSL に対する治療として一定の有用性が認められていることから、国内での使用実態や当該レジメンにて本剤と併用される他剤の開発動向を踏まえ、今後の対応を検討する。

「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。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

PCNSLは脳内に原発する悪性リンパ腫であり、約95%の症例はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の病理形態を示す。発症年齢の中央値は65歳であり、高齢者で高頻度に発症する傾向にある⁶⁾。初発症状は認知機能の低下や性格の変化、錯乱、局所神経障害、頭痛、頭蓋内圧亢進による吐気や嘔吐などの典型的な症状を伴う亜急性期の発症が一般的である。時には昏睡に至るまで神経学的状態の急速な悪化が見られることもある⁶⁾。保存療法のみによる生存期間中央値は2~3ヵ月⁷⁾、手術のみによる生存期間中央値は1~4ヵ月とされる⁷⁾。高用量メトトレキサート（以下、MTX）を投与した後に全脳の放射線治療を行う方法が治療の主体となっているが、血液脳関門の存在により一般的な抗腫瘍薬剤が病巣に到達しにくいことから、化学療法による抗腫瘍効果は不良である⁸⁾。初期治療により60~70%前後で画像上腫瘍陰影は消失するが、2~3年で広く脳内に浸潤再発し、5年前後で全脳病変の姿で腫瘍死する⁹⁾。

以上より、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」と判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

MATRix レジメンについては、欧州国際節外性リンパ腫研究グループ（International Extranodal Lymphoma study Group, IELSG）が実施したIELSG32試験にて有効性と安全性が検討されている¹⁰⁾。

	<p>IELSG32 試験の induction chemotherapy 部分の第 1 ランダム化部分では、高用量 MTX+高用量シタラビン（以下、Ara-C）、MTX+Ara-C+本剤、MTX+Ara-C+本剤+チオテパ（MATRix レジメン群）の 3 群が比較された。欧州 5 ヶ国の 53 施設より 227 例が登録され、各群でそれぞれ 75 例、74 例、78 例が治療され、主要評価項目である完全奏効率はそれぞれ、23%、30%、49%と MATRix レジメン群で有意に優れていた（$p=0.0007$, $p=0.02$）。</p> <p>当該試験結果に基づき、英国血液学会による PCNSL に対する診療ガイドライン¹¹⁾では、高用量 MTX をベースとした治療に耐えうる患者について、第一選択治療として MATRix レジメンがエビデンスレベル 1A で推奨されている。</p> <p>以上より、「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」と判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<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		
	<p>欧米等 6 か国での承認はなし。</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>			
<p>独国</p>	<p>販売名（企業名）</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		

		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</u> <u>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>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 □豪州</p> <p>【追加事項】 開発要望書の記載に米国ガイドライン1件を追加。</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</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）	
	米国	ガイドライン名	米国国立がん研究所（NCI）-Physician Data Query（PDQ®） ¹²⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	PCNSL（中枢神経系原発リンパ腫）
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<p>The International Extranodal Lymphoma Study Group investigated three different induction combinations in 227 patients with newly-diagnosed HIV-negative primary CNS lymphoma who were randomly assigned to one of three groups:[16]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● High-dose methotrexate + high-dose cytarabine. ● High-dose methotrexate + high-dose cytarabine + rituximab. ● High-dose methotrexate + high-dose cytarabine + rituximab + thiotepa (the MATRix regimen). <p>With a median follow-up of 30 months, the</p>

		four-drug combination had a complete remission rate of 49% (95% confidence interval [CI], 38%–60%) compared with 23% (interquartile range [IQR], 14%–31%) for the two-drug combination (hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.28–0.74) and 30% (IQR, 21%–42%) for the three-drug combination (HR, 0.61; 95% CI, 0.40–0.94).[16][Level of evidence: 1iiDiv]
	ガイドラインの根拠論文	16. Ferreri AJ et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group 32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol 2016; 3(5): e217-e227. ¹⁰⁾
	備考	
英国	ガイドライン名	開発要望書の記載通り。
	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	開発要望書の記載通り。
	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	開発要望書の記載通り。

