

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
リツキシマブ（遺伝子組換え）
小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 100 mg、同点滴静注 500 mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）
	用法・用量	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	本要望内容は、要望書提出（2013 年）時点におけるリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の承認内容を踏まえて作成されたが、その後、本薬と多剤併用化学療法である Lymphome Malin de Burkitt レジメンとの併用投与が海外で承認されたことを踏まえ、当該併用投与に限定して開発要請が発出された。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 56 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 5 年 8 月 30 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について以下のとおり説明している。

- 有効性について、海外第Ⅲ相試験（別紙の企業見解、p49～50）、特定臨床研究（別紙の企業見解、p58～61）、海外の診療ガイドライン等から、小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）に対して本薬の有効性は期待できる。
- 安全性について、特定臨床研究（別紙の企業見解、p58～61）において、小児の CD20

陽性の B-NHL に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ・ 以上より、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の有用性は医学薬学上公知である。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

4. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

（既承認の内容から変更なし）

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（３．「公知申請の妥当性について」の項参照）こと、本薬は CD20 陽性の B-NHL に係る効能・効果で既に承認されていることから、効能・効果を変更する必要はないと判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

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。

（既承認の内容から取消線部削除）

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈効能共通〉

7.1～7.3 （略）

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 成人に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 小児に用いる場合には、本剤の投与間隔、投与時期、併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.89 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

(既承認の内容から取消線部削除、下線部追加)

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 本報告書に記載した情報に基づき、小児の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- 要望用法・用量は、本薬の既承認の B-NHL に対する成人の用法・用量と 1 回量及び投与間隔、投与回数は同一であること
- 本薬は CD20 陽性の B-NHL に係る効能・効果で既に承認されており効能・効果を変更する必要はないと考えること、既承認の CD20 陽性の B-NHL に対する用法・用量において他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が含まれていることから、小児の CD20 陽性の B-NHL に係る用法・用量を別途設定する必要はないと考えること
- 小児の B-NHL 患者に対して本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与され、本薬の投与間隔、投与時期、併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすべきと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意として設定することが適切であること

5. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

なし

7. 参考文献一覧

なし

(添付資料)

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第56回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和5年8月30日）資料3-2（抄）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る企業見解
リツキシマブ（遺伝子組換え）
小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）
	用法・用量	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² 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。 変更前 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² 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。 （下線部を削除）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	本要望内容は、要望書提出（2013 年）時点におけるリツキシマブ（遺伝子組換え）の承認内容を踏まえて作成されたが、その後、本剤と Lymphome Malin de Burkitt（以下、LMB）レジメンとの併用投与が海外で承認されたことを踏まえ、当該併用投与に限定して開発要請が発出された。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

B 細胞性非ホジキンリンパ腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧州及び米国では、18歳未満の高リスク成熟B細胞性非ホジキンリンパ腫(以下、「B-NHL」)患者等を対象に、多剤併用化学療法(以下、「LMB レジメン」)*に対する本剤の上乗せ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験(N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219)¹⁾に基づき、小児 B-NHL に対する本剤と LMB レジメンとの併用投与が承認されている。また、欧米等の診療ガイドラインにおいて、当該試験成績が引用されている。以上より、要望内容のうち本剤と LMB レジメンとの併用投与は、欧米等において標準的治療の一つとして位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、本剤と LMB レジメンとの併用投与について、「ウ」に該当すると考える。

* 若年の未治療 B-NHL 患者を対象とした海外臨床試験(FAB/LMB96 試験、Blood 2007; 109(7): 2773-2780²⁾、Blood 2007; 109(7): 2736-2743³⁾)に基づく化学療法レジメン

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国⁴⁾

効能・効果	1 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する単剤療法 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキシマブ製剤併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法 ・非進行性(含 安定状態)の低悪性度、CD20 陽性、B-NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用(CVP)化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性大細胞型、CD20 陽性、B-NHL に対するシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用(CHOP)化学療法又はアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法との併用療法 リツキサンは以下の6ヵ月齢以上の小児患者の治療に使用される。 ・未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)、バーキットリンパ腫 (BL)、バーキット様リンパ腫
--------------	---

	<u>(BLL) 又は成熟 B 細胞性急性白血病 (B-AL) に対する化学療法との併用療法</u> 1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。 1.3 関節リウマチ (RA) リツキサンは、1 剤以上の TNF 阻害剤の効果が不十分な中等症～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。 1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ヴェゲナ肉芽腫症) および顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人及び 2 歳以上の小児の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ヴェゲナ肉芽腫症) 患者及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者の治療に使用される。 1.5 尋常性天疱瘡 (PV) リツキサンは、中等症～重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。 注) 要望内容に係る部分は下線
用法・用量	2 投与量と投与法 2.1 重要な投与の情報 投薬は静脈内投与のみとすること [投与量と投与法 (2.8) 参照]。 静脈内への push や bolus での投与はしないこと。 リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現して死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみに よって投与されること [警告及び事前注意 (5.1) 参照]。 各投与時にはプレメディケーションを実施すること [投与量と投与 法 (2.8) 参照]。 初回投与前：リツキサンの投与前に、全ての患者に対して HBs 抗原 及び抗 HBc 抗体検査により HBV 感染のスクリーニングを実施する こと [警告及び事前注意 (5.3) 参照]。初回投与の前に、血小板を 含む全血球測定値 (CBC) を得ること。 リツキサン治療中：リンパ系腫瘍患者に対しては、リツキサン単剤 治療中は、各リツキサンコースの投与前に白血球分画及び血小板を 含む全血球測定値 (CBC) を得ること。リツキサンと化学療法の併

	用療法中は、血球減少症を発症した患者に対しては、1 週間～1 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること [有害事象 (6.1) 参照]。RA、GPA、又は MPA 患者に対しては、リツキサン治療期間中は2～4 ヶ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること。最終投与後も、血球減少症が回復するまでは観察を継続すること。 ・初回投与： 標準投与：50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 <u>成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与：</u> <u>0.5 mg/kg/時（最大 50 mg/時）で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。</u> ・2 回目以降の投与： 標準投与：100 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 未治療の成人ろ胞性 NHL 及び DLBCL に対する投与： 第 1 サイクルに Grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。 投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分間投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分間投与を行うことができる。 臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5,000/mm³以上の患者には、90 分間投与は行わないこと [臨床試験 (14.4) 参照]。 <u>成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与：</u> <u>1 mg/kg/時（最大 50 mg/時）で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。</u> ・ Infusion-related reaction が発現した場合は、投与を中止するか注入速度を緩める [枠囲警告、警告及び事前注意 (5.1) 参照]。症状が
--	--

改善したら、投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量

推奨投与量は 375 mg/m^2 で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する投与
1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。
- ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する再投与
1 週間に 1 回で、4 回投与する。
- ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B-NHL に対する投与
化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキシマブ製剤併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。
- ・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B-NHL に対する投与
CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヶ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。
- ・びまん性大細胞型 B-NHL に対する投与
化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。
- ・6 ヶ月齢以上の未治療成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与
リツキサンは全身性の Lymphome Malin B（LMB）化学療法と併用して投与される。合計 6 回のリツキサン投与が行われ、寛解導入療法コースの COPDAM1 及び COPDAM2 の期間にそれぞれ各 2 回投与され、CYM/CYVE の 2 回の地固めコースのそれぞれに各 1 回投与される（詳細は表 1 参照）。

表 1：成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対するリツキサン投与量

サイクル	治療日	投与詳細
前治療（COP）	リツキサン未投与	—
寛解導入療法コース 1 及び 2 （COPDAM1 及び COPDAM2）	Day -2 1 回目及び 3 回目のリツキサン投与	初回寛解導入療法コース期間中、リツキサン投与前にブレドニゾンを化学療法の一部として投与する。
	Day 1 2 回目及び 4 回目のリツキサン投与	初回のリツキサン投与から 48 時間後にリツキサンを投与する。

地固めコース 1 及び 2 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目及び 6 回目のリツ キサン投与	二
COP = Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone, Adriamycin (doxorubicin), Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量

推奨投与量は、FC 化学療法開始前日に 375 mg/m² を投与し、その後の 2～6 サイクル(28 日毎)では各サイクルの 1 日目に 500 mg/m² を投与する。

2.4 NHL に対する Zevalin[®]療法の前投与で使用する場合の推奨投与量

- Zevalin 療法の前投与で使用する場合は、Zevalin の添付文書に沿って、250 mg/m² を投与する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。

2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量

- 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。
- Infusion -related reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。
- 再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。
- リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。

2.6 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）に使用する場合の推奨投与量

成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法

- 活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m² を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。
- メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを各施設のクリニカルパスに従って投与する。
この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の寛解導入終了後も継続する。

寛解導入療法で疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA の継続治療

- 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500mg を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与

	する。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法 ・ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 ・ リツキサン初回投与の前に、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg（静注）（但し 1 g/day を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。 ・以降のメチルプレドニゾロン（静注）及びステロイド薬（経口）の投与は、各施設のクリニカルパスに従って実施する。 寛解導入療法で疾病コントロール達成後の小児 GPA/MPA の継続治療 ・ 250 mg/m²を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m²を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 2.7 尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量 ・ グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。 ・ 維持療法 12 ヶ月後及びその後 6 ヶ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mg を静脈内に投与する。 ・ 再発時の投与 再発時に 1,000mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。
--	---

	二回目以降の治療は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。 2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療 各サイクルのリツキサン投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間投与によりリツキサンを投与する成人患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること [臨床試験 (14.4) 参照]。 <u>小児の成熟 B-NHL/B-AL に対して、各リツキサン投与の 30～60 分前にアセトアミノフェンと H1 抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン又は同等品) によるプレメディケーションを行うこと。</u> RA、GPA、MPA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100mg (静注) 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与の 30 分前に静注することが推奨される。 CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヶ月後まで、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと [警告及び事前注意 (5.6) 参照]。 GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月以上のニューモシスチス肺炎 (PCP) に対する予防措置が推奨される。 リツキサン治療中及び治療後の PV 患者に対しては、PCP に対する予防措置を考慮する。 注) 要望内容に係る部分は下線
承認年月 (または米国における開発の有無)	1997 年 11 月 26 日 (初回承認、ろ胞性 NHL) <u>2021 年 12 月 2 日 (小児 B-NHL に対する LMB レジメンとの併用)</u> 注) 要望内容に係る部分は下線
備考	
2) 英国 ⁹⁾	
効能・効果	4.1 適応症 マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。 非ホジキンリンパ腫 (NHL) 化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。 マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以

	上の再発を認めた臨床病期Ⅲ～Ⅳのろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 CHOP療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫成人患者に対する治療。 <u>マブセラと化学療法の併用療法として、未治療の進行性のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）／バーキット白血病（成熟B細胞性急性白血病）（BAL）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6ヵ月齢以上18歳未満）の患者に対する治療。</u> 慢性リンパ性白血病（CLL） マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性のCLL患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。 詳細情報は、5.1を参照。 関節リウマチ マブセラとメトトレキサートの併用で、1剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が効果不十分又は忍容性がない重症活動性の成人関節リウマチに対する治療。 マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎 マブセラとグルココルチコイドを併用した、重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。 マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性のGPA（ヴェゲナ肉芽腫症）及びMPAの小児患者（2歳以上18歳未満）に対する寛解導入療法。 尋常性天疱瘡 マブセラは、中等症及び重症の尋常性天疱瘡患者（PV）の治療に使
--	---

	用される。 注) 要望内容に係る部分は下線
用法・用量	4.2 投与量及び投与方法 マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。 プレメディケーション及び予防的治療 全ての適応症 解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（パラセタモール及びジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを、各マブセラの投与前に必ず行うこと。 <i>NHL</i> 及び <i>CLL</i> 成人の <i>NHL</i> 及び <i>CLL</i> 患者において、マブセラとの併用化学療法にグルココルチコイドが含まれない場合は、グルココルチコイドのプレメディケーションを考慮する。 <u>小児の <i>NHL</i> 患者に対して、マブセラ投与の 30～60 分前に前投薬としてパラセタモール及び H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）の投薬を行うこと。更に、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。</u> <i>CLL</i> 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える <i>CLL</i> 患者の場合は、急性の <i>infusion reactions</i> 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。 関節リウマチ、<i>GPA</i> 及び <i>MPA</i>、尋常性天疱瘡 関節リウマチ患者、寛解導入療法中の <i>GPA</i> 又は <i>MPA</i>、又は尋常性天疱瘡患者において、<i>infusion-related reaction</i> の発現割合と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションをマブセラ投与 30 分前に完了すること。 成人の <i>GPA</i> 患者又は <i>MPA</i> 患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び 4 週間の寛解導入療法後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day を投与すること（80 mg/day を超えない

	こと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。 成人及び小児の GPA/MPA 患者又は成人の PV 患者において、マブセラ治療中及び治療後に、地域の臨床診療ガイドラインに沿った適切なニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の予防が推奨される。 小児の GPA/MPA 患者において、重症血管炎症状の治療のため、初回のマブセラ静脈内投与前にメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day（1 g/day を超えない）を 3 日間、静脈内投与すること。初回のマブセラ静脈内投与前に投与するメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/day は、更に 3 日間まで追加可能である。 メチルプレドニゾロンの静脈内投与完遂後、小児患者は 1 mg/kg/day（60 mg/day を超えない）の経口プレドニゾロンを内服し、可能な限り臨床的必要性に応じて速やかに漸減する（5.1 参照）。 投与量 処方に従い、患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか、医薬品のラベルを確認することが重要である。 治療中の投与量調整 マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。 ろ胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法 化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。 マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。 維持療法 ・ 未治療ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を 2 ヶ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヶ月後に開始）、疾患
--	--

	の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計12回投与）。 ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から3ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計8回投与）。 単剤投与 ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫 化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期III～IVのろ胞性リンパ腫成人患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法で、推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。 再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。（5.1 参照） 成人のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マブセラはCHOP療法と併用する。マブセラの推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）で化学療法による各治療サイクルのday1において、CHOP療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした治療において、CHOP療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。 慢性リンパ性白血病（CLL） 未治療、及び再発／難治性CLL患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルではday0に375 mg/m²（体表面積）、第2サイクル以降はday1に500 mg/m²（体表面積）を投与し、合計6サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。 関節リウマチ マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。
--	--

