

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-①-73
	成分名 (一般名)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
	販売名	リツキサン注 10mg/mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/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 375mg/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)

	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>■小児に関する要望 (特記事項等)</p>
	<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 130-160 人 <推定方法> 日本小児血液・がん学会の白血病・リンパ腫委員会の疫学的解析の結果から推定 14 歳以下の人口は 1693 万人で、リンパ腫は 130 例/年であることが報告されている^{企業見解文献 1)}。 また国立成育医療研究センターの小児がん情報ステーションの非ホジキンリンパ腫では、小児の非ホジキンリンパ腫の発現頻度は、小児人口の 10 万人に 1 人とされており^{企業見解文献 2)}、最新の総務省統計局の人口推計 (平成 26 年 8 月 1 日現在) から、0 歳～14 歳の人口は 1627.6 万人とされていることから^{企業見解文献 3)}、約 160 例と推定される。また、バーキットリンパ腫の発現頻度は小児非ホジキンリンパ腫の 30%～50%とされていることから、約 50 例から 90 例と推定される^{企業見解文献 4)}。 以上から推定対象患者数を 130-160 人/年とした。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) ■現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 ■国内開発なし) (特記事項等)</p>	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p>■あり □なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>	
<p>「医療</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 ■ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) □イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p>	

<p>上の必要性に係る基準への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL) はリンパ増殖性の悪性腫瘍で、多様な病型の集団であり、それぞれ異なる特徴を示し、治療方針及び治療に対する効果も異なる^{企業見解文献 5)}。WHO 分類^{企業見解文献 6)}において、B 細胞性の非ホジキンリンパ腫 (以下、B-NHL) は成熟 B 細胞腫瘍に分類される。</p> <p>「日本血液学会 日本リンパ網内系学会編 造血器腫瘍取扱い規約 2010 年 3 月第 1 版」^{企業見解文献 7)}では、小児の悪性リンパ腫は小児がんの約 10%、1/10 万人の頻度であり、日本におけるホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の発生頻度は 1:9 であること、バーキットリンパ腫 (40~50%)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (10~20%)、リンパ芽球性リンパ腫 (約 20%)、未分化大細胞リンパ腫 (約 10%) の 4 病型に分類され、成人と比較して病理組織型の多様性が少なく、進行性の病態を示す例が多いことが示されている。また、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は腹部に、前駆 T 細胞リンパ芽球性リンパ腫は縦隔に好発し、未分化大細胞リンパ腫ではしばしば軟部組織や骨に病変を形成する。ワイドイエル輪にはバーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、皮膚には未分化大細胞リンパ腫、前駆 B 細胞リンパ芽球性リンパ腫の頻度が高く、小児 B-NHL ではリンパ節外病変を高頻度に認めることが示されている^{企業見解文献 7)}。</p> <p>小児 B-NHL では、1975 年から 2002 年までの間に生存期間が改善し、5 年生存率は約 45%から 80%以上までに改善したことが示されている^{企業見解文献 8)}。しかし、小児の再発・治療抵抗性 B-NHL の生存率は 10%~20%といわれており、化学療法剤抵抗性の患者は、再寛解を得ることが困難であることが示されている^{企業見解文献 8)}。予後不良因子としては、年齢 (幼児)、病変部位 (非リンパ芽球性 NHL の縦隔病変や中枢浸潤例等)、染色体異常、LDH 高値、初回治療で奏効が得られなかった症例が見出されており、生存期間が短い場合も確認されている^{企業見解文献 8)}。</p> <p>以上より、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>また、NHL が改善した場合でも、治療に関連した致死的な事象を含む副作用が長期間にわたり継続又は発現し長期の追跡が必要であることが示されている^{企業見解文献 9)}。小児 NHL に対する治療は、多剤化学療法が用いられており、投与量が多い場合や、治療強度が極めて高い治療法もあり致死的な治療関連有害事象の発現も懸念され、さらに、小児患者においては、化学療法剤による晩期障害 (late effects) を考慮する必要がある^{企業見解文献 10)}ことから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」にも該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>
---	--