		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	開発要望書の記載通り。
		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	開発要望書の記載通り。
		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】

2022年7月12日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において”rituximab and (primary central nervous system lymphoma)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献429報を得た。

この中から、開発要望で要望されている用法・用量である MATRix レジメンに関連し、開発要望書に示された文献を除いた2報を以下に示した。

また、MATRix レジメンに関して記載のある総説4報について、「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に示した。

<海外における臨床試験等>

1) Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. (Ferreri AJM, et al. Leukemia 2022; 36(7): 1870-1878.)¹³⁾

開発要望書の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「海外における臨床試験等」で記載されている MATRix レジメンに関する国際共同3群無作為化比較臨床第II相試験（IELSG32試験、要望書別添2）の7年間の長期観察の結果が報告された。

初発 PCNSL 症例 227 例を大量 MTX+大量 Ara-C (A 群、75 例)、MTX+Ara-C+本剤 (R) (B 群、69 例)、MTX+Ara-C+R+チオテパ (C 群、MATRix レジメン、75 例) の 3 群にランダム化し、各寛解導入療法を実施後、増悪を認めず、自己末梢血幹細胞を採取可能であった 122 例 (A 群 36 例、B 群 35 例、C 群 51 例) のうち 113 例が、地固め療法として、全脳照射を行う D 群 (55 例) と自家幹細胞移植を行う E 群 (58 例) に 2 回目のランダム化をされ、各地固め療法を実施した。

7 年間無増悪生存 (以下、PFS) 率、全生存 (以下、OS) 率は、C 群でそれぞれ 52%、56% であり、A 群、B 群と比較して有意に高かった。また、観察期間中央値 88 ヶ月において、A 群と比較して B 群で有意に OS が延長していたことから、寛解導入療法における本剤の上乗せによる有効性が示された。

2) Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed

primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. (Schorb E, et al. Br J Haematol 2020; 189(5): 879-887.)¹⁴⁾

一般臨床環境の中で MATRix レジメンの実行可能性及び有効性を確認するため、国際共同後方視的試験が欧州で実施された。

初発 PCNSL 患者のうち、臨床試験に参加しておらず、MATRix レジメンを 1 サイクル以上受けた症例を対象とした。年齢や全身状態等、患者の背景情報による除外基準は設けなかった。

2010 年 7 月から 2018 年 6 月の間に欧州 3 カ国の 13 施設から初発 PCNSL 患者 427 例が抽出され、このうち 198 例 (46.4%) が IELSG32 試験の登録基準を満たし、そのうち 164 例 (83%) が MATRix レジメンで治療されていた。このうち 54 例は臨床試験に参加していたため除外された。また、427 例のうち 229 例 (53.6%) は IELSG32 試験の登録基準を満たしていなかったが、そのうち 46 例 (20%) は MATRix レジメンでの治療を実施し奏効していた。最終的に 427 例中 156 例 (36.5%) が解析対象に含められ、2019 年 8 月までのデータが収集された。年齢中央値は 62 歳 (範囲: 28-78 歳)、ECOG PS 中央値は 2 (範囲: 0-4) であった。

156 例中 99 例 (62.8%) は計画された MATRix レジメン 4 サイクルを完了した。治療を中止した主な理由は、疾患の増悪 (14 例)、感染症 (15 例)、血液毒性 (2 例) であった。第 1 サイクルを実施した 156 例中 93 例 (59.6%) は MATRix レジメンの薬剤全量を投与し、第 2 サイクルでは 136 例中 69 例 (50.7%)、第 3 サイクルでは 116 例中 62 例 (53.5%)、第 4 サイクルでは 97 例中 49 例 (50.5%) が投与量を減量することなく MATRix レジメンを実施していた (2 例は投与量のデータを取得できなかった)。全サイクルを通して、投与量を減量することなく 4 サイクルの投与を完了した症例は 156 例中 37 例 (23.7%) であった。また、全投与サイクルにおいて IELSG32 試験の登録基準を満たさなかった患者は、登録基準を満たす患者に比べ、投与量を減量する傾向があった。IELSG32 試験の登録基準を満たさない患者のうち、46 例中 5 例 (11%) が 4 サイクルの MATRix レジメンを減量することなく投与を完了した。第 1 サイクルで投与量を減らした主な理由は、ECOG PS の低下、既存の併存疾患、及び年齢であった。その後の化学療法サイクルにおける減量の主な理由は、血液毒性、感染症、及び ECOG PS の低下であった。