	マブセラ治療コースは、1000mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回あたり 1000mg の静脈内投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。 2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。 これまで得られているデータから、マブセラによる臨床効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に現れることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。 成人の寛解導入療法 成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。 成人の維持療法 マブセラによる寛解導入後、成人の GPA 及び MPA 患者には最後のマブセラ投与から 16 週間以上後に維持療法を開始すべきである。 他の標準的な免疫抑制剤による寛解導入療法後、マブセラによる維持療法は寛解後 4 週間以内に開始する。 マブセラは 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500mg を 6 ヶ月毎に静脈内投与すべきである。寛解に至った（臨床症状や徴候がない）患者も、少なくとも 24 ヶ月間マブセラを投与されるべきである。再発リスクの高い患者に対しては、医師は最高 5 年間まで、マブセラ維持療法の延長を考慮する。 尋常性天疱瘡 マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。
--	--

す。

尋常性天疱瘡患者に対するマブセラの推奨投与量は1回当たり1000mgの静脈内投与であり、グルココルチコイドの漸減コースと組み合わせ、2週間間隔で2回静脈内投与を行う。

維持療法

12、18ヵ月に500mgの維持投与を行い、その後は臨床評価に基づき、必要に応じて6ヵ月毎に投与する。

再発の治療

再発時は、1000mgを静脈内投与する。医師は、臨床評価に基づき、グルココルチコイドの投与量の維持又は増量も考慮する。その後の投与は、前回の投与から16週間以上の間隔を空ける。

特別な患者集団への投与

小児

非ホジキンリンパ腫

6ヵ月齢以上18歳未満の小児の未治療進行性CD20陽性DLBCL/BL/BAL/BLL患者において、マブセラは全身性のLymphoma Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与すること（表1、2参照）。マブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2 （体表面積）で、投与方法は静脈内投与とする。体表面積以外の方法で用量を調整しないこと。

未治療進行性CD20陽性DLBCL/BL/BAL/BLL以外の疾患における、6ヵ月齢以上18歳未満の小児患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。なお、3歳以下の患者に関するデータは限られている。詳細については5.1の項を参照。誕生から6ヵ月齢未満の小児のCD20陽性DLBCL患者に対しては使用しないこと（5.1参照）。

表1 NHL小児患者に対するマブセラ投与量

サイクル	治療日	投与詳細
前治療（COP）	マブセラ未投与	—
寛解導入療法コース1 （COPDAM1）	Day -2 （COP pre-phaseの6日目 に相当）	初回寛解導入療法コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。
	初回マブセラ投与	
	Day 1	初回のマブセラ投与から48時間

		2 回目のマブセラ投与	後にマブセラを投与する。
寛解導入療法コース 2 (COPDAM2)	Day -2	3 回目のマブセラ投与	2 回目の寛解導入療法コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
	Day 1	4 回目のマブセラ投与	3 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。
地固めコース 1 (CYM/CYVE)	Day 1	5 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
地固めコース 2 (CYM/CYVE)	Day 1	6 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
維持療法コース 1 (M1)	地固めコース 2 (CYVE) の Day 25～28 マブセラ未投与		地固めコース 2 (CYVE) 以降に、末梢血中で、ANC>1.0×10 ⁹ /L 及び血小板>100×10 ⁹ /L に回復した時に開始。
維持療法コース 2 (M2)	維持期 1 (M1) の Day 28 マブセラ未投与		＝
ANC = Absolute Neutrophil Count; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)			

表 2 NHL 小児患者に対する治療計画：化学療法とマブセラの併用

治療計画	患者のステージ	投与詳細
グループ B	ステージ III で高 LDH 値 (>N×2)	前治療後に 4 コース：HDMTX 3 g/m ² と寛解導入療法 (COPDAM) 2 コースと地固め療法 (CYM) 2 コース
	ステージ IV で CNS 陰性	
グループ C	グループ C1： BAL で CNS 陰性 ステージ IV 及び BAL で CNS 陽性、CSF 陰性	前治療後に 6 コース：HDMTX 8 g/m ² と寛解導入療法 (COPDAM) 2 コースと地固め療法 (CYVE) 2 コースと維持療法 (M1 と M2) 2 コース
	グループ C3： BAL で CSF 陽性 ステージ IV で CSF 陽性	
連続的な治療のコースは血球数が回復し、患者が治療可能な状態であればすぐに実施すること。ただし、28 日間間隔の維持コースは除く。		
BAL = Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF = Cerebrospinal Fluid; CNS = Central Nervous System; HDMTX = High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase		

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

寛解導入

小児の重症活動性の GPA 又は MPA の患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/m²BSA を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重症活動性の GPA 又は MPA 以外の適応症において、小児（2 歳以

	上 18 歳未満) 患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。 2 歳未満の小児の重症活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、一般的なワクチン（麻疹、おたふく風邪、風疹、ポリオの予防に有効なワクチン）に対する免疫反応が不十分となる可能性があるため、マブセラは使用しない（5.1 参照）。 <i>高齢患者</i> 65 歳以上の患者で投与量の調節は必要とされない。 <i>投与方法</i> <i>全ての適応症</i> 点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射する。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。 投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。 軽症及び中等症の infusion-related reaction（IRR）（4.8 項）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。 <i>成人 NHL、CLL、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、成人及び小児の GPA 及び MPA</i> <i>初回投与</i> 投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。 <i>2 回目以降の投与</i>
--	--

	2回目以降のマブセラの投与は100 mg/時で開始し、30分毎に100 mg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げることができる。 <u>小児患者—非ホジキンリンパ腫</u> <u>初回投与</u> <u>推奨される最初の注入速度は0.5 mg/kg/時（最大で50 mg/時）；過敏反応又は infusion-related reaction の発現がない場合には、30分毎に0.5 mg/kg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を増加させる。</u> <u>2回目以降の投与</u> <u>マブセラの2回目以降の投与時の最初の注入速度は1 mg/kg/時（最大で50 mg/時）；30分毎に1 mg/kg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を増加できる。</u> <u>関節リウマチ</u> 初回投与後に使用できる急速投与スケジュール 初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ1000mgを投与し、重篤な infusion-related reaction を発現しなかった患者では、2回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量250mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で30分間投与した後、600 mg/時で90分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やマブセラによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、急速投与は行わない。 注）要望内容に係る部分は<u>下線</u>
承認年月（または英国における開発の有無）	1998年6月2日（初回承認、ろ胞性 NHL） <u>2020年3月3日（小児 B-NHL に対する LMB レジメンとの併用）</u> 注）要望内容に係る部分は<u>下線</u>
備考	
3）独国 ⁵⁾	
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。
承認年月（または独国における開発の有無）	1998年6月2日（初回承認、ろ胞性 NHL） <u>2020年3月3日（小児 B-NHL に対する LMB レジメンとの併用）</u> 注）要望内容に係る部分は<u>下線</u>

備考	
4) 仏国 ⁵⁾	
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。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1998年6月2日（初回承認、ろ胞性NHL） 2020年3月3日（小児B-NHLに対するLMBレジメンとの併用） 注）要望内容に係る部分は下線
備考	
5) 加国 ⁶⁾	
効能・効果	1. 適応症 非ホジキンリンパ腫（NHL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・再発／難治性の低悪性度又はろ胞性CD20陽性B-NHLの治療。 ・CD20陽性びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫（DLBCL）に対する、CHOP療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療の臨床病期III／IVのろ胞性CD20陽性B-NHLに対する、CVP療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が認められたろ胞性NHL患者に対する維持療法。 ・未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性NHL患者に対するCHOP療法とリツキシマブとの併用、又はCVPとリツキシマブとの併用による寛解導入療法奏効例へのリツキシマブ単剤による維持療法。 慢性リンパ性白血病（CLL） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・未治療又は既治療のBinet分類B又はCのB細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）に対するフルダラビン、シクロホスファミドとの併用療法。 リツキサンは、CLLに対する無増悪生存期間の改善に基づき使用される。既治療のCLL患者において全生存期間の改善は認められていない。過去にR-FC療法（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の効果は検討されていない（詳細は、14 CLINICAL TRIALSを参照）。

	関節リウマチ（RA） リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： ・1種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療で効果不十分又は不耐容となった、中等症から重症の活動性の成人関節リウマチ患者において、徴候や症状を軽減する。 リツキサンとメトトレキサートとの併用により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延が示されている。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） リツキサン（注射用リツキシマブ）とグルココルチコイド併用の適応は以下のとおり： ・重症で疾患活動性の高い多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入療法。 最新の血管炎に関する診療ガイドラインを参照すること。 1.1 小児 小児（18歳未満）：小児患者に対するリツキサンの安全性及び有効性は確立していない。そのため、Health Canadaは小児患者に対する適応を承認していない。 1.2 高齢者 高齢者（65歳以上）：CLLを対象とした臨床試験の探索的サブグループ解析において、高齢者で本剤の有効性及び安全性の相違が認められている。詳細は、14 CLINICAL TRIALS及び8 ADVERSE REACTIONSを参照。
用法・用量	4 投与量及び投与方法 4.1 投与に関する注意 リツキサンの投与により、過敏反応や重症のinfusion-related reactionが発現する可能性がある（7 WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療の中止を考慮する。

	臨床的に注意を有する不整脈を発現した患者においては、リツキサン投与中及びその後のリツキサン投与後に心機能モニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者では、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを実施する。 4.2 推奨投与量及び投与量の調整 非ホジキンリンパ腫 通常投与量 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。 初回治療 リツキサン単剤治療の推奨投与量として、375 mg/m^2を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。 CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m^2を8サイクル投与する（21日／サイクル）。リツキサンはCVP療法の各サイクルの第1日目に、CVP療法のコルチコステロイドを静注後に投与する。 寛解維持療法 未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対し、リツキサン単剤による維持療法を実施する場合の推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とする。リツキサンの維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から8週後に開始する。リツキサンは8週間毎に最大12回（2年間）投与する。 再発又は治療抵抗性患者に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、375 mg/m^2を疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間、3ヵ月毎に投与する。
--	--

	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 リツキサンはCHOP療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は375 mg/m²とし、CHOP 療法の day 1 に投与する。CHOP 療法のグルココルチコイドを静注後にリツキサンを投与し、リツキサン投与後に CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。 慢性リンパ性白血病 プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 未治療又は既治療の CLL 患者に対し化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m²を day 1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²を day 1 に投与し、合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法の薬剤を投与する。 CLL 患者での腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9 / L$ を超える CLL 患者では、急性の infusion reaction、及び／又はサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を軽減させるため、リツキ
--	---

	サンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。 ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27%の患者では 2 回以上投与された。 治療中の投与量調整 リツキサン投与量の減量は推奨しないが、CLL に対する ML17102 試験の 47%の患者で、投与延期及び/又は減速の必要性を認め、17%の患者では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤に対する標準的な減量法が適応可能である。リツキサン維持療法において、標準的方法で投与した際に重大な臨床的毒性が発現した場合には投与を延期する。 Zevalin[®]（イブリツモマブ チウキセタン）療法に使用する場合 Zevalin 治療において、リツキサンを 2 回投与する。リツキサン 250 mg/m²を投与した 7～9 日後までに 2 回目投与を行う。2 回目の投与量も 250 mg/m²とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。 関節リウマチ（RA） プレメディケーション リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。 Infusion-related reactions の発現割合と重症度を軽減するため、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサンの各投与時の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照）。 通常投与量 リツキサン治療では、1000mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000mg を投与する。
--	---

	RA 患者に対する再治療 再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の評価を行い、疾患活動性が残存する場合又は疾患活動性が再度 DAS28-ESR の 2.6 を超えた場合に考慮する（寛解導入）。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） GPA/MPA に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）とし、週 1 回、4 週間投与する。 重症の血管炎症状を有する患者では、メチルプレドニゾン 1000 mg/day を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し、80 mg/day を超えることなく臨床経過に応じて漸減する）の併用を推奨する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。 リツキサン再治療時の安全性及び有効性については確立していない（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 及び 14 CLINICAL TRIALS 参照）。 4.3 調整 非経口薬剤： 投与準備： 適切な無菌操作を用いること。無菌の注射針及びシリンジを用いる。リツキサンは防腐剤や静菌剤を含有していない。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が $1 \sim 4 \text{ mg/mL}$ となるよう 0.9% 生理食塩液（米国薬局方）又は 5% ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。泡立ちを防ぐため、穏やかにバッグを反転し液を混和すること。バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。バイアル中の薬剤は、投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。使用中の安定性については製品情報の 11 STRAGE, STABILITY AND DISPOSAL を参照。 配合変化 リツキサンは、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンバッグによる配合変
--	--

	化は確認されていない。 4.4 投与方法 リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に適切な医学的処置が行える環境下（3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）において、重症の輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。 リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push やbolusでの投与はしないこと。 慢性リンパ性白血病 静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。プレメディケーションは infusion-related events の軽減に有効である。CLL に対する ML17102 試験において、ほとんどの患者に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。 初回投与 リツキサン希釈溶液は、50 mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。過敏反応又は infusion-related events が発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。 2 回目以降の投与 100 mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 関節リウマチ 各治療コースの初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。
--	--

	各治療コースの 2 回目の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 2 回目以降の投与における 120 分間投与（4 mg/mL で全量を 250mL に調製、関節リウマチのみ） 標準的投与スケジュールによる先行投与で、重篤な輸注関連の有害事象を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、希釈濃度 4 mg/mL で希釈溶液を 250mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時（125mg）で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時（875mg）で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与は、120 分間投与スケジュールで投与することができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキサンによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、120 分間投与は行わない。 RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） 初回投与 投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。 2 回目以降の投与 2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。 GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシスチス・
--	---

	イロベチイ肺炎（PCP）に対する予防処置が推奨される。 RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。 投与できなかった場合の対応 投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略せず、予め規定した治療サイクル数及び投与間隔に基づき、医師の判断で、後日投与する。 過剰投与 ヒトを対象とした臨床試験においてリツキサンの過剰投与を行った経験はない。これまでに 1 回当たり 1000mg を超える投与を検討した臨床試験はない。これまでに試験的に投与された最大投与量は、CLL 患者に対する 5g である。その場合も新たな安全性シグナルは認められていない。リツキサンを過剰投与した患者については速やかに投与を中断し、十分にモニタリングする。モニタリングでは、血液細胞数の定期的な確認の必要性や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症発現リスクの上昇を考慮する。 リツキサンの過剰投与が疑われる場合には地域の毒物管理センターに連絡すること。
承認年月（または加国における開発の有無）	2000 年 3 月 17 日（初回承認、ろ胞性 NHL）
備考	小児 B-NHL に対する承認はない（2025 年 4 月現在）
6）豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1998 年 8 月 21 日にろ胞性 NHL で初回承認を取得したが、2022 年 2 月 25 日で販売が終了している。
備考	