	<p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>日本小児血液・がん学会より提出された要望書にあるとおり、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p> <p>本薬は、国内外において、成人 B 細胞性非ホジキンリンパ腫(以下、B-NHL)に対して 10 年以上使用されているが、国内外で小児 B-NHL に対する承認は得られていない。しかし、米国 National Cancer Institute の PDQ <small>企業見解文献 8)</small> や National Comprehensive Cancer Network <small>企業見解文献 11)</small> のガイドラインにリツキシマブの使用が推奨されている。</p> <p>また、「日本小児血液・がん学会 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011 年版、リンパ腫」においても本薬と化学療法の併用について示されている <small>企業見解文献 12)</small>。</p> <p>国内外のガイドラインにおいて本薬の使用について示されており、また、小児 B-NHL 患者における化学療法剤による晩期障害 (late effects) の回避についても期待されている。</p> <p>本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原に結合し B 細胞を傷害することで薬理作用を示すが、これまで CD20 抗原の発現に人種差は認められていないこと、国内外のガイドラインから小児 B-NHL に対しては化学療法を中心とした治療が行われることから、国内外で治療方針に違いはないと考えられ、リツキシマブも、小児 B-NHL に対する治療法の 1 つとして有用性が期待できると考えられる。</p>
備考	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
	米国	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>RITUXAN® (Genentech Inc.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> 1 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキサン®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。 </td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		販売名 (企業名)	RITUXAN® (Genentech Inc.)	効能・効果
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)							
販売名 (企業名)	RITUXAN® (Genentech Inc.)						
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®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。						

			<ul style="list-style-type: none"> ・再発性難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の単剤療法剤 ・未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に初回化学療法と併用、及び、リツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者の単剤維持投与 ・非進行性 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の初回 CVP 化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法と併用 <p>1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサン®注(リツキシマブ) 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 CLL の治療に使用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ (RA) リツキサン®注(リツキシマブ) は、TNF 拮抗剤の効果が不十分な中等度～高度の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。</p> <p>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®注 (リツキシマブ) は、グルココルチコイドとの併用において成人の多発血管炎性肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の治療に使用される。</p> <p>(小児に限定した CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認はない。) 学会からの要望内容から変更なし。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>投与は静注のみ [Dosage and Administration (2.7) 参照]。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。各回の投与前にプレメディケーションを実施すること [Dosage and Administration (2.7) 参照]。重篤な infusion reaction が発現した場合、死亡に至る可能性</p>

			<p>があるため、リツキシマブは専門医のもと、適切な処置が実施できる環境下において投与する。[Warnings and Precautions (5.1) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回投与: 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、30 分ごとに 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 2 回目以降の投与: 標準的投与: 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 分ごとに 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 未治療のろ胞性 NHL 及び DLBCL 患者に対する投与 第 1 サイクルでグレード 3 又はグレード 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルコルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。 投与開始速度として、投与量の 20%を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤（投与量の 80%に相当）を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで（第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで）、90 分間点滴静注を用いることができる。 治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない[Clinical Studies (14.4)参照]。 <ul style="list-style-type: none"> Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する [Boxed Warning, Warnings and Precautions(5.1) 参照]。症状が改善したら、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞
--	--	--	--

			<p>性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与</p> <p>1 週間に 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 <p>1 週間に 1 回投与を、4 回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 <p>化学療法の各サイクル1日目に投与し、最大 8 回繰り返す。完全奏効又は部分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による維持投与を開始し、8 週ごとに 12 回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回 CVP 療法後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 <p>6～8 サイクルの CVP 療法完了後、6 ヶ月ごとに週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> びまん性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 <p>化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回投与とする。</p> <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量：</p> <ul style="list-style-type: none"> FC 化学療法開始前日に 375 mg/m² を投与し、その後の 2～6 サイクルは各サイクルの初日 (day 1) に 500 mg/m² を投与する(28 日ごと)。 <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間以内に 250 mg/m² を投与する。 リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7～9 日前に行う。 Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> 1000 mg を 2 週間の間隔を開けて 2 回静脈内投与する。 Infusion reactions の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾン 100 mg 又は相当量のグルココルチコ
--	--	--	---