第 1 サイクルでは ICU への入院を必要とする命を脅かす重度の感染症が 10 例 (6%) に認められた。10 例中 5 例は IELSG32 試験の登録基準を満たさない 46 例の中の 5 例 (11%) であり、残りの 5 例は IELSG32 試験の登録基準を満たす 110 例の中の 5 例 (5%) であった。第 2 サイクルから第 4 サイクルの間は、ICU への入院は 1 例のみであった。ICU への入院を必要としない重度の合併症 (主に感染症) は、第 1 サイクルに 44/156 例 (28%)、第 2 サイクルに 23/136

例 (17%)、第3サイクルに 19/117 例 (16%)、第4サイクルに 11/97 例 (11%) 認められ、血液学的毒性及び軽度の感染症を含むその他の重度でない副作用は、第1サイクルで 23/156 例 (15%)、第2サイクルで 19/136 例 (14%)、第3サイクルで 16/117 例 (14%)、第4サイクルで 14/97 例 (14%) にそれぞれ認められた。また、MATRix レジメンの治療中に 9 例が毒性により死亡した。内訳は感染症が 6 例、心血管系の疾患が 3 例であった。7 例は第1サイクル中に、2 例は第2サイクル中に死亡した。MATRix レジメン終了から 6 ヶ月後以降に 3 例がリンパ腫の再発以外の理由 (肝不全、敗血症性脳炎、突然死) で死亡したが、MATRix レジメンの治療との関連性は否定された。

有効性の評価は、2005 年の Abrey らの有効性評価ガイドラインに則り実施された¹⁵⁾。156 例中 145 例で脳 MRI が実施され、156 例中 123 例 (79%) で奏効 [完全寛解 (以下、CR) 54 例、部分寛解 69 例] を認め、不変が 6 例 (4%)、増悪が 16 例 (10%) であった。10 例 (6%) は死亡又は MRI 評価前の臨床的増悪により有効性のデータが得られず、非奏効例として解析された。また、MATRix レジメンが奏効した 123 例のうち 83 例 (67.5%) が地固め療法を受けた。観察期間中央値 27.4 ヶ月時点において、156 例中 100 例が生存しており、PFS 期間中央値は 42.1 ヶ月、OS 期間中央値は未到達であった。2 年 PFS 率は 56%、2 年 OS 率は 64.1% であった。IELSG32 試験の登録基準の適合別に比較した場合、登録基準を満たす患者と満たさなかった患者では、PFS (HR 2.03[95%CI: 1.24-3.32]) と OS (HR 2.25[95%CI 1.31-3.85]) で差が認められた。登録基準を満たす患者と満たさなかった患者の 2 年間の PFS 及び OS 率はそれぞれ、63.2% (95%CI 54.5-73.4%) vs. 37.7% (95%CI 25.1-56.6%)、及び 72.2% (95%CI 64.1-81.4%) vs. 42.2% (95%CI 28.8-61.9%) であった。

本後方視的試験の結果、IELSG32 試験の結果を試験とは異なる一般臨床環境で再現することができた。MATRix レジメンでの寛解導入療法は、実臨床においても実行可能性があり、有効な治療であることが示された。

<日本における臨床試験等[※]>

開発要望書の記載通り。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

【追加事項】

1) The Role of Rituximab in the Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma.¹⁶⁾

IELSG32 試験における MATRix レジメン群では、標準治療である MTX ベースの化学療法群と比較して、CR 率、無増悪生存期間、全生存期間が有意に良好であったことが記載されている。また、IELSG20 試験 (IELSG32 試験の前試験) の結果と比較して、IELSG32 試験では MTX+Ara-C 群の CR 率と全生存率