（2） 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1）米国

ガイドライン名	① NCCN の診療ガイドライン NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas Version 1. 2025 - April 3, 2025.⁷⁾ ② 米国国立がん研究所の PDQ® Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - Health Professional Version.⁸⁾							
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① NCCN の診療ガイドライン 小児 BL 及び DLBCL の下記リスク群における寛解導入療法として、COG ANHL1131 レジメン [French -American - British (以下、FAB) /LMB96 レジメンに基づく] と本剤の併用を推奨している (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用)。 (1) Group B 低リスク群 [切除されていないステージ I 期、腹部外病変を有するステージ II 期、又は乳酸脱水素酵素 (以下、LDH) $\leq 2 \times$ 基準値上限 (以下、ULN) のステージ III 期] 【推奨度：カテゴリー2A】 (2) Group B 高リスク群 [LDH$> 2 \times$ ULN を伴うステージ III 期、又は骨髄芽球が 25%未満の中枢神経系病変 (以下、CNS) 以外のステージ IV 期] 【推奨度：カテゴリー1】 (3) Group C [全ての CNS 病変及び／又は骨髄芽球が 25%以上] 【推奨度：カテゴリー1】 また、縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (以下、PMBL) における寛解導入療法として、LMB-modified レジメンと本剤の併用を推奨している。 ② 米国国立がん研究所の PDQ® BL/BAL 及び DLBCL の下記病期層における寛解導入療法として、COG ANHL1131 レジメン (FAB/LMB96 レジメンに基づく) と本剤の併用を推奨している (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用)。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stratum</th><th>Disease Manifestation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td><td>Completely resected stage I and abdominal stage II</td></tr> <tr> <td rowspan="2">B^a</td><td>Multiple extra-abdominal sites</td></tr> <tr> <td>Nonresected stage I and II, III, IV (marrow $< 25\%$ blasts, no CNS disease); epidural masses (stage III Murphy staging) are treated as group B unless there is evidence of dural invasion</td></tr> </tbody> </table>	Stratum	Disease Manifestation	A	Completely resected stage I and abdominal stage II	B ^a	Multiple extra-abdominal sites	Nonresected stage I and II, III, IV (marrow $< 25\%$ blasts, no CNS disease); epidural masses (stage III Murphy staging) are treated as group B unless there is evidence of dural invasion
Stratum	Disease Manifestation							
A	Completely resected stage I and abdominal stage II							
B ^a	Multiple extra-abdominal sites							
	Nonresected stage I and II, III, IV (marrow $< 25\%$ blasts, no CNS disease); epidural masses (stage III Murphy staging) are treated as group B unless there is evidence of dural invasion							

	C	Mature B-cell ALL (>25% blasts in marrow) and/or CNS disease
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① NCCN の診療ガイドライン (1) Group B “PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (BL and DLBCL)”にて、Group B に対する寛解導入療法の推奨レジメンとして”COG ANHL1131 (based on FAB/LMB96) Regimen B”が示されており、以下の記載がある。 ▶ Regimen B/Induction 1 & 2 R-COPADM ◇ Induction I starts on day 8 of the COP pre-phase. Note: If rituximab is included, the first dose is given on day 6 of the pre-phase. - In the event the patient is too ill to proceed to COPADM1, a second COP phase may be administered. - In the event of significant effusions or renal dysfunction on day 1, high-dose methotrexate may be delayed to day 5 or omitted in the context of persistent or large fluid collections. - In the event the patient requires second COP pre-phase, the patient should not repeat day minus 2 (day 6 of COP pre-phase) Rituximab if already received. ◇ Induction II starts 16-21 days after the start of Induction I, as soon as counts are recovering toward absolute neutrophil count (ANC) 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. Delays are to be avoided. Give day minus 2 rituximab as counts start recovering. [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m²/day on day minus 2 (day 6 of COP pre-phase for R-COPADM1 [can be administered prior to response assessment]) and day 1 ▶ Regimen B/Consolidation 1 & 2 R-CYM (rituximab, cytarabine, methotrexate) ◇ Consolidation cycles start 16-21 days after the start of the previous cycle, as soon as counts are recovering toward ANC 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. If not in remission after CYM 1, change to Group C1, CNS-negative starting with R-CYVE 1 (rituximab, cytarabine, etoposide). [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m²/day on day 1	

	(2) Group C “PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (BL and DLBCL)”にて、Group C に対する寛解導入療法の推奨レジメンとして”COG ANHL1131 (based on FAB/LMB96 with omission of M3 and M4 cycles) Regimen C1”及び”COG ANHL1131 Regimen C3”が示されており、以下の記載がある。 Preferred Regimens for Induction Therapy (Group C) ▪ COG ANHL1131 (based on FAB/LMB96 with omission of M3 and M4 cycles) Regimen C1 ▶ Regimen C1/Induction 1 & 2 R-COPADM ◇ Induction I starts on day 8 of the COP pre-phase. Note: The first dose of rituximab is given on day 6 of the pre-phase. - In the event the patient is too ill to proceed to R-COPADM1, a second COP phase may be administered. - In the event of significant effusions or renal dysfunction on day 1, high-dose methotrexate may be delayed to day 5 or omitted in the context of persistent or large fluid collections. ◇ Induction II starts 16-21 days after the start of Induction I, as soon as counts are recovering toward ANC 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. Delays are to be avoided. Give day minus 2 rituximab as counts start recovering. [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m² on day minus 2 (day 6 of COP pre-phase for R-COPADM1 [can be administered prior to response assessment]) and day 1 ▶ Regimen C1/Consolidation 1 & 2 R-CYVE ◇ Consolidation cycles start 16-21 days after the start of the previous cycle, as soon as counts are recovering toward ANC 750 and platelets 75,000, resolving mucositis and clinically stable. If not in remission after R-CYVE 2 cycle, proceed to treatment for refractory disease. [Dose and schedule] Rituximab: 375 mg/m² on day 1 ▪ COG ANHL1131 Regimen C3 ▶ This regimen is identical to Regimen C1 with the following exception: ◇ The high-dose methotrexate (8 gm/m²) during R-COPADM2, at day 18 of
--	---

R-CYVE 1, and in maintenance 1 is infused over 24 hours with leucovorin beginning at hour 36 after start of methotrexate. (Methotrexate 1.6 gm/m² over 30 minutes followed by 6.4 gm/m² over 23.5 hours)

(3) PMBL

“PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY (PMBL)”にて、PMBL に対する寛解導入療法の推奨レジメンとして”LMB-Modified B/C Chemotherapy + Rituximab (based on FAB/LMB96)”が示されており、以下の記載がある。

▶ Induction – 2 cycles of R-COPADM

[Dose and schedule]

Rituximab: 375 mg/m²/day on day 1

▶ Consolidation – 2 cycles of R-CYVE

[Dose and schedule]

Rituximab: 375 mg/m² on day 1

② 米国国立がん研究所の PDQ®

(1) BL/BAL 及び DLBCL のグループ B 及びグループ C における治療選択肢として、それぞれ以下の記載がある（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用）。

Stratum	Disease Manifestations	Treatment
A	Completely resected stage I and abdominal stage II	Two cycles of chemotherapy
B	Multiple extra-abdominal sites	Prephase + four cycles of chemotherapy (reduced-intensity arm)
	Non resected stage I and II, III (normal LDH)	
	Stage III (elevated LDH), marrow < 25% blasts, no stage IV CNS disease	Prephase + four cycles of chemotherapy (reduced-intensity arm) + six doses of rituximab
C	Mature B-cell ALL (>25% blasts in marrow) and/or stage IV CNS disease	Prephase + six cycles of chemotherapy (full-intensity arm) and only two maintenance cycles + six doses of

			rituximab	
ガイドラインの根拠論文	① NCCN の診療ガイドライン [72] 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): 2207-2219.¹⁾ [77] Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177.⁹⁾ [81] Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. Br J Haematol 2014; 167(3): 394-401.¹⁰⁾ [83] Frazer JK, Li KJ, Galardy PJ, et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. Br J Haematol 2019; 185 (2): 374-377.¹¹⁾ [122] Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. Haematologica 2022; 107(9): 2173-2182.¹²⁾ [123] Dourthe ME, Auperin A, Rigaud C, et al. Excellent outcome of children/adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB-based chemotherapy regimen with rituximab. Haematologica 2024; 109(11): 3790-3794.¹³⁾ ② 米国国立がん研究所の PDQ® [24] Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177.⁹⁾ [26] 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): 2207-2219.¹⁾ [30] Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with <i>de novo</i> intermediate and advanced			

	mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. Br J Haematol 2013; 162(5): 678-683.¹⁴⁾ [31] Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. Br J Haematol 2014; 167 (3): 394-401.¹⁰⁾ [32] Frazer JK, Li KJ, Galardy PJ, et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. Br J Haematol 2019; 185 (2): 374-377.¹¹⁾ [33] Alexander S, Aupérin A, Bomken S, et al. Effect of rituximab on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prespecified secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. Lancet Haematol 2023; 10 (6): e445-e457.¹⁵⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン Guideline for management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma.¹⁶⁾ ② 欧州国際共同研究グループ (EICNHL) 及び国際 BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence.¹⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン以下の High リスク例に対して LMB レジメンと本剤の併用が推奨されている。 (1) Group B: Stage III+LDH > 2ULN Stage IV – not fulfilling criteria for Group C (bone marrow involvement < 25%) (2) Group C1: Bone marrow positive (>25% of nucleated cells) CNS positive (CSF negative) (3) Group C3 Burkitt lymphoma cells in CSF

	② EICNHL 及び国際BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション “3.2.2 Therapeutic groups and treatment schemes according to the European Intergroup for Children Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) concept”にて、リスク B II、C1 及び C2 例（Table 9 参照）における寛解導入療法として LMB レジメンと本剤の併用を推奨している（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験を引用）。 Table 9. Risk group classification for B-NHL/B-AL according to the EICNHL concept <table><tr><th>Risk group</th><th>Resection status</th><th>Stage and initial serum LDH level</th></tr><tr><td>A</td><td>complete</td><td></td></tr><tr><td>B I</td><td>Incomplete</td><td>stage I, II and III with LDH < 2 UNL and good response to COP (> 20% reduction)</td></tr><tr><td>B II (high risk)</td><td>Incomplete</td><td>B I with poor response to COP (< 20% reduction) stage III with LDH > 2 × ULN and stage IV CNS negative</td></tr><tr><td>C1</td><td>Incomplete</td><td>stage IV CNS positive and CSF negative B-AL CNS negative</td></tr><tr><td>C3</td><td>Incomplete</td><td>B-AL CNS positive (with blasts)</td></tr></table>	Risk group	Resection status	Stage and initial serum LDH level	A	complete		B I	Incomplete	stage I, II and III with LDH < 2 UNL and good response to COP (> 20% reduction)	B II (high risk)	Incomplete	B I with poor response to COP (< 20% reduction) stage III with LDH > 2 × ULN and stage IV CNS negative	C1	Incomplete	stage IV CNS positive and CSF negative B-AL CNS negative	C3	Incomplete	B-AL CNS positive (with blasts)
Risk group	Resection status	Stage and initial serum LDH level																	
A	complete																		
B I	Incomplete	stage I, II and III with LDH < 2 UNL and good response to COP (> 20% reduction)																	
B II (high risk)	Incomplete	B I with poor response to COP (< 20% reduction) stage III with LDH > 2 × ULN and stage IV CNS negative																	
C1	Incomplete	stage IV CNS positive and CSF negative B-AL CNS negative																	
C3	Incomplete	B-AL CNS positive (with blasts)																	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン 7. Group B, high risk COP*→R-COPADM→R-COPADM→R-CYM[#]→R-CYM HDMTX 3g/m² infused over 3h *Non responder at D7: assigned to group C1 # If residual mass with documented viable cells, assigned to group C1 starting at 1st R-CYVE 7.1. Group B, high risk pre-phase: COP Rituximab 375 mg/m² on D6 (= D-2 R-COPADM1). Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. ALL PATIENTS RECEIVE RITUXIMAB AND SHOULD RECEIVE IT AT D-2 OF COURSE N°1, ie, AT D6 OF COP, one day before the D7 COP																		

	evaluation. There may be situations where it does not seem possible to proceed with R-COPADM1 at D8, then a second course of COP should be considered: - the patient is too unstable to receive R-COPADM1, i.e. patients with renal failure, creatinine clearance $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, septicaemia or other sepsis or grade 3/4 organ toxicity, then a second course of COP should be considered. - In the case of significant effusion at diagnosis (with a risk of MTX accumulation): - If the effusion is small at D7 assessment, ignore and continue R-COPADM1. - If significant effusions but adequate overall response then give next course with MTX at day 5 instead of day 1 or consider to give a second course COP. - If significant effusions and no response ($< 20\%$ reduction), then move to Group C1 and give next course with MTX at day 5 instead of day 1 (as long as effusions small). - elevation of transaminases, sometimes with an increase in liver size, can be seen after COP and is probably due to a combination of corticosteroids and poor nutrition status (where this was present at outset). In the case of transaminases $> 10 \times \text{ULN}$ it is preferable to wait 48 hours and proceed to R-COPADM1 if transaminases decrease. If not, give a second course of COP. In any case when R-COPADM1 has to be postponed, Rituximab will not be given with R-COPADM1, but at the planned time, ie at D6 and D8 of 1st COP, if the clinical situation is controlled. 7.2. Group B, high risk: Induction: R-COPADM course n°1 and course n°2 R-COPADM1 starts on D8 of COP (can delay for up to 3 days if ongoing metabolic/other problems). Note: Control renal function before administering methotrexate. If GFR is $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ delay methotrexate until GFR $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Rituximab 375 mg/m^2 on D-2 (= D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice.
--	---

	2nd course of R-COPADM: is identical to course n°1. It should start as soon as peripheral blood counts have recovered (ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$) (but not less than D16) generally around D18-21 and should be no more than 21 days after D1 of the first course. Rituximab at D-2 should be given as soon as peripheral blood count is starting to recover (ANC ~ $0.5 \times 10^9/l$) and fever has resolved, so that course R-COPADM2 can start as soon as peripheral count has recovered (ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$). It is very important not to delay the start of course n°2, as delay between the 2 courses has been shown to be of adverse prognostic significance. Note: G-CSF is not recommended after these courses. If G-CSF is given after the first COPADM course, it should have been discontinued for at least 48 hours prior to start the second course of COPADM. 7.3. Group B, high risk: CONSOLIDATION: 2 × R-CYM = Course n°3 and course n°4 First R-CYM (= course n°3) should start when the peripheral counts have recovered following 2nd course of R-COPADM, with ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$ (but not less than D16). Rituximab 375 mg/m² on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. Following recovery from 1st R-CYM a full assessment of response should be carried out (see section 11.5). If complete remission is not obtained with histological confirmation, the patient (“slow responder”) should be switched to C1 regimen starting at R-CYVE. They will receive rituximab only with the first R-CYVE in order to receive a total of 6 courses. Second R-CYM is identical to course n°3. It should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC ~ $1.0 \times 10^9/l$ and platelets ~ $100 \times 10^9/l$). 8. Group C1 – Burkitt acute leukaemia and CNS positive (CSF negative) COP* → R-COPADM1 → R-COPADM2 → R-CYVE** → R-CYVE → M1 → M2 HDMTX 8 g/m² infused over 4h * Non responder at D7: assigned to group C3
--	---