			<p>イドを、各投与の 30 分前に静注することが推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 回投与後の再投与は、24 週ごと、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16 週間より早期に投与してはならない。 ・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リツキサン 375 mg/m² を週 1 回、4 回投与する。 ・ 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1000mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾロン 1 mg/kg/day を経口投与 (80mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。 ・ 4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない [Warnings and Precautions (5.14) 参照]。 <p>2.7 推奨される併用療法</p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法を構成するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [Clinical Studies (14.4)参照]。</p> <p>RA 患者では、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100 mg の静注又は相当量のグルココルチコイドの投与が推奨される。</p> <p>GPA 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンに併用して投与する [Dosage And Administration (2.6) 参照]</p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシステイス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p>PCP に対する予防的処置は、GPA 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月間以上継続することが推奨される。</p>
		備考	
英国		販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for

			infusion (Roche Registration Limited)
		<p>効能・効果</p>	<p>4.1 適応症</p> <p>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。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>寛解導入療法に効果を示した濾胞性リンパ腫患者に対する維持投与。</p> <p>マブセラ単独投与として、化学療法抵抗性若しくは化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキシルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病(CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。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、若しく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。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が効果不十分若しくは忍容性がない疾患活動性が高い成人の関節リウマチに対する治療。</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。</p>

		<p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な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寛解導入治療。</p> <p>（小児に限定した CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認はない。）</p> <p>学会からの要望内容から変更なし。</p>	
	用法・用量		<p>最新の製品情報により改訂。</p> <p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に最大限の蘇生処置が実施可能な医療施設において投与を行う（4.4 参照）。</p> <p>アセトアミノフェン及びジフェンヒドรามインといった解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬から構成される前投薬を、各々のマブセラ投与前に必ず行うこと。</p> <p>非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者において、治療にグルココルチコイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。</p> <p>関節リウマチ患者では、infusion related reactions（IRRs）の発現率と重篤度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100mg 静注による前投薬を、マブセラ投与の 30 分前に完了すること。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎の患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000mg/日を 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治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与すること（80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に</p>

			<p>応じ、可能な限り早期に漸減する)。</p> <p>薬量学 処方に従い患者に投与する剤型を製品ラベルにより確認すること。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 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／治療抵抗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。</p> <p>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 ヶ月ごとに (寛解導入療法のマブセラ最終投与から 2 ヶ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性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 3 ヶ月ごとに (寛解導入療法のマブセラ最終投与から 3 ヶ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</p> <p>単剤療法 再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 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 の成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単剤投与の推奨投与量：375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。 再発又は治療抵抗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マブセラの再投与を行う場合のマブセラ単剤投与の推奨投与量：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)</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリン</p>
--	--	--	--

			<p>パ腫</p> <p>マブセラは CHOP 化学療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375 mg/m² (体表面積) であり、化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 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。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>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して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / L$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び／若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療及び再発又は治療抵抗性 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 day 0 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) で、合計 6 サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>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 (Annex IIIA-Labeling)。</p> <p>マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>2 回投与後に治療を施行する場合は、前回の投与を起点として 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い、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。</p>
--	--	--	---

			<p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から16～24週の間に見ら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。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>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。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2 (体表面積) の静脈内投与を、週1回、4週間行う (合計4回投与)。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎 (PCP) に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>小児科集団</p> <p>小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者患者では投与量の調節は必要とされない。</p> <p>投与方法</p> <p>マブセラの希釈液は、専用ラインを通じて静脈内注射すること。ボラス投与はしないこと。</p> <p>患者のサイトカイン放出症候群の発現を注意深くモニターすること (4.4 参照)。重篤な反応、特に重篤な呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候が生じた患者は、直ちに投与を中断すること。非ホジキンリンパ腫患者に関しては、適切な臨床検査により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。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常に回復するまで</p>
--	--	--	--