が劣っており、比較対照群としては不十分であったと考察されていることも記されている。IELSG32 試験の結果は、PCNSL の治療において、MTX ベースの化学療法に本剤を追加した場合であっても、CR 率の改善、無増悪生存期間及び全生存期間の改善には結びつかないことを示していると結論付けている。

2) How we treat primary central nervous system lymphoma.¹⁷⁾

70 歳未満で合併症を有さない患者、70 歳以上で自家造血幹細胞移植（以下、ASCT）の適応となる患者に対する治療選択肢として MATRix レジメンが挙げられている。

3) Recent advances in the management of primary central nervous system lymphoma.¹⁸⁾

IELSG32 試験では、MATRix レジメンによる寛解導入療法で全生存期間が良好な結果となったと記載されている。

4) The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma.¹⁹⁾

IELSG32 試験の結果が記載されており、MATRix レジメンは 70 歳未満の PCNSL 患者に対する標準化学免疫療法であるべきとの本研究報告著者の見解が示されている。また、IELSG32 試験では本剤を使用しないチオテパの有効性を検討したアームが設定されていなかったため、MATRix レジメンにおいて本剤を追加する意義を評価することは困難であることを示している。更に、寛解導入療法後のランダム化後に行われた地固め療法が統一されていないことについても着目しており、地固め療法は効果判定後に行われたため主要評価項目には影響しなかったものの、地固め療法の相違が生存率に影響を与えた可能性がある」と記されている。

(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>

開発要望書の記載通り。

<日本における教科書等>

開発要望書の記載通り。

(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>

【追加事項】

1) 米国国立がん研究所 (NCI) の Physician Data Query (PDQ®)¹²⁾

NCI が配信している世界最大で最新の包括的ながん情報データベース PDQ® のガイドラインでは、PCNSL に対する「治療選択肢の概要：化学療法単独療法」

の項に、導入療法または再発疾患の治療のために確立された薬剤として本剤が記載されており、IELSG32 試験の結果が引用されている。

<日本におけるガイドライン等>
開発要望書の記載通り。

(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

開発要望書の記載通り。

(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>

PCNSL は脳内に原発する悪性リンパ腫であり、約 95% の症例はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の病理形態を示すことが報告されている⁶⁾。したがって、本剤既承認である「B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の適用範囲と考えられることから、要望効能・効果である「中枢神経系原発リンパ腫」を新たな効能・効果として追加する必要はないと考える。

<要望用法・用量について>

MATRix レジメンにおいては、本剤 375 mg/m² を各サイクルの day -5 及び day 0 に 2 回点滴静注する。

一方、本剤の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する用法・用量は「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/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、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/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。」である。

MATRix レジメンで使用される本剤の 1 回あたりの投与量は 375 mg/m² であり、既承認の投与量と一致している。一方、投与間隔については、既承認の 1 週間間隔に対して、MATRix レジメンでは 5 日間隔であり、また、「1 サイクルあたり 2 回投与する。」は既承認である「他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。」と異なる。現状において、本邦で本剤を当該投与間隔で使用した報告はなく、臨床使用実態も確認できていない。

なお、本剤を 1 サイクルに 2 回投与する用法・用量として、欧米では、6 ヶ月以上 18 歳未満の小児 NHL [DLBCL/バーキットリンパ腫 (以下、BL) /成熟 B 細胞急性白血病 (以下、B-AL) /バーキット様リンパ腫 (以下、BLL)] 患者に対して lymphomas malins B 化学療法 (以下、LMB 化学療法) との本剤併用