	**CNS pos: IT before each CYVE and HDMTX between 1st and 2nd CVYE 8.1. Group C1 Pre-phase: COP Rituximab 375 mg/m² on D6 (= D-2 R-COPADM1). Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. ALL PATIENTS RECEIVE RITUXIMAB AND SHOULD RECEIVE IT AT D-2 OF COURSE N°1, ie, AT D6 OF COP, one day before the D7 COP evaluation. There may be situations where it does not seem possible to proceed with R-COPADM1 at D8, then a second course of COP should be considered: - the patient is too unstable to receive R-COPADM1, i.e. patients with renal failure, creatinine clearance < 60 ml/min/1.73m², septicemia or other sepsis or grade 3/4 organ toxicity, then a second course of COP should be considered. - In the case of significant effusion at diagnosis (with a risk of MTX accumulation): - If the effusion is small at D7 assessment, ignore and continue R-COPADM1. - If significant effusions but adequate overall response then give next course with MTX at day 5 instead of day 1 or consider to give a second course COP. - If significant effusions and no response (< 20% reduction), then move to Group C3 and give next course with MTX at day 5 instead of day 1 (as long as effusions small). - elevation of transaminases, sometimes with an increase in liver size, can be seen after COP and is probably due to a combination of corticosteroids and poor nutrition status (where this was present at outset). In the case of transaminases > 10 × ULN it is preferable to wait 48 hours and proceed to R-COPADM1 if transaminases decrease. If not, give a second course of COP. In any case when R-COPADM1 has to be postponed, Rituximab will not be given with R-COPADM1, but at the planned time, ie at D6 and D8 of 1st COP, if the clinical situation is controlled. 8.2. Group C1- INDUCTION: R-COPADM course n°1 and course n°2 R-COPADM1 starts on COP D8 (can delay for up to 3 days if ongoing metabolic/other problems).
--	--

	Note: Control renal function before administrating methotrexate. If GFR is $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ delay methotrexate until $\text{GFR} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Rituximab 375 mg/m^2 on D-2 (= D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 8.3 Group C1 INDUCTION: R-COPADM2 course n°2 <u>R-COPADM2 (course n°2)</u> is identical to R-COPADM1, EXCEPT cyclophosphamide: $500 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$, every 12 hours on D 2-4 (total 6 doses). It should start as soon as peripheral counts have recovered ($\text{ANC} \sim 1.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/\text{l}$), (but not less than D16), generally around D18-21 and should be no more than 21 days after D1 of the first course. Rituximab of D-2 should be given as soon as peripheral is starting to recover ($\text{ANC} \sim 0.5 \times 10^9/\text{l}$) and fever has resolved, so that COPADM2 can start as soon as peripheral count has recovered. Note: If G- CSF is given after the first R-COPADM course it should have been discontinued for at least 48 hours prior to start R-COPADM2. 8.4. Group C1- B-AL, CNS neg CONSOLIDATION: R-CYVE course n°3 and course n°4 First R-CYVE (course n°3) should start after R-COPADM2 when peripheral counts have recovered with $\text{ANC} \sim 1.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/\text{l}$ (usually by day 18, but not less than D16). Rituximab 375 mg/m^2 on D1, before chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 8.5. Group C1 – CNS pos CONSOLIDATION: R-IT-CYVE 1 High dose methotrexate If CNS positive, the HDMTX + TIT course is given only after 1st (R) CYVE (course n°3), about D18 when $\text{ANC} \sim 0.5 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 50 \times 10^9/\text{l}$ and 48 hrs after any G-CSF injections or platelet transfusions. Transaminases should be $< \text{ULN} \times 10$. Rituximab 375 mg/m^2 on D1, before chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice.
--	--

	R-CYVE2 (course n°4) is identical to course n°3, (but without HDMTX & IT of D18-19 for CNS positive patients) and should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC $\sim 1.0 \times 10^9/l$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/l$) (usually by days 25 to 28). Following recovery from course n°4 (R-CYVE2), a full assessment of response should be carried out. The patient should be in CR to continue on protocol. Only progressive disease or incomplete remission with histological confirmation of presence of viable cells in the residue will be considered as treatment failure. A decision should not be taken on the basis of a positive PET/CT alone. 9. Group C3 - CSF positive COP → R-COPADM1 → R-COPADM2 → R-IT-CYVE-MTX → R-IT-CYVE → M1 → M2 HDMTX 8 g/m² infused over 24h, except in 1st COPADM 9.1. Group C3 Pre-phase: COP Rituximab 375 mg/m² on D6 (=D-2 R-COPADM1) Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. ALL PATIENTS RECEIVE RITUXIMAB AND SHOULD RECEIVE IT AT D-2 OF R-COPADM1, ie, AT D6 OF COP, one day before the D7 COP evaluation. There may be situations where it does not seem possible to proceed with R-COPADM1 at D8, then a second course of COP should be considered: - the patient is too unstable to receive R-COPADM1, i.e. patients with renal failure, creatinine clearance < 60 ml/min, septicaemia or other sepsis or grade 3/4 organ toxicity, then a second course of COP should be considered. - In the case of significant effusion at diagnosis (with a risk of MTX accumulation): - If the effusion is small at D7 assessment, ignore and continue R-COPADM1. - If significant effusions but adequate overall response then give next course with MTX at day 5 instead of day 1 or consider to give a second course COP. - If significant effusions and no response, then move to next course with MTX at day 5 instead of day 1 (as long as effusions small).
--	---

	elevation of transaminases, sometimes with an increase in liver size, can be seen after COP and is probably due to a combination of corticosteroids and poor nutrition status (where this was present at outset). In the case of transaminases $> 10 \times \text{ULN}$ it is preferable to wait 48 hours and proceed to R-COPADM1 if transaminases decrease. If not, give a second course of COP. In any case when R-COPADM1 has to be postponed, Rituximab will not be given with R-COPADM1, but at the planned time, ie at D6 and D8 of 1st COP, if the clinical situation is controlled. 9.2. Group C3 - INDUCTION: R-COPADM1 course n°1 The difference between R-COPADM1 and R-COPADM2 is the duration of infusion of methotrexate and dose of cyclophosphamide which is doubled in R-COPADM2. R-COPADM1 starts on D8 after COP (delay for up to 3 days if ongoing metabolic/other problems). Note: Control renal function before administering methotrexate. If GFR is $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ delay methotrexate until GFR $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. HDMTX 8g/m^2 is given over 24 hours infusion except in the first course where it is given over 4 hours. Rituximab 375 mg/m^2 on D-2 (=D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 9.3. Group C3 - INDUCTION: R-COPADM2 course n°2 COPADM2 should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC $\sim 1.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelets $\sim 100 \times 10^9/\text{l}$), (but not less than D16), generally around D18-21 and should be no more than 21 days after D1 of the first course. Rituximab of D-2 should be given as soon as peripheral is starting to recover (ANC $\sim 0.5 \times 10^9/\text{l}$) and fever has resolved, so that R-COPADM2 can start as soon as peripheral count has recovered. If G-CSF is given after the first R-COPADM course it should have been discontinued for at least 48 hours prior to start of the course R-COPADM2. <u>R-COPADM2 (course n°2)</u> is identical to R-COPADM1, EXCEPT infusion time of MTX is 24 hours (rescue at hour 36) and cyclophosphamide: $500 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$, every 12 hours on D 2-4.
--	--

	Rituximab 375 mg/m² on D-2 (= D6 COP) and on D1, before starting chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 9.4. Group C3 - CONSOLIDATION: R-IT-CYVE course n°3 and course n°4 First R-IT-CYVE +MTX (course n°3) should start after R-COPADM2 when peripheral counts have recovered with ANC ~ 1.0 × 10⁹/l and platelets ~ 100 × 10⁹/l (usually by D18, but not less than D16). Rituximab 375 mg/m² on D1, before chemotherapy. Premedicate with paracetamol and chlorpheniramine as per BNFC dosing and administer as per local practice. 9.5. Group C3 – CONSOLIDATION: R-IT-CYVE 1 High dose methotrexate High dose methotrexate and triple IT drugs are given only following the first R-CYVE. Rituximab on D1 9.6. C3: R-IT-CYVE 2 (course n°4) The 2nd R-IT-CYVE (course n°4) is without HD MTX and triple IT on D18-19. It should start as soon as peripheral counts have recovered (ANC ~ 1.0 × 10⁹/l and platelets ~ 100 × 10⁹/l). Rituximab on D1 ② EICNHL 及び国際 BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション リスク B II、C1 及び C3 例における寛解導入療法として以下の記載がある。 ● B-II: COP - R-COPADM - R-COPADM - R-CYM - R-CYM ● C1: COP - R-COPADM - R-COPADM2 - R-CYVE - R-CYVE - m1 - m2 ● C3: COP - R-COPADM - R-COPADM2 - R-IT-CYVE-MTX - R-IT-CYVE - m1 - m2 <u>When to start each cycle:</u> After the first cycle, or pre-phase (COP) and first cycle, each course starts as soon as an adequate clinical condition without infection, granulocytes > 1 ×
--	--

	$10^9/l$ and platelets $> 100 \times 10^9/l$ is accomplished. This usually happens at around 18 to 21 days after the cycle except between CYVE cycles in positive CNS patients, which is around the 28th day. - The Rituximab dose of day -2 could start as soon as granulocytes $\geq 0.5 \times 10^9/l$ without infection. - The second cycle usually starts around 18 days after the first one; it is recommended to be no less than 16 days or more than 21 days later. If the clinical condition does not allow starting treatment before 21 days, a “waiting COP” or at least a rituximab interphase would be an option to avoid treatment discontinuation. <u>Rituximab window R for high risk patients (prior to each course except the COP pre-phase)</u> - Rituximab 375 mg/m²/d IV on days -2 and 1 for R-COPADM/R-COPADM2 and on day 1 for R-CYM and R-CYVE.
ガイドラインの根拠論文	① 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン • Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177.⁹⁾ • 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): 2207-2219.¹⁾ ② EICNHL 及び国際 BFM による、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション [40] Minard-Colin V, Auperin A, Pillon M, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15 suppl): 10507-10507. (Meeting Abstract: 2016 ASCO Annual Meeting I)¹⁸⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国のガイドライン②と同様
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	
4）仏国	
ガイドライン名	英国のガイドライン②と同様
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	
5）加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6）豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

2023年9月7日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“rituximab (non hodgkin lymphoma) and (pediatric or children)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 418 報を得た。

この中から、開発要望にて要望されている用法・用量である本剤と LMB レジメンの併用に関連した 7 報について以下に示し、本剤と LMB レジメンの併用に関して記載のある総説 2 報について、開発要望書に記載された報告分を含めて「（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に記載した。

＜海外における臨床試験等＞

- 1) Effect of rituximab on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prespecified secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. (Alexander S, et al. Lancet Haematol 2023; 10(6): e445-e457.) ¹⁵⁾

欧米で実施された Inter-B-NHL Ritux 2010 試験では、高リスクの小児及び思春期 B-NHL 患者（生後 6 ヶ月～18 歳）を対象とし、化学療法にリツキシマブを上乗せすることで予後が改善することが示された。一方で、治療後の免疫再構築に対するリツキシマブの効果については、十分な検討がなされていない。本研究では、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験にて事前に規定された副次的評価項目である、化学療法にリツキシマブを上乗せした場合の既存免疫への影響について評価した。

Inter-B-NHL Ritux 2010 試験は、高リスクの小児 B-NHL 患者（生後 6 ヶ月～18 歳）を対象に、化学療法単独又は化学療法とリツキシマブの併用療法を比較したオープンラベルランダム化第 III 相国際共同試験である。免疫の状態の評価は、ベースライン時、治療終了 1 ヶ月後、治療開始 1 年後に行い、その後は正常化するまで毎年行った。副次的評価項目では、全リン

パ球数、B 細胞数、IgG 値を主な評価項目とし、各 Visit においてリンパ球数及び IgG 低値を示した患者の割合を確認した。その他のエンドポイントは、免疫グロブリン補充療法の実施、ワクチン接種への影響等とした。免疫学的エンドポイントの評価対象集団は、1 観察時点において免疫パラメータを 1 つ以上測定した適格集団とした。

2011 年 12 月 19 日から 2017 年 6 月 13 日までに、421 例(男児 344 例 [82%]、女児 77 例 [18%]、平均年齢 8.8 [標準偏差 (SD) 4.1 歳] が登録され、ベースライン時か観察期間中、又はその両時点での免疫データを有していた。試験集団には、無作為に割り付けられた患者 (n= 289) と、予定された中間解析後に登録された非無作為コホート (n= 132) が含まれた。ベースライン時、データが確認された 290 例中 99 例 (34%) にリンパ球減少症が認められ (末梢血芽細胞を伴う骨髄疾患例は除く)、368 例中 178 例 (48%) に低ガンマグロブリン血症が認められた。

免疫の状態の主な評価項目について、治療終了から 1 ヶ月後、リツキシマブ併用化学療法を受けた患者では、化学療法単独を受けた患者よりもリンパ球減少症の発現割合が高く [106 例中 86 例 (81%) vs. 89 例中 53 例 (60%)、オッズ比 (OR) 2.92 [95%信頼区間 (95%CI) 1.53-5.57]、 $p=0.0011$]、B 細胞リンパ球減少症 [75 例中 72 例 (96%) vs. 56 例中 36 例 (64%)、OR: 13.33 (95%CI: 3.71-47.84)、 $p<0.0001$]、及び低ガンマグロブリン血症 [95 例中 67 例 (71%) vs. 79 例中 37 例 (47%)、OR: 2.72 (95%CI: 1.45-5.07)、 $p=0.0017$] も同様であった。低ガンマグロブリン血症については 1 年後も有意差が認められた [94 例中 52 例 (55%) vs. 63 例中 16 例 (25%)、OR :3.64 (95%CI: 1.81-7.31)、 $p=0.0003$]。