			<p>投与を再開してはならない。投与を再開する場合、中断前の 1/2 以下の速度で投与を開始できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例ごとに厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の infusion related reaction (IRR) (4.8) 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、注入速度を上げてよい。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与を開始してから 30 分後から 30 分ごとに 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>全ての効能・効果</p> <p>2 回目以降は 100mg/時でマブセラの投与を開始でき、30 分ごとに 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>急速点滴静注</p> <p>第 1 回目投与又はその後の投与で、マブセラ 1000mg を標準的な投与速度で投与した場合、重篤な infusion related reaction を認めない患者では、第 2 回目以降又は標準的投与速度での投与後に、先行投与と同一の希釈倍率 (4mg/mL、250mL) を用いて、より速い投与速度で点滴静注できる。最初の 30 分間は 250mg/時で投与し、その後の 90 分間は 600mg/時で投与する。この急速点滴静注で忍容性が認められた場合には、その後の投与では急速点滴静注できる。</p> <p>不整脈を含む臨床的に重篤な循環器系の疾患を有する患者、過去に生物学的製剤やマブセラで重篤な infusion reaction を発現した患者では、急速点滴静注は行わない。</p>
--	--	--	--

		備考	
独国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	備考	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
仏国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	備考	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
加国	販売名（企業名）	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)	
	効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。 ・ CD20 陽性のびまん性大細胞型 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、臨床病期 III/IV のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、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 とリツキシマブ併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 ・ 未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP 療法とリツキシマブとの併用療法又は CVP とリ 	

		<p>ツキシマブとの併用療法による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサン (リツキシマブ) は未治療又は既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法で使用される。</p> <p>CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC 療法 (リツキシマブ、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 療法の治療効果は検討されていない (詳細は、CLINICAL TRIALS 参照)。</p> <p>高齢者 (65 歳以上) : CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用療法は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは忍容性が認められない成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。 <p>リツキサンとメトトレキサートとの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発性血管炎 (MPA)</p> <p>リツキサンとグルココルチコイドの併用による、重症の活動性多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発性血管炎 (MPA) に罹患している成人患者に対する寛解導入治療。</p> <p>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</p>
--	--	--

			(小児に限定した CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認はない。) 学会からの要望内容から変更なし。
		用法・用量	学会からの要望内容から変更なし。
		備考	
豪国	販売名 (企業名)	MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)	
	効能・効果	<p>効能効果</p> <p><i>非ホジキンリンパ腫</i> マブセラ® は、下記疾患を有する患者の治療に使用される</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD20 陽性、未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 • CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 • CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。 <p><i>慢性リンパ性白血病</i> 化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p> <p><i>関節リウマチ</i> マブセラとメトトレキサートとの併用で、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療 マブセラは、メトトレキサートとの併用により、関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断により確認されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー) (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ウェゲナー肉芽腫症) 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治療。マブセラによる再治療の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(小児に限定した CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認はない。)</p>	

			学会からの要望内容から変更なし。
		用法・用量	<p>最新の製品情報により改訂。</p> <p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラ静注用は皮下注射には使用しない。処方に従い患者に投与する剤型（静注、皮下注）を製品ラベルにより確認すること。</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>他の生物学的製剤への変更は処方医の同意が必要である。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の30分から60分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤投与における推奨投与量は375 mg/m²とし、週1回静脈内投与を4回繰り返す。</p> <p>CHOP 化学療法と併用する場合のマブセラの推奨投与量は、375 mg/m²とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する（6サイクル）。</p> <p>未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m²とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion related reactions が発現した場合、化学療法開始までに回復しなければならない。</p> <p>維持療法</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持療法を行うことができる。375 mg/m²（体表面積）を3ヵ月ごと投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくはは</p>

			<p>最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP 療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m² とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との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 375 mg/m² を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m² を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>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して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>初回投与：投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時とする。過敏症状や infusion-related events が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。過敏症状や infusion-related event が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する (Precaution 参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降のマブセラ投与は、100 mg/時で開始することができ、その後、30 分ごとに 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。</p>
--	--	--	---