が承認されており、本剤は2サイクルの寛解導入療法〔COPADM（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキシソルビシン、及びMTXによる併用化学療法）1及びCOPADM2〕で、1サイクルあたり2回（Day -2及びDay 1）の投与が認められている。承認の根拠となった臨床試験は、未治療、進行期、CD20陽性のDLBCL/BL/BLL/B-AL患者（生後6ヵ月以上18歳未満）を対象とした、国際多施設共同、非盲検、無作為化（1：1）試験（Inter-B-NHL Ritux 2010（NCT01516580）²⁰⁾）である。患者は、LMB化学療法〔コルチコステロイド、ビンクリスチン、シクロホスファミド、高用量MTX、Ara-C、ドキシソルビシン、エトポシド、3剤（MTX/Ara-C/コルチコステロイド）の髄腔内投与〕単独群、またはLMB化学療法と米国または米国外で既承認の本剤との併用群に無作為に割り付けられた。本剤は用量375 mg/m²を6回〔2サイクルの導入療法で各2回（Day -2及びDay 1）、2サイクルの地固め療法で各1回〕、静脈内へ投与した。COPADM1及びCOPADM2における化学療法単独群、化学療法と本剤併用群でのそれぞれの安全性について、Group B〔LDH高値のStage III及びIV（CNS浸潤無）のリンパ腫〕、Group C1〔B-AL（CNS浸潤無）及びStage IVのB-AL（CNS浸潤有及び浸潤無）〕群、Group C3〔B-AL（CFS浸潤有、Stage IV CFS浸潤有）〕群別に多く発現した有害事象は表1のとおりであった。

表1 COPADMと本剤（Day -2, Day 1）併用時の安全性概要

	Group B (n= 164)		Group C1 (n= 130)		Group C3 (n=34)	
	Chemo (n= 83)	R-Chemo (n= 81)	Chemo (n= 65)	R-Chemo (n= 65)	Chemo (n= 16)	R-Chemo (n= 18)
COPADM1						
口内炎	42 (56.8%)	41 (52.6%)	46 (71.9%)	45 (68.2%)	9 (60.0%)	14 (77.8%)
腸炎	8 (10.8%)	11 (14.1%)	10 (15.6%)	9 (13.6%)	0 (0%)	4 (22.2%)
発熱性好中球 減少症	54 (73.0%)	58 (74.4%)	59 (92.2%)	57 (86.4%)	12 (80.0%)	15 (83.3%)
感染症	13 (17.6%)	14 (17.9%)	15 (23.4%)	17 (25.8%)	4 (26.7%)	3 (16.7%)
Grade 4以上の事象を認め た症例の割合	12 (16.2%)	10 (12.8%)	6 (9.4%)	16 (24.2%)	0 (0%)	3 (16.7%)
COPADM2						
口内炎	25 (36.2%)	25 (32.9%)	32 (51.6%)	39 (60.0%)	8 (53.3%)	16 (88.9%)
腸炎	1 (1.4%)	9 (11.8%)	5 (8.1%)	9 (13.8%)	0 (0%)	4 (22.2%)
発熱性好中球 減少症	42 (60.9%)	45 (59.2%)	46 (74.2%)	49 (75.4%)	11 (73.3%)	14 (77.8%)
感染症	8 (11.6%)	6 (7.9%)	13 (21.0%)	27 (41.5%)	5 (33.3%)	8 (44.4%)
Grade 4以上の事象を認め た症例の割合	4 (5.8%)	3 (3.9%)	4 (6.5%)	8 (12.3%)	2 (13.3%)	5 (27.8%)

小児リンパ腫に対する寛解導入療法としての化学療法に本剤を上乗せした場合の安全性プロファイルは、化学療法単独と比較して、腸炎や発熱性好中球減少症のリスクが増加したが、成人の NHL における既知の安全性プロファイルと種類、性質、重度において概ね一致していた。

以上より、MATRix レジメンにおける本剤の 1 回あたりの投与量は既承認と同一であり、1 サイクルあたりの投与間隔に関する情報やデータは確認できていないが、本剤の既承認の投与間隔に近似するものであり、また、海外では小児患者に対してより短い投与間隔での投与が行われる状況にあること、さらに MATRix レジメンを用いた臨床試験¹⁰⁾において有効性及び忍容性が確認されていることから、MATRix レジメンにおける本剤の用法・用量は妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