その他の評価項目について、リツキシマブ併用化学療法群では化学療法群よりも免疫グロブリン濃度が低く、免疫グロブリン補充療法を受けた割合が高かった [164 例中 26 例 (16%) vs. 63 例中 9 例 (7%)、HR:2.63 (95%CI: 1.23-5.62)、 $p=0.010$]。非無作為割り付け例を含めた治療群のうち、ワクチンによる液性免疫が消失した患者の割合は、ポリオに対する液性免疫 47 例中 4 例 (9%)、肺炎球菌に対する液性免疫では 50 例中 21 例 (42%) と幅が認められた。378 例中 47 例 (12%) ではベースライン時に $CD19^+CD20^+$ B 細胞数又は $CD3^+CD4^+$ T 細胞数が著明に低下 (<100 cells/ μ L)、また IgG 値が著明に低下しており、そのうち免疫パラメータの追跡調査データが利用可能な 24 例中 18 例 (75%) では、最終評価時点 (治療開始から 1 年後) で正常値に回復し、6 例 (25%) では引き続き異常値が確認された。追跡期間中に急性感染症と診断された患者は 1 例 (リツキシマブ併用化学療法群) であり、化学療法最終投与の 2 ヶ月後に grade 4 の多細菌性敗血症が報告された。

リツキシマブによる化学療法を受けている高リスクの小児 B-NHL において、重症感染症の発現はまれであったが、低ガンマグロブリン血症が長期化するリスクがあった。免疫グロブリン補充とワクチン再接種の戦略が必要である。

2) Clinical characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with aggressive mature B-cell lymphoma: a single-center analysis. (Jeon W, et al. Blood Res 2022; 57(1): 41-50.)¹⁹⁾

韓国の単一施設において、小児及び思春期の B-NHL 患者の臨床的特徴と治療成績について調査が行われた。

1993 年から 2020 年の間に Asan Medical Center で診断された小児及び思春期の B-NHL 患者 82 例について臨床的特徴と治療成績を後方視的に解析した。治療レジメンは、D-COMP/COMP（ダウノマイシン-シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）、Pediatric Oncology Group（POG）-9219/9315/9317、R-CHOP/CHOP（リツキシマブ-シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）、LMB89/LMB96 であり、2018 年には進行期 BL に対する LMB レジメンにリツキシマブが上乗せ（R-LMB レジメン^{*1}）された。

最も多かったリンパ腫のサブタイプとして BL が 61%であり、DLBCL が 35%であった。年齢中央値は 7.8 歳（範囲：1.3-16.4 歳）であり、最も多く使用されたレジメンは、FAB/LMB96（58 例、70.7%）であった。

^{*1} R-LMB レジメン：前治療として COP [低用量シクロホスファミド、ビンクリスチン] 及びプレドニゾン、寛解導入療法として COPADM1 + 2 [シクロホスファミド、オンコビン、プレドニゾン、ドキシソルビシン、高用量メトトレキサート（以下、HDMTX）]、地固め療法として CYM/CYVE1 + 2 [シタラビン/HDMTX（CYM）又はシタラビン/エトポシド（CYVE）] を実施し、リツキシマブを寛解導入療法及び地固め療法にて 1 回あたり 375 mg/m² を下表のとおり投与した。

表 R-LMB レジメンにおけるリツキシマブの投与方法

サイクル	リツキシマブ投与日 ^{*2}
前治療（COP）	リツキシマブの投与なし
寛解導入療法 1 コース目（COPADM1）	1 回目のリツキシマブ投与： Day -2（化学療法開始 48 時間前）
	2 回目のリツキシマブ投与： Day 0（化学療法開始直前）
寛解導入療法 2 コース目（COPADM2）	3 回目のリツキシマブ投与： Day -2（化学療法開始 48 時間前）
	4 回目のリツキシマブ投与： Day 0（化学療法開始直前）
地固め療法 1 コース目（CYM/CYVE）	5 回目のリツキシマブ投与： Day 0
地固め療法 2 コース目（CYM/CYVE）	6 回目のリツキシマブ投与： Day 0

^{*2} 各コースの化学療法開始日を Day 0 とする。

5 年全生存率（以下、OS、診断日から死亡又は最終観察までの期間）は 92.5%、無イベン

ト生存率（以下、EFS）は 85.7%であった。BL と DLBCL 患者の EFS（診断日から初回再発、増悪、二次腫瘍発現、死亡又は最終観察までの期間）はそれぞれ 90.0%と 79.3%であった。FAB/LMB リスク分類では、グループ C（85.7%）で 5 年 OS が有意に低かった（ $p=0.037$ ）。追跡期間中央値 7.1 ヶ月（範囲：3.7-118.5 ヶ月）の間に 11 件のイベント（再発 6 件、死亡 3 件、二次性悪性腫瘍 2 件）が発生した。

R-LMB レジメンによる治療を受けた 2 例について、1 例目（4 歳男児）は、ステージ IV の BL（グループ C）と診断され、右眼の眼筋麻痺と顔面麻痺を呈していたが、6 回のリツキシマブ投与を含む LMB レジメンによる化学療法を受け、化学療法に関連する副作用を認めることなく CR を達成し、初回診断時から 19 ヶ月後も生存していることが確認された。2 例目（6 歳女児）は、ステージ IV の BL（グループ C）と診断され、診断時に骨とリンパ節に複数の腫瘍と骨髄浸潤を伴っており、LMB96 レジメンによる化学療法を受け、地固め療法でリツキシマブを 2 回投与された。当該患者は CR を達成し、29 ヶ月後にも合併症なく生存していることが確認された。

多剤併用治療レジメンは、B-NHL の小児患者において良好な転帰を示すが、高リスク患者の生存率を改善するためにはさらなる研究が必要である。また、集中的な多剤併用化学療法による急性毒性や二次悪性腫瘍に対する注意深いモニタリングが必要である。

- 3) Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. (Dourthe ME, et al. Haematologica 2022; 107(9): 2173-2182. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 122) ¹²⁾

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、PMLBL）は、主に思春期及び若年成人に発症する稀な疾患である。これまでに、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミドにビンクリスチン、プレドニゾンとリツキシマブを加えた用量調整療法（DA-EPOCH-R）を用いた小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験が行われたが、成人の研究で報告された優れた生存率を再現することはできなかった。PMLBL における最適な治療レジメンを決定するため、2001 年 9 月から 2012 年 3 月までの間に LMB ベースの集中的化学療法を受けた PMLBL の 42 例を対象に、フランスにて LMB 2001 試験（2008 年より治療プロトコルにリツキシマブを上乗せ）が実施された。

本試験は、フランスの施設で治療を受けた 18 歳以下の PMLBL を含む B-NHL の全患者を対象とした。

治療には、FAB/LMB96 試験で用いられた化学療法レジメン（FAB/LMB96 レジメン）を使用し、治療グループは LMB 試験と同様の定義で設定した。全患者が低用量のシクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンによる前治療を受け、放射線照射は行わず、LMB ベースの化学療法を 4～8 コース行った。2008 年以降、各化学療法開始日にリツキシマブの投与が追加された。病期グループ毎の化学療法レジメンは下表のとおりである。

表 LMB 2001 プロトコル (病期グループ毎の治療レジメン) *3

	グループ B	グループ C1	グループ C3	グループ B/C (2010 年以降)
前治療	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² D1 IT (MTX HSHC) D1 pred 60 mg/m ² /D D1-7	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² D1 IT (MTX HSHC araC) D1, 3, 5 pred 60 mg/m ² /D D1-7	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² IT (MTX HSHC araC) D1, 3, 5 pred 60 mg/m ² /D D1-7	COP*2 Cy 300 mg/m ² D1 VCR 2 mg/m ² IT (MTX HSHC) D1 pred 60 mg/m ² /D D1-7
コース 1*1	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2; 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5
コース 2*1	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2; 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC araC) D2, 4, 6 pred 60 mg/m ² D1-5	COPADM VCR 2 mg/m ² D1 MTX 3 g/m ² D1 Cy 250 mg/m ² /12h D2-4 adriamycin 60 mg/m ² D2 IT (MTX HSHC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5
コース 3*1	CYM MTX 3 g/m ² D1 cytarabine 100 mg/m ² D2-6 IVC 24h IT (MTX HSHC D2; HSHC araC D7)	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5	CYVE IT (MTX HSHC) D1 cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5 MTX 8 g/m ² D18 IT (MTX HSHC araC) D2	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5
コース 4*1	CYM MTX 3 g/m ² D1 Cytarabine 100 mg/m ² D2-6 IVC 24h IT (MTX HSHC D2; HSHC araC D7)	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5	CYVE IT (MTX HSHC) D1 cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5	CYVE cytarabine 50 mg/m ² IVC 12h D1-5 cytarabine 3 g/m ² D2-5 VP16 200 mg/m ² D2-5
コース 5*1		Seq1 VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D2-3 adriamycin 60 mg/m ² D2	Seq1 VCR 2 mg/m ² D1 MTX 8 g/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D2-3 adriamycin 60 mg/m ² D2	Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ² D1-5

		IT (MTX HSHC araC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5	IT (MTX HSHC araC) D2 pred 60 mg/m ² D1-5	
コース 6 ^{*1}		Seq2 cytarabine 50 mg/m ² /12h D1-5 VP16 150 mg/m ² D1-3	Seq2 cytarabine 50 mg/m ² /12h VP16 150 mg/m ² D1-3 D1-5	Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500mg/m ² D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ² D1-5
コース 7		Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ² D1-5	Seq3 VCR 2 mg/m ² D1 Cy 500 mg/m ² D1-5 D1-2 adriamycin 60 mg/m ² D1 pred 60 mg/m ²	
コース 8		Seq4 cytarabine 50 mg/m ² /12h D1-5 VP16 150 mg/m ² D1-3	Seq4 cytarabine 50 mg/m ² /12h D1-5 VP16 150 mg/m ² D1-3	

^{*1} 2008 年以降、当該コース Day 1 にリツキシマブ 1 回あたり 375 mg/m² を 1 回投与した。

^{*2} COP による前治療は必須ではないが、組織学的確定診断までの間に緊急治療を要する患者については、コース 1 の開始 1 週間前に実施される場合がある。COP による前治療を実施する場合、より多くの髄腔内投与が行われる。

^{*3} 寛解評価は、化学療法 4 コース又は 6 コース後に実施した。治療終了時、PET-CT が陽性又は大きな残存腫瘍が認められた場合、残存腫瘍の生検/摘出を推奨した。PET-CT 結果のみに基づく治療決定は行わないこととした。

略語 : ADM, アドリアマイシン又はドキシソルビン; araC, アラシチン (シタラビン); VCR, ビンクリスチン; MTX, メトトレキサート; Cy, シクロホスファミド; pred, プレドニゾロン; IT, 髄腔内

有効性に関する主要評価項目は EFS とし、化学療法開始から、(R)CYVE (エトポシド、シタラビン) の 2 コース終了後、又はプロトコル治療終了時に生検陽性の残存病変が認められた時点、進行性病変、再発、二次性悪性新生物、及び原因を問わない死亡のうち最初のイベントが発生するまでの期間と定義した。これらのイベントのいずれにも該当しない患者は、最終観察時で打ち切られた。副次的評価項目は OS とし、化学療法開始から何らかの原因による死亡までの期間、又は生存患者については最終追跡日までの期間と定義された。

本試験では、2001 年 9 月から 2012 年 3 月までに 42 例の PMLBL 患者が登録され、年齢中央値は 15 歳 (範囲 : 8-18 歳) であった。21 例がリツキシマブ併用化学療法による治療を受けた。追跡期間中央値は 7.1 年 (四分位範囲 : 5.8-11.1 年)、リツキシマブを投与しなかった患者では 10.6 年、リツキシマブを投与した患者では 6.4 年であった。

イベントは合計 5 件 (いずれも局所再発) であり、奏効が不十分で残存病変を認めたものが 1 件 [R(-)、R-ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) 及び BEAM (カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン)、自己造血幹細胞移植及び放射線照射後に完全寛解 (以下、CR) に至り維持]、治療中の増悪が 3 例 [R(-) で 2 例、R(+) が 1 例]、再発が 1 例 (R(-)、2 回目の CR に至り維持) であった。二次性悪性新生物は認めなかった。治療中に増悪を認めた 3 例中 2 例は、2 次治療にもかかわらず原疾患の増悪により死亡した。3 例目 (R+) は COP 後に奏効不十分でグループ C に移行し、RCOPADM1 (COPADM : シクロホスファミ

ド、ビンクリスチン、プレドニゾン、アドリマイシン、メトトレキサート）後に増悪したが、RICE、高用量 BEAM 化学療法、放射線照射を 2 コース施行し、継続的に初回 CR を維持した。死亡例は 2 例で、R(-)例における治療中の増悪によるものであった。

主要評価項目である EFS について、5 年 EFS は全コホートで 88.1% (95%CI: 75.0-94.8)、R(-)例で 81.0% (95%CI: 60.0-92.3)、R(+)例で 95.2% (95%CI: 77.3-99.2) であり、HR は 0.24 (95%CI: 0.03-2.2) であった。副次的評価項目である OS について、5 年 OS は全コホートで 95.2% (95%CI: 84.0-98.7)、R(-)例で 90.5% (95%CI: 71.1-97.3)、R(+)例で 100%であった。

リツキシマブを併用した LMB ベースの集中的化学療法は、小児／思春期 PMLBL において優れた生存率を達成した。この集団におけるこれらの結果を確認するためには、さらなる国際的な前向き研究が必要である。

- 4) Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. (Minard-Colin V, et al. N Engl J Med 2020; 382(23): 2207-2219. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 72、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 26、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドラインの引用文献)【欧米での承認根拠試験】¹⁾

小児を対象とした第 II 相試験⁹⁾では、リツキシマブは高悪性度、高リスクの B-NHL に対する単剤療法として有効であり、LMB レジメンに安全に上乗せできることが示された。LMB レジメンにリツキシマブを上乗せすることで、高悪性度、高リスクの B-NHL 又は急性白血病の 18 歳未満の患者を対象に EFS を改善できるか否かを確認するため、欧米にてオープンラベルランダム化、国際共同第 III 相比較試験 (Inter-B-NHL Ritux 2010 試験) が実施され、標準的な LMB レジメンにリツキシマブを 6 回上乗せする群と標準的な LMB レジメン単独群を比較した。

未治療高悪性度の成熟 B 細胞性悪性腫瘍 (BL、DLBCL、他に分類されない成熟 B-NHL) で、St. Jude stage による進行期 [LDH の上昇 (施設基準値上限の 2 倍を超える) を伴うステージ III 期又は IV 期、あるいは白血病を示す場合] の 6 ヶ月齢以上 18 歳未満の患者を対象とし、FAB/LMB96 試験における定義に従い、脳脊髄液 (以下、CSF) に芽球が認められる患者を除く全患者を各治療群に割付けた。CSF に芽球が認められる患者は、24 時間持続静注法で HDMTX を投与する群 (グループ C3) に分類された。

治療法は FAB/LMB96 レジメンを基本とし、一部軽微な修正が加えられた。全患者が低用量シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン (COP) による前治療を受けた。グループ B は、FAB/LMB96 試験のグループ B4 と類似した 4 サイクルの化学療法を受け、グループ C は、維持化学療法が 2 コースに短縮された。グループ C1 は、FAB/LMB96 試験と同様に、8 g/m² の HDMTX を 4 時間かけて投与され、グループ C3 (CSF 陽性) は、8 g/m² の HDMTX を 24 時間かけて投与された。維持化学療法コースを除き、サイクル間は、血液検査値が回復し患者の状態が許す限り、28 日間隔で投与された。リツキシマブは、寛解導入療法開始の 2 日前 (Day -2) 及び寛解導入療法開始 1 日目、地固め療法の 1 日目に、1 回あたり 375 mg/m²

の用量で合計 6 回投与された。

主要エンドポイントは EFS とし、再発、進行性疾患、二次性悪性新生物、全死因死亡、又は 2 コースの地固め療法 (CYVE) 終了後に残存生存腫瘍細胞が検出された場合 (非奏効) のうち、最初のイベントが発生するまでの期間と定義した。これらのイベントのいずれにも該当しない患者は、最終観察時点までの期間とした。なお、縦隔 (胸腺) 原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫は対象としなかった。

ランダム化された 328 例 (各群 164 例) を対象に解析が行われ、85.7% の患者が BL であった。追跡期間中央値は 39.9 ヶ月であった。イベントはリツキシマブ併用化学療法群で 10 例、化学療法群で 28 例に認められた。

主要エンドポイントである EFS について、3 年時点の EFS はリツキシマブ併用化学療法群で 93.9% (95%CI: 89.1-96.7)、化学療法群で 82.3% (95%CI: 75.7-87.5) であった [一次治療抵抗性を示した場合又は初回の増悪、奏効後の再発、死亡、又は二次性悪性腫瘍発現の HR: 0.32 (95%CI: 0.15-0.66; 片側 $p=0.00096$) であり、本解析の有意水準に達した]。

リツキシマブ併用化学療法群では 8 例が死亡し (4 例が原疾患による死亡、3 例が治療に関連する死亡、1 例が二次性悪性腫瘍による死亡)、化学療法群では 20 例が死亡した (17 例が原疾患による死亡、3 例が治療に関連する死亡) (HR: 0.36; 95%CI: 0.16-0.82)。

安全性について、リツキシマブ初回投与時に 33.3% で infusion-related reaction を認めたが、grade 4 以上の事象は認めず、投与回数を経るにつれて発現割合は減少した。全治療期間において、grade 4 以上の有害事象の発現割合は、リツキシマブ併用化学療法群で 37.7%、化学療法群で 32.7% であった ($p=0.36$)。Pre-phase COP 後の grade 4 以上の有害事象の発現割合は、リツキシマブ併用化学療法群で 33.3%、化学療法群で 24.2% であった ($p=0.07$)。Pre-phase COP 後、最も多く発現した有害事象は発熱性好中球減少症であり、grade 4 以上の発熱性好中球減少症の発現割合はリツキシマブ併用化学療法群で 11.7%、化学療法群で 6.5% であった ($p=0.11$)。また、grade 4 以上の感染症の発現割合はリツキシマブ併用化学療法群で 18.5%、化学療法群で 11.1% であった ($p=0.07$)。急性の未知の毒性はいずれの群でも認められなかった。

IgG 低値 (基準値下限未満) を示した患者の割合は、治療終了時 (70.3% vs. 46.8%、 $p=0.002$) 及び治験登録後 1 年 (55.9% vs. 25.4%、 $p<0.001$) において、それぞれ化学療法群よりもリツキシマブ併用化学療法群で有意に高かった。リツキシマブ併用化学療法群では、化学療法群の約 2 倍の患者が静注免疫グロブリン (以下、IVIG) を投与した (15.8% vs. 7.0%)。免疫グロブリン補充療法を行った主な理由は、感染症を伴わない免疫グロブリン値の低下であった。登録後 1 年の時点で、リツキシマブ併用化学療法群では 7 例、化学療法群では 3 例が IVIG を投与していた。免疫の状態と晩期感染症に関する完全かつ長期間の追跡結果は評価されていない。

標準的な LMB レジメンにリツキシマブを上乗せすることで、高悪性度、高リスクの小児及び思春期 B-NHL において、EFS 及び OS が顕著に延長する一方、低ガンマグロブリン血症の発現割合が上昇し、感染エピソードが増加する可能性が示唆された。

5) Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. (Goldman S, et al. Br J Haematol 2014; 167(3): 394-401. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 81) ¹⁰⁾

米国にて、CNS 病変及び／又は骨髄（以下、BM）病変を有する小児又は思春期の BL 患者を対象に、リツキシマブ併用 FAB/LMB 96 グループ C レジメンによる治療が検討された。

前治療では、低用量シクロホスファミド、オンコビン（ビンクリスチン）及びプレドニゾン（COP）を実施し、寛解導入療法は、COPADM1 + 2（シクロホスファミド：コース 1 で 15 g/m²、コース 2 で 3 g/m²（分割投与）、オンコビン、プレドニゾン、ドキソルビシン、HDMTX [8 g/m² を 4 時間点滴投与]）から構成された。その後、2 コースの地固め療法（CYVE 1 + 2: 持続静注及び高用量シタラビン及びエトポシド）を受けた。中枢神経系浸潤（以下、CNS）陰性患者は 10 回の予防的髄腔内注射を受け、CNS 陽性患者は地固め療法（CYVE）中に 13 回の髄腔内注射と追加の HDMTX 投与を受けた。地固め療法後に疾患評価が行われ、生検で残存病変が認められた患者についてはイベントとみなし、試験を中止した。地固め療法後に病変を認めなかった患者は、維持療法 4 コースを受けた。CNS 病変を呈する患者を含め、いずれの患者も頭蓋内照射は受けなかった。リツキシマブの投与量は 1 回あたり 375 mg/m² とされ、寛解導入療法（COPADM）では、化学療法開始 48 時間前（Day -2）及び化学療法開始日（Day 0）に 1 回ずつ投与された。地固め療法（CYVE）では、化学療法開始直前（Day 0）にリツキシマブが投与された。サブパイロット試験では、リツキシマブの投与を寛解導入療法 2 コース目から開始し（合計 4 回投与）、安全性確認後、パイロット試験では寛解導入療法 1 コース目からリツキシマブが投与された（合計 6 回投与）。

サブパイロット試験には 4 例、パイロット試験には 36 例が登録され、試験開始時の患者の平均年齢は 11 歳（範囲：3-23 歳）であった。80%の患者は 4～15 歳であり、男女比は 4 : 1 であった。63%の患者が BM 浸潤のみ（25%以上の芽球）、18%（7/40 例）が BL を伴う CNS 病変（25%未満の BM 芽球）を有し、20%（8/40 例）が CNS 及び BM 浸潤を有していた。78%の患者は、診断時に LDH が施設基準値上限の 2 倍以上であった。

EFS 及び OS について、評価可能な 40 例のうち 4 例が死亡しており、2 例が治療関連死、2 例は免疫化学療法により一旦 CR を認めたが、それぞれ登録後 6 ヶ月及び 8 ヶ月時点の再発で死亡した。生存 36 例の追跡期間中央値は 3-6 年（範囲：1-6 年）、評価可能な全患者の 3 年 EFS/OS は 90%（95%CI: 76-96%）であった。CNS 病変陽性の BL 患者（n= 15）の 3 年 EFS は 93%（95% CI: 61-99%）であった。CNS 病変陽性の BL 患者 8 例は CSF 中の芽球が陽性[WBC 中央値 35（範囲：1-1104）]であり、BM 浸潤陰性で CNS 病変陽性の 7 例では全例で病変を認めなかった[平均 50 ヶ月（範囲：22-66 ヶ月）]。CNS 病変陽性 BAL 8 例のうち 7 例（88%）では、平均 41 ヶ月（範囲：14-72 ヶ月）の期間中、病変を認めなかった。初期の脳神経麻痺及び BM 浸潤を伴う CSF 病変陽性の 1 例では、全身及び CNS 共に再発が認められた。

治療関連毒性により死亡した 2 例について、1 例目は、BAL 治療の来院より前より罹患していた 10 代の患者であり、減量療法直後に既存の肺アスペルギルス症により死亡した。2 例

目は、2 回目の寛解導入療法サイクル中に発現した grade 5 の盲腸炎及び感染症により死亡した。治験責任医師は、盲腸炎が恐らくリツキシマブに関連していると判断した。本研究では、血清メトトレキサート濃度が 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 未満になるまでロイコボリン救援療法及びハイドレーションを必須としていたが、当該患者はメトトレキサート濃度が 0.12 $\mu\text{mol/L}$ で退院していた。

また、13 例 (33%) で重篤な有害事象 (以下、SAE) が 54 件報告された。これらのうち、明らかにリツキシマブに関連すると考えられた SAE は grade 3 の infusion reaction の 1 件のみであった (リツキシマブは全体で 227 回投与されている)。残りの 53 件の SAE のうち、リツキシマブにおそらく関連すると判断された事象は 1 件のみであった (前述の grade 5 の盲腸炎)。試験中に、粘膜炎／口内炎及びスティーヴンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症 (以下、SJS/TEN) に関する stopping rule が適用されることはなかった。リツキシマブ併用化学療法を実施した寛解導入療法サイクル中における grade 3 又は 4 の粘膜炎の発現割合は、COPADM1 及び COPADM2 でそれぞれ 31%、26%であった。

小児及び思春期の進行性 *de novo* の BL/BAL において、modified FAB グループ C1 化学療法にリツキシマブを安全に上乗せできることを実証した。

- 6) Rituximab and FAB/LMB96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. (Goldman S, et al. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177. 米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 77、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 24、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドラインの引用文献)⁹⁾

COG ANHL01P1 試験は、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドの各 Children's Oncology Group (COG) center によるオープンラベルの試験として実施された。

FAB グループ B に分類される中間リスク群、St Jude III/IV 期、CD20 陽性、the Revised European-American Lymphoma criteria で成熟 B 細胞性リンパ腫に分類される小児、思春期及び 30 歳未満の若年成人患者が登録された。

前治療には、低用量シクロホスファミド、オンコビン、プレドニゾン (COP) が使用された。寛解導入療法の 2 コース (COPADM1 + 2) は、1 コースあたり 1.5 g/m^2 の分割投与によるシクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン及び HDMTX (3 g/m^2 を 3 時間点滴静注し、髄腔内メトトレキサートを併用) から構成された。患者はその後、地固め療法 2 コース (CYM1 + 2 : 持続静注シタラビン及び HDMTX) を受けた。COP 療法に対する反応が 20%未満又は地固め療法間の生検により残存病変が確認された患者は、グループ C レジメンに切り替えられた。リツキシマブ (1 回あたり 375 mg/m^2) は、寛解導入療法 (COPADM) では化学療法開始 48 時間前 (Day -2) に投与され、化学療法開始日 (Day 0) に 2 回目が投与された。地固め療法 (CYM) では、リツキシマブは化学療法開始直前 (Day 0) に投与された。サブパイロット試験では、リツキシマブは 2 回目の寛解導入療法から投与さ

れ（合計 4 回投与）、パイロット試験では、リツキシマブは 1 回目の寛解導入療法から投与された（合計 6 回投与）。

本試験の主目的は、標準治療へのリツキシマブの上乗せが毒性の発現割合及びその程度を過大に増悪させないことの確認とし、特に **grade 3** 以上の口内炎と死亡について注目した。リツキシマブ併用 COPADM（寛解導入療法）のいずれかのサイクル中に **grade 3** 以上の口内炎が多発した場合には、試験を中止した。グループ B の 44 例で、寛解導入療法中に SJS/TEN が 1 件発現した場合には一次的に試験を中断し事象を精査することとし、死亡についてモニタリングした。

サブパイロット試験は 2004 年 6 月に開始され、ステージ III/IV 期の 7 例が登録された。サブパイロット試験では、リツキシマブの 4 回投与で未知で早期の有害事象が生じないことを確認した。1.25 年の事前に設定された安全性評価期間の後、2005 年 9 月にパイロット試験が開始された。2006 年 10 月までに 44 例がパイロット試験に登録された。事前にリツキシマブ投与を受けていた 5 例は除外となり、1 例は CNS 芽球を有していたことからグループ C に移行し、以降の解析対象からは除外された。結果的としてパイロット試験 38 例及び部分集団パイロット患者 7 例が評価対象となった。

登録患者の平均年齢は 11 歳（範囲：1-23 歳）、4 歳未満が 11%で、男女比が 3.5：1 であった。89%が St Jude III 期、48%の患者で LDH が施設正常値上限の 2 倍以上、BL 56%、DLBCL 22%、原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫（以下、PMBCL）9%であった。

奏効率（完全寛解／部分寛解）は、2 回の寛解導入療法完了後の評価においてサブパイロット試験患者で 75%（95%CI: 30-95%）、パイロット試験患者で 89%（95%CI: 73-96%）であった。1 回目の地固め療法後に残存病変を認めた場合、治療強度が高いグループ C の地固め療法に移行することとし、1 例が該当した（地固め療法後の完全奏効率：95%）。

再発が 3 例に認められ、PMBCL 4 例のうち 2 例が登録 8 ヶ月後及び 34 ヶ月後に再発した。残りの 41 例のうち、BL の 1 例が 4 ヶ月後に再発した。再発例のうち 2 例が登録 13 ヶ月後及び 18 ヶ月後に死亡した。43 例の最終的な追跡期間中央値は 3.5 年であった。全 45 例の 3 年時点の EFS は 93%（95%CI: 79-98%）、パイロット試験患者（リツキシマブ 6 回投与）の 3 年時点の EFS は 95%（95%CI: 80-99%）、3 年時点の OS は 95%（95%CI: 83-99%）であった。

治療関連毒性による死亡例は認められなかった。最も高頻度でみられた **grade 3/4** の非血液毒性は、感染症、粘膜炎、疼痛であった。5 例に 19 件の SAE が発現した。リツキシマブに関連する SAE は認めなかった。2 回目の寛解導入療法サイクルの後に発現した **grade 3** の大腸炎の 1 例は、リツキシマブ投与とおそらく関連ありとされた。256 回のリツキシマブ投与において **grade 3/4** の **infusion reaction** は認めなかった。粘膜炎／口内炎及び SJS の高頻度の発現による **stopping rule** は適用されなかった。寛解導入療法での **grade 3/4** の粘膜炎の発現割合は、COPADM1 で 11%、COPADM2 で 9%であった。抗薬物抗体について、解析に同意した 7 例の投与後 6 週から 1 年後の 39 サンプルにおいて、抗薬物抗体は検出されなかった。