PCNSL は予後不良の疾患であり、HD (high dose)-MTX 単独 + 全脳照射 (whole brain irradiation, WBRT) が長らく標準的治療とされていたが、60 歳以上では晩発性神経毒性が必発であること、HD-MTX 単独は CR 率が低く疾患の増悪が高率で生じること並びに治癒が困難であること等の課題がある²⁾。現在は各ガイドラインにおいて HD-MTX 単独ではなく HD-MTX に化学療法剤等を併用する併用化学療法が推奨されている。

PCNSL の治療方針は寛解導入療法と地固め療法に分けられており、寛解導入療法では CR 率の向上が重要とされている²⁾。IELSG32 試験において検討された MATRix レジメンは、初発 PCNSL の 70 歳未満の患者に対する寛解導入として、標準的な併用療法として位置付けられることが示唆されたため¹⁰⁾、欧米のガイドラインに記載されており、英国血液学会のガイドラインでは HD-MTX をベースとした治療に耐えられる患者に対し、MATRix レジメンが第一選択治療法としてエビデンスレベル 1A で推奨されている¹¹⁾。

本邦のガイドラインにおいても IELSG32 試験の結果が記載されており³⁾、初発 PCNSL に対し本剤の併用、さらにはチオテパの併用は有力な治療法と考えられることが示されていることから、PCNSL 治療における MATRix レジメンは欧米と同様の臨床的位置付けとなることが想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内の PCNSL の患者数は年間約 290 人と推定されるが、MATRix レジメンの適用患者が 70 歳未満で合併症を有さない患者や ASCT の適応となる患者等に限定されることが想定され、開発の対象となる患者数はさらに少ないと想定されることから、臨床試験の実施は困難であると考えられる。

国内における PCNSL に対する寛解導入療法としては、保険適応下で実施可

能な R-MPV 療法が広く用いられている状況であり、MATRix レジメンの臨床使用実態情報が不足していると考えられる。したがって、MATRix レジメンに関する使用実態を調査し、国内で使用されている用法・用量を確認するとともに、国内で使用されている用法・用量での有効性及び安全性に関する情報収集が必要と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017; 57(Suppl 1): 9-102.
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス最新がん統計ホームページ.available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/23_brain.html#anchor1 [Cited 2022 July 21]
- 3) 日本脳腫瘍学会編集「脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版中枢神経系原発悪性リンパ腫」CQ5: PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用療法が推奨されるか? pp.128-132. (開発要望別添 16)
- 4) Sasaki N, et al. Consecutive single-institution case series of primary central nervous system lymphoma treated by R-MPV or high-dose methotrexate monotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(9): 999-1008.
- 5) Morris PG, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3971-3979.
- 6) Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, et al. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3606970.
- 7) 有田憲生. 中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療. *脳神経外科ジャーナル* 2004; 13(6): 441-447.
- 8) 山崎文之. 中枢神経系原発リンパ腫アップデート. *脳神経外科ジャーナル* 2022; 31(1): 20-30.
- 9) 松谷雅生. 脳腫瘍治療学 - 腫瘍自然史と治療成績の分析から. 京都, 金芳堂, 2016, pp.514-539.
- 10) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepe, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016; 3(5): e217-e227. (開発要望別添 2)

- 11) Fox CP, Phillips EH, Smith J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2019; 184(3): 348-363. (開発要望別添 9)
- 12) Primary CNS Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - NCI. Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/primary-cns-lymphoma-treatment-pdq> [Cited 2022 July 1]
- 13) Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia* 2022; 36(7): 1870-1878.
- 14) Schorb E, Fox CP, Kasenda B, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol* 2020; 189(5): 879-887.
- 15) Abrey LE, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5034-5043.
- 16) Van Dijck R, Doorduijn JK, Bromberg JEC. The Role of Rituximab in the Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancers* 2021; 13(8): 1920.
- 17) Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, et al. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open* 2021; 6(4): 100213.
- 18) Choi YS. Recent advances in the management of primary central nervous system lymphoma. *Blood Res* 2020; 55(S1): S58-S62.
- 19) Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK. The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(8): 78.
- 20) Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med* 2020; 382(23): 2207-2219.
- 21) 近藤英生. 中枢神経系原発リンパ腫治療の進展. *臨床血液* 2020; 61(5): 510-519.