小児及び思春期の *de novo* B-NHL を対象としたリツキシマブの応用は、化学療法の代替になり得ると考えられ、これにより死亡率や晩期合併症（late effects）を軽減させ得る。

- 7) Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with *de novo* intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. (Barth MJ, et al. Br J Haematol 2013; 162(5): 678-683. 米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 30) ¹⁴⁾

米国 University at Buffalo 他にて、FAB/LMB96 レジメンにリツキシマブを上乗せし、薬物動態と安全性を検証する COG ANHL01P1 試験に、41 例の新たにステージ III/IV 期の成熟 B 細胞性リンパ腫／白血病と診断された小児及び思春期患者が登録され、リツキシマブの薬物動態について報告された。

リツキシマブは、1 回あたり 375 mg/m² の用量で投与した。シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、アドリアマイシン及びメトトレキサート (COPADM) による寛解導入療法において、リツキシマブは化学療法開始 48 時間前 (Day -2) に投与され、化学療法開始日 (Day 0) に 2 回目が投与された。地固め療法 [シタラビン／HDMTX (CYM) 又はシタラビン／エトポシド (CYVE)] において、リツキシマブは化学療法開始直前に投与された (Day 0)。サブパイロット試験では、リツキシマブは 2 回目の寛解導入療法から投与され (合計 4 回投与)、パイロット試験では、リツキシマブは 1 回目の寛解導入療法から投与された (合計 6 回投与)。

リツキシマブの血中濃度測定は、COPADM1 (パイロット試験のみ) 及び COPADM2 (パイロット試験及びサブパイロット試験) による寛解導入療法 (投与 30 分前にピーク値及び投与後 1～2 時間にトラフ値)、並びに地固め療法後 (最終投与完了後 1、3、6、9 ヶ月後) に実施し、3 点以上が測定された場合はリツキシマブの終末相半減期を算出した。

リツキシマブの血中濃度のピークは、各寛解導入療法の 2 回目投与時にみられた (グループ B= 中程度リスク群 26 例: 299 ± 19 µg/mL、384 ± 25 µg/mL、グループ C= 高リスク群 15 例: 245 ± 31 µg/mL、321 ± 32 µg/mL)。半減期の平均値 ± SD は、グループ B で 29 日 ± 7 日、グループ C で 26 日 ± 3 日であった。血中からリツキシマブが検出限界以下となるまでの期間の中央値は、リツキシマブ最終投与後 9 ヶ月であった。また、グループ C の患者は、グループ B の患者に比べ、リツキシマブのピーク値及びトラフ値が低かった。年齢と治療前の LDH 値が上記の薬物動態パラメータに与える影響を調査するため、グラフ解析が行われた。治療前の LDH が ULN の 2 倍以上を示す患者では、寛解導入療法 1 コース目の治療期間中及び寛解導入療法 1 コース目の最後のリツキシマブ投与後 3 週時点のピーク値及びトラフ値が低いことが示された。グループ B の小児 (13 歳未満) では、思春期 (13 歳以上) の患者に比べてピーク濃度がより高く、トラフ値は同程度で、半減期が短い傾向を示した。

<日本における臨床試験等>

- 1) 日本小児がん研究グループにより、「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験」(jRCTs041180089) ^{20), 21)}が実施されている (「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実

態について（１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について」参照。

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

- 1) Management of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas in the Pediatric, Adolescent, and Young Adult Population: An Adult vs. Pediatric Perspective. (Sheikh IN, et al. Cancers (Basel) 2022; 14(12): 2912.) ²²⁾

小児及び思春期 BL 並びに DLBCL における最も一般的な治療レジメンの一つとして、Inter-B-NHL Ritux 2010: FAB/LMB レジメンへのリツキシマブの上乗せを挙げているほか、下記の記載がある。

最近では、欧州の Intergroup/COG Inter-B-NHL Ritux 2010 試験が行われ、BL 又は DLBCL の高リスク小児患者を化学療法±リツキシマブ群にランダム化し、1 年 EFS はリツキシマブ併用化学療法群が 94.2%であり、化学療法単独群の 81.5%と比較してリツキシマブ群の優位性が認められたため早期に終了した。さらに、進行性（ステージ III/IV 期）小児 NHL を対象とした研究において、Goldman らは、リツキシマブの使用により、EFS 及び OS の維持に必要なアントラサイクリン用量を 60%削減させ得ることを示した。実際に、FAB グループ B における 4 年 EFS 及び OS が 100%であったことから、リツキシマブによりアントラサイクリンの総投与量を 50 mg/m²まで減量し得ることが示された。これらの研究は、リツキシマブが進行期を含む CD20 陽性 NHL の治療に非常に有用であり、副作用軽減のため従来の化学療法の投与量を減量し得ることを示唆している。2021 年 12 月、FDA は Inter-B-NHL-Ritux 2010 試験の結果に基づき、生後 6 ヶ月齢から 18 歳までの DLBCL 又は BL における化学療法との併用に対するリツキシマブの使用を承認した。

- 2) Novel Therapies Potentially Available for Pediatric B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. (Harker-Murray PD, et al. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(8): 1125-1134.) ²³⁾

化学療法にモノクローナル抗体を併用することで高悪性度患者の生存率が改善し、リツキシマブについて以下の記載がある。

標準化学療法にリツキシマブを上乗せすることで、成人 DLBCL における 3 年時点の EFS は 59% (95%CI: 54-64%) から 79% (95%CI: 75-83%) に改善した (P<.0001)。新たに B-NHL と診断された小児患者を対象とした第 II 相臨床試験において、リツキシマブ単剤療法は投与 5 日後の奏効率が 41.4% (95%CI: 31-52%) であった。リツキシマブは、Children's Oncology Group (COG) のパイロット試験で標準化学療法と併用した場合も安全であることが示され、中リスクの FAB グループ B (ステージ III/IV 期) 患者の 3 年時点の EFS は 95% (95%CI: 80-99%)、高リスクのグループ C 患者の 3 年時点の EFS は 90% (95%CI: 76-96%) であった。この試験では、CNS 病変の有無にかかわらず有効性は同等であった。直近では、BL 及び DLBCL の高リスク患者をリツキシマブ併用化学療法群又は化学療法群にランダム化した European

Intergroup/COG Inter-B-NHL 2010 試験が実施されたが、1 年時点の EFS が、化学療法群の 81.5% (95%CI: 73.0-87.8%) に対してリツキシマブ併用化学療法群では 94.2% (95%CI: 88.5-97.2%) に改善したため、早期に中止された。高悪性度 NHL におけるリツキシマブ併用後の成績から、リツキシマブは低悪性度 NHL においても標準化学療法に上乗せされるべきであると推察されるが、臨床試験では検討されていない。

(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) 本剤と LMB レジメンの併用に関して記載のある教科書等はなし

<日本における教科書等>

1) 小児血液・腫瘍学 改訂第 2 版²⁴⁾

第 2 章小児がん A 造血器腫瘍

7 非ホジキンリンパ腫など 小児 BL、DLBCL に対する治療

NCI による PDQ[®]には standard treatment option として FAB/LMB96、Inter-B-NHL Ritux 2010、NHL-BFM95 が提示されている。Inter-B-NHL Ritux 2010 は、高リスク群（血清 LDH 高値を伴う stage 3 および stage 4）に対し、FAB/LMB96 標準化学療法にリツキシマブを追加する有効性の評価を目的としたランダム化国際臨床試験である。リツキシマブ追加群の 3 年無イベント生存率(EFS)は 93.9%であり、FAB/LMB96 標準化学療法群の 82.3%を上回った(Hazard ratio 0.32, p= 0.00096)。国内においては、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) により JPLSG B-NHL03 試験が行われ、低リスク群に対し前述の国際的標準治療と同等の EFS が報告された。高リスク群に対するリツキシマブ追加 FAB/LMB96 化学療法の有効性、安全性の評価を目的とした JPLSG B-NHL14 試験 (jRCTs041180089) は、本稿執筆時 (2021 年 2 月) において登録を終了し、観察期間中 (2021 年 9 月までの予定) である。

2) 小児科ベストプラクティス 小児白血病・リンパ腫—Strategy & Practice²⁵⁾

7 章 リンパ腫・リンパ増殖性疾患

非 Hodgkin リンパ腫の診断・治療 小児非 Hodgkin リンパ腫の治療

成熟 B 細胞性リンパ腫 (BL、DLBCL)

近年、成人においては標準治療 (R-CHOP)に組み込まれている抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブに関して、小児の高リスク群の治療への導入が検討された。欧米における国際共同ランダム化第 III 相試験である Inter-B-NHL Ritux 2010 により、進行期成熟 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ追加 LMB 治療の有効性が検証され、標準療法へのリツキシマブ追加群で優れた成績（無再発生存率 94.2% vs. 81.5%）が得られ、進行期の成熟 B 細胞性リンパ腫の標準治療となった。

日本においても Inter-B-NHL Ritux 2010 試験のリツキシマブ追加アームの有効性、安全性を

確認する JPLSG B-NHL-14 試験が実施され、登録が完了しており現在観察期間である。成熟 B 細胞性リンパ腫の初発治療はほぼ標準化されたといえるが、次の課題として、非常に予後良好ではある低・中間リスクの成熟 B 細胞性リンパ腫に対する治療軽減が挙げられる。

3) 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 5 版²⁶⁾

第 IV 章 高齢者，小児，合併症を有する患者の悪性リンパ腫

2 小児の悪性リンパ腫 小児の成熟 B 細胞性リンパ腫 (B-NHL)

成人では広く使われていたが小児では報告のなかった rituximab の導入が the European Intergroup for Childhood NHL (EICNHL) にて行われ (Inter-B-NHL Ritux 2010)、わが国においても B-NHL14 スタディとしてパラレル研究が行われた。この結果は、rituximab 群と非 rituximab 群との比較において 3 年時の EFS が 93.9%および 82.3%となり rituximab 群の良好な成績が報告されている。このことから、小児においても rituximab を含んだレジメンが成熟 B 細胞性リンパ腫の標準的な治療になるものと考えられる。

4) 血液専門医テキスト 改訂第 4 版²⁷⁾

第 XII 章 小児の造血器悪性腫瘍 5. 小児のリンパ腫

4 治療と予後 1) 非 Hodgkin リンパ腫 (NHL)

a) 成熟 B 細胞腫瘍 (B-NHL)

(前略) 限局例における抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab 投与の優位性を報告した研究はないが、進行期例については、欧州の European Intergroup for Childhood NHL (EICNHL) と米国の Children's Oncology Group (COG) による国際共同研究として、FAB/LMB96 を標準アームとしてこれに rituximab を加えた試験アームによる比較割付試験により rituximab 追加の優位性が 2020 年に報告された (3 年無イベント生存率 93.9%)。わが国でもこの試験と同じ構造で追加群のパラレル研究 (B-NHL14) が行われ、有効性と安全性の確認をしている。

(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) NCCN の診療ガイドライン

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas Version 1.2025 - April 3, 2025.⁷⁾

2) 米国国立がん研究所の PDQ®

Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - Health Professional Version.⁸⁾

3) 英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン

Guideline for management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma.¹⁶⁾

4) 欧州国際共同研究グループ (EICNHL) 及び国際 BFM 研究グループによる、小児及び思春期の NHL に関する欧州標準臨床診療レコメンデーション

European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence.¹⁷⁾

以上のガイドライン等については、「3. (2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」の項を参照。

<日本におけるガイドライン等>

1) 本剤と LMB レジメンの併用投与に関して記載のあるガイドライン等はなし

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発企業（全薬工業株式会社）が実施した本剤と LMB レジメンの併用投与に関する臨床試験はない。

(2) 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について

日本小児がん研究グループにより、「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験」(JPLSG B-NHL14 試験) が実施された (jRCTs041180089)^{20), 21)}。

本試験の対象は、WHO 分類で未治療の成熟 B-NHL (BL、DLBCL、又は B-AL、分類不能進行性成熟 B-NHL) と診断され、LDH 値上昇を伴うステージ III 期又は IV 期の生後 6 ヶ月以上 18 歳未満の患者とした。治療群の定義は、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験で用いられた定義と同一とした。

治療法は Inter-B-NHL Ritux 2010 試験と類似の内容とし、全患者が COP レジメンによる 7 日間の前治療を受けた。その後、グループ B は COPADM レジメンを 2 サイクル受け、CYM レジメンを 2 サイクル受けた。グループ B では、HDMTX を 3 g/m² の用量で 3 時間かけて投与された。グループ C は、COPADM レジメンを 2 サイクル受けた後、CYVE レジメンを 2 サイクル、維持化学療法レジメンを 2 サイクル受けた (m1：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 HDMTX、m2：シタラビン及びエトポシド)。グループ C では、8 g/m² の HDMTX を、グループ C1 及びグループ C3 の最初の COPADM レジメンでは 4 時間、グループ C3 では最初の COPADM レジメン以外では 24 時間かけて投与された。全患者に対し、寛解導入療法の 2 サイクル (R-COPADM レジメン) 及びその後の地固め療法の 2 サイクル (R-CYM 又は R-CYVE レジメン) 中に、リツキシマブ (375 mg/m²) が計 6 回投与された。

主要評価項目は3年EFSとし、EFSは治験登録から最初のイベントまでの期間と定義した。イベントには、死因を問わない死亡、地固め療法の2回目のコースを受けた後の組織学的に生存可能な腫瘍細胞の存在、再発、進行又は二次性悪性腫瘍が含まれた。副次評価項目は、OS、CR率、毒性プロファイル、IgG濃度、免疫グロブリン療法（以下、IVIG療法）の必要性により評価した免疫機能の改善とした。

本試験には、2016年4月から2018年9月までに31施設から45例が登録され、追跡調査期間の中央値は47.5ヵ月（範囲：0.2-65.1ヵ月）、患者背景は下表のとおりであった。

表 患者背景

項目	N=45
性別	
男性	34 (75.6%)
年齢	
範囲（中央値）[歳]	1 - 17 (8)
6歳未満	11 (24.4%)
6歳以上12歳未満	18 (40.0%)
12歳以上15歳未満	12 (26.7%)
15歳以上	4 (8.9%)
病理診断 ^a	
BL又は成熟B-ALL	33 (73.3%)
DLBCL	5 (11.1%)
B-AL、分類不能進行性成熟B-NHL	6 (13.3%)
該当なし	1 (2.2%)
治療群	
グループB	18 (40.0%)
グループC1	21 (46.7%)
グループC3	5 (11.1%)
pre-phase COP後不適格	1 (2.2%)
Murphy分類、白血病	
ステージIII	13 (28.9%)
ステージIV	10 (22.2%)
白血病	21 (46.7%)
該当なし	1 (2.2%)
中枢神経系病変	
無し	35 (77.8%)
有り	10 (22.2%)
LDH	
範囲 [IU/L]	256 - 7210
上昇例 (≥ 500 IU/L)	38 (84.4%)
原発部位又は種類	
胸部	2 (4.4%)
腹部又は後腹膜	17 (37.8%)

頭頸部（皮膚及びリンパ節を除く）	5 (11.1%)
末梢リンパ節	1 (2.2%)
脳腫瘍	0 (-)
その他の部位	2 (4.4%)
白血病の臨床症状	17 (37.8%)
該当なし	1 (2.2%)

略語：B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; COP, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone.

a フローサイトメトリー解析用の病理スライド及び/又は検体は、45 例中 38 例（84.4%）で中央判定された。

3 年 EFS は 97.7% (95%CI: 84.9-99.7)、OS は 100%であった。唯一のイベントは DLBCL の患者に発生した再発であった。当該患者の登録から再発までの期間は 13 ヶ月であり、再発後にグループ B で治療を受けたところ、評価時（2 回目の R-CYM の前）に CR を達成した。当該患者は初回診断から 3 年時点で生存が確認され、2 度目の CR 期にあった。

44 例中 11 例（25%）で、リツキシマブの初回投与時に infusion-related reaction が認められた。そのうち 7 例の infusion-related reaction に対する処置は不要であり（grade 1）、残りの 4 例はリツキシマブの投与を中断したものの、対症療法に速やかに反応した（grade 2）。Infusion-related reaction の発現割合は、リツキシマブの 2 回目投与、3 回目投与、それ以降の投与でそれぞれ 4.6%、2.3%、0%に減少した。リツキシマブの投与に関連した長期症状や生命を脅かす事象は認めなかった。全治療期間中、26 例（57.8%）で grade 3 以上の非血液学的有害事象を認め、COP 前治療後に最も頻度の高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（24/44 例、54.5%）であった。発熱性好中球減少症の発現割合は、グループ B で 6/18 例（33.3%）、グループ C で 18/26 例（69.2%）であった。COP 前治療後に grade 3 以上の感染症は 7 例（15.9%）で発現し、そのうちグループ C1 の 1 例で grade 4 の敗血症を認めた。Grade 3 の帯状疱疹が 2 例で認められ、1 例は最初の R-COPADM 治療中に、もう 1 例は治療終了後 1 年目に発症した。治療に関連した死亡は認められなかった。また、8 例で 10 件の重症の有害事象が報告され、その内訳は感染症 3 件（腸炎、肺感染）、白質脳症関連 3 件（意識レベル低下、白質脳症）、リンパ腫治療関連 2 件（腸穿孔、腫瘍崩壊症候群）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇 1 件、急性腎不全 1 件であった。急性腎不全は HDMTX に関連したものであった。これらのうち、4 件の重症の有害事象（意識レベル低下、腸穿孔、腸炎、白質脳症）については、リツキシマブに関連する可能性があるかと判断された。8 例全例が後遺症なく重症の有害事象から回復した。

IgG 値について、25 例（56.8%）では治療終了後と登録から 1 年後の両方の時点で、基準値未満であることが確認された。20 例（45.5%）が少なくとも 1 回の IVIG 療法を受けた。そのうち 8 例（18.2%）は登録から 1 年後も IVIG 療法を受けていた。IVIG 療法の主な理由は、帯状疱疹のために投与された 1 例を除き、IgG 値の低下であった。末梢血中のリンパ球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者の割合は、治療後 1～3 ヶ月時点の 77.3%から、登録 1 年後には 2.3%に減少した。

本試験により、高リスクの成熟 B-NHL の日本人小児患者に対するリツキシマブと LMB レ

ジメンの併用投与の有効性と安全性が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本剤と LMB レジメン併用の有効性については、高リスクの B-NHL (LDH が上昇したステージ III/IV 期) 又は急性白血病の 18 歳未満 328 例を対象に実施された Inter-B-NHL Ritux 2010 試験¹⁹⁾にて、リツキシマブ併用化学療法群の 1 年時点の EFS が 94.2%で、化学療法単独群の 81.5%と比較して有意な改善が認められた。当該結果に基づき、欧州では 2020 年 3 月に、米国では 2021 年 12 月に、生後 6 ヶ月から 18 歳までの DLBCL 又は BL における LMB レジメンとの併用に対する本剤の使用が承認されており、欧米においては既に本剤と LMB レジメンの併用投与について、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。

本邦においては、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており^{20), 21)}、3 年 EFS は 97.7% (95%CI: 84.9-99.7)、OS は 100%であったことから、高リスクの成熟 B-NHL の日本人小児患者に対する本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性が示されている。

本剤は B 細胞表面の CD20 に対するモノクローナル抗体製剤であり、ADCC (抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用) や CDC (補体依存性細胞傷害作用) を介し、B 細胞を傷害して抗腫瘍効果を示し、単剤又は化学療法との併用により B-NHL に対して国内外で承認されている。B 細胞表面の CD20 の発現や B 細胞傷害の機序に人種差は認められないと考えられることから、欧米において標準的治療と位置づけられる本剤と LMB レジメンの併用投与について、日本人患者においても同様の有効性が期待できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について」に示したとおり、本邦において小児の B-NHL 患者に対して本剤と LMB レジメンを併用した場合に確認された安全性情報は、これまでに蓄積された本剤の安全性情報と同様であると考えられることから、本剤の特徴的な副作用である infusion reaction や感染症に十分注意し、予防処置を実施することで、本邦においても小児の B-NHL 患者に対して本剤と LMB レジメンの併用投与は可能であると考ええる。

小児の B-NHL 患者に対する本剤と LMB レジメンの併用投与によって報告された有害事象の多くは軽症から中等症の事象であり、本剤でこれまでに確認されている infusion reaction や感染症が主な事象であった。また、報告された有害事象については、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている。

なお、死亡例に関する報告があるが、その原因は治療とは関連がない場合がほとんどであ

り、治療と関連ありと判断された患者^{1), 10)}では、免疫抑制状態による感染症への罹患が起因したものと考えられる。

以上より、小児の B-NHL 患者に対して本剤と LMB レジメンを併用投与する際の安全性については、小児の B-NHL の治療に十分精通している医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本剤の既知の安全性情報の範囲内であると推定できる。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

「７．公知申請の妥当性について」の「（１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」及び「（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」に示したとおり、本剤と LMB レジメンとの併用投与は、海外臨床試験（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験）の結果を基に欧米で既に承認されており、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。

本邦においては、「６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について（２）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について」に示したとおり、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており、本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性及び安全性が確認されている。

以上より、国内外において本剤と LMB レジメンの併用投与は小児の B-NHL 患者に対する治療選択肢の 1 つとして医学薬学上公知と考えられることから、公知申請は妥当であると考ええる。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

本剤は既に成人の CD20 陽性の B-NHL に対する治療薬として全世界で承認されており、日本においては 2001 年 9 月の発売以降 20 年以上にわたって、本剤単剤又は多剤化学療法との併用で使用されてきた実績がある。本剤は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、CD20 陽性が確認された B-NHL であれば成人、小児を問わず治療効果が期待できる。

本剤と LMB レジメンの併用投与については、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験の結果を基に既に欧米で承認されており、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。

本邦においては、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており、日本人小児の BL、DLBCL、又は B-AL、分類不能進行性成熟 B-NHL における本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性及び安全性が確認されている。

したがって、効能・効果については、「小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バークットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）」とすることが妥当と考える。

(2) 用法・用量について

本剤1回量 375 mg/m²を LMB レジメンの寛解導入療法及び地固め療法の各サイクルに合わせて計6回投与する用法・用量で実施された海外臨床試験（Inter-B-NHL Ritux 2010 試験）にて、小児 B-NHL 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されていること、また、国内の小児 B-NHL 患者に対する JPLSG B-NHL14 試験においても同様の用法・用量が使用されていることから、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を、LMB レジメンの寛解導入療法及び地固め療法の各サイクルに合わせて計6回投与する。」と設定することが妥当と考える。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

現状の国内添付文書において本剤と LMB レジメンの併用投与に関する記載はないことから、本剤と LMB レジメンの併用投与による臨床成績（欧米での承認根拠試験である Inter-B-NHL Ritux 2010 試験）の説明、又は診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用する旨の記載が必要と考える。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

該当なし

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

欧米においては、Inter-B-NHL Ritux 2010 試験の結果を基に本剤と LMB レジメンの併用投与について既に承認されており、小児 B-NHL に対する一般的な治療法として位置づけられている。また、本邦においては、日本小児がん研究グループによる JPLSG B-NHL14 試験が実施されており、日本人の小児 B-NHL 患者に対する本剤と LMB レジメンの併用投与による有効性及び安全性が示されている。

したがって、現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態に不足はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当なし

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1) 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. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 72、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 26、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン引用文献)
- 2) Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. Blood 2007; 109(7): 2773-2780.
- 3) Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Blood 2007; 109(7): 2736-2743.
- 4) 米国添付文書 Rituxan® (2021 年 12 月改訂版)
- 5) 欧州製品情報 Mabthera® (2024 年 10 月改訂版)
- 6) 加国製品情報 Rituxan® (2023 年 6 月改訂版)
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas Version 1.2025 - April 3, 2025.
- 8) National Cancer Institute, Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq> [Cited 2025 May 7]
- 9) Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. Leukemia 2013; 27(5): 1174-1177. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 77、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 24、英国 Children's Cancer and Leukaemia Group の診療ガイドライン引用文献)
- 10) Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. Br J Haematol 2014; 167(3): 394-401. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 81、米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 31)
- 11) Frazer JK, Li KJ, Galardy PJ, et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. Br J Haematol 2019; 185 (2): 374-377. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 83、米国国立がん研究所

の PDQ®引用文献番号 32)

- 12) Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica* 2022; 107(9): 2173-2182. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 122)
- 13) Dourthe ME, Auperin A, Rigaud C, et al. Excellent outcome of children/adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB-based chemotherapy regimen with rituximab. *Haematologica* 2024; 109(11): 3790-3794. (米国 NCCN の診療ガイドライン引用文献番号 123)
- 14) Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2013; 162(5): 678-683. (米国国立がん研究所の PDQ® 引用文献番号 30)
- 15) Alexander S, Aupérin A, Bomken S, et al. Effect of rituximab on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prespecified secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(6): e445-e457. (米国国立がん研究所の PDQ®引用文献番号 33)
- 16) Bhuller K, Bomken S, Burke A, et al. Guideline for management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (Final Version March 2020). CCLG NHL Special Interest Group & Paediatric Oncology Pharmacy Group.
- 17) European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence. (Version 1.0, 04.10.2021)
- 18) Minard-Colin V, Auperin A, Pilon M, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15 suppl): 10507-10507. (Meeting Abstract: 2016 ASCO Annual Meeting I)
- 19) Jeon W, Koh YK, Kang S, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with aggressive mature B-cell lymphoma: a single-center analysis. *Blood Res* 2022; 57(1): 41-50.
- 20) 臨床研究等提出・公開システム. Available from: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCTs041180089> [Cited 2025 May 7]
- 21) Mori T, Osumi T, Kada A, et al. Rituximab with standard LMB chemotherapy in pediatric high-risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the JPLSG B-NHL14 trial. *Eur J Haematol* 2024; 112(4): 585-593.
- 22) Sheikh IN, Elgehiny A, Ragoonanan D, et al. Management of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas in the Pediatric, Adolescent, and Young Adult Population: An Adult vs. Pediatric

- Perspective. Cancers (Basel) 2022; 14(12): 2912.
- 23) Harker-Murray PD, Pommert L, Barth MJ. Novel Therapies Potentially Available for Pediatric B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(8): 1125-1134.
 - 24) 森鉄也. 第 2 章 小児がん A 造血器腫瘍 7 非ホジキンリンパ腫など. 日本小児血液・がん学会編集 小児血液・腫瘍学 改訂第 2 版, 診断と治療社, 2022, pp512-515.
 - 25) 大隅朋生. 7 章 リンパ腫・リンパ増殖性疾患 非ホジキンリンパ腫の診断・治療. 滝田順子編集 小児科ベストプラクティス 小児白血病・リンパ腫—Strategy & Practice, 中山書店, 2021, pp204-210.
 - 26) 小林良二. 第 IV 章 高齢者, 小児, 合併症を有する患者の悪性リンパ腫 2 小児の悪性リンパ腫. 永井宏和, 山口素子, 丸山大編集. 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 5 版, 南江堂, 2020, pp354-357.
 - 27) 第 XII 章 小児の造血器悪性腫瘍 5. 小児のリンパ腫. 日本血液学会編集, 血液専門医テキスト 改訂第 4 版, 南江堂, 2020, pp475-481.

第 56 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 5 年 8 月 30 日）資料 3-2（抄）

要望番号	Ⅲ①-73	要 望 者 名	日本小児血液・がん学会
要望された医薬品	一 般 名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	会 社 名	全薬工業株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	小児の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、前駆 B リンパ球性リンパ腫を含む）	
	用 法 ・ 用 量	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m ² 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。（既承認の用法・用量から「成人には」の記載を削除）	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☐ ア 〔特記事項〕 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ☐ ウ 〔特記事項〕 欧州及び米国では、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）患者等を対象に、多剤併用化学療法（以下、「LMB レジメン」）*に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「RIT」）の上乗せ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2020; 382: 2207-19）に基づき、小児 B-NHL に対する RIT と LMB レジメンとの併用投与が承認されている。また、欧米等の診療ガイドラインにおいて、当該試験成績が引用されている。以上より、要望内容のうち RIT と LMB レジメンとの併用投与は、欧米等において標準的治療の一つとして位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、RIT と LMB レジメンとの併用投与について、「ウ」に該当すると判断した。 *：若年の未治療 B-NHL 患者を対象とした海外臨床試験（FAB/LMB96 試験、Blood 2007; 109: 2773-80、Blood 2007; 109: 2736-43）に基づく化学療法レジメン	

備 考	本要望内容は、要望書提出（2013年）時点のRITの承認内容を踏まえて作成されている。その後、RITとLMBレジメンとの併用投与が海外で承認されたことを踏まえ、当該併用投与に限定して開発要請することについて、要望者も了承済みである。
----------------	---