			<p>関節リウマチ</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の30分から60分前に行う。IRRs (Infusion-related Reactions) の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させ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。マブセラ投与の30分前までにメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する (PRECAUTIONS-Rheumatoid Arthritis 参照)。</p> <p>マブセラによる治療コースは、1000 mg の点滴静注2回で構成する。マブセラの推奨投与量は1000 mg であり、2週間間隔で2回目の点滴静注を行う。</p> <p>マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。</p> <p>マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。</p> <p>疾患活動性は定期的に評価する。疾患の徴候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第1回目投与の16週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの6~12ヵ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。</p> <p>ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第2回目投与後に発現する infusion reactions 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。更に、HACA を発現した1例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の注入速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 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。</p> <p>各コースの 2 回目投与: 2 回目投与の場合</p>
--	--	--	---

			<p>100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 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。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発性血管炎 (MPA)</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドรามミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。</p> <p>GPA 及び MPA 治療における推奨投与量は 375 mg/m² とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重症の血管炎症状を治療するため、メチルプレドニゾン 1000mg/日の 1～3 日間静脈内投与とマブセラを併用することを推奨する。</p> <p>その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与する (80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する)。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分ごとに 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 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。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎 (PJP) に対する予防処置が、必要に応じて、GPA 及び MPA 患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>高齢者：高齢者 (65 歳超) に対して、用量調節は不要である。</p>
欧米等 6 か国での標準的使用状況	備考		<p>■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>

<p>(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	<p>Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) 2014/6/6 企業見解文献 8)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>High-Stage Childhood B-cell NHL Treatment <u>Rituximab is a mouse/human chimeric monoclonal antibody targeting the CD20 antigen. Among the lymphomas that occur in children, diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma both express high levels of CD20.[6] Rituximab has been safely combined with standard doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CHOP) chemotherapy and has been shown to improve outcome in a randomized trial of adults with diffuse large B-cell lymphoma (CAN-NCIC-LY9).[7,8] In an adult study, rituximab has also been safely combined with an intensive chemotherapy regimen used to treat patients with Burkitt lymphoma.[9] In children, a single-agent phase II study of rituximab performed by the BFM group showed activity in Burkitt leukemia and lymphoma.[10][Level of evidence: 2Div] A Children's Oncology Group (COG) pilot study (COG-ANHL01P1) added rituximab to baseline chemotherapy with FAB/LMB-96 therapy in patients with stage III and stage IV B-cell NHL; compared with chemotherapy-only protocols, toxicity was similar, despite a trend toward higher peak rituximab levels in younger patients.[11]; [12][Level of evidence: 3iiiA] The addition of rituximab to standard chemotherapy is now being tested in a randomized trial.</u></p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>追加なし</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>[10] Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt</p>		

		<p>leukemia. J Clin Oncol 28 (19): 3115-21, 2010 (要望書文献 11) 企業見解文献 13).</p> <p>[11] 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 162 (5): 678-83, 2013 (「3. 要望内 容に係る国内外の公表文献・成書等につい て」の「海外における臨床試験等 1) 前 方視的試験 2.」に内容記載) 企業見解文献 14).</p> <p>[12] 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 27 (5): 1174-7, 2013 (「3. 要 望内容に係る国内外の公表文献・成書等につ いて」の「海外における臨床試験等 2) 後方視試験 3.」に内容記載) 企業見解文献 15).</p>
	備考	要望書記載の 2013 年 8 月 9 日版からの更新され た部分のみ記載
英国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量	

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

	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

2015年1月27日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において”rituximab”、”pediatric または child”、および”lymphoma”にて検索し 236 報を得た。ここから、英語以外の文献、既承認 LPD、要望書に示された文献を除き、小児の NHL を対象とする前方視的試験 2 報、後方視的試験 5 報、症例報告 5 報を選択、計 12 報を以下に記載した。なお総説 (2 報) については、「(2) Peer-review 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) 前方視的試験

1. Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36(5): 395-401. 企業見解文献 16)

ロシア、Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev 他ロシア 9 施設において、進行性の B 細胞性 NHL の小児患者に対し、粘膜炎、感染症等の副作用を有するメトトレキセート (MTX) を減量した改良 NHLBFM-90 protocol とリツキシマブの併用療法が試行された。改良 BFM BNHL90 治療は 1990 年代からロシアの小児病院で実施されてきたもので、化学療法の最初の 2 コース中の MTX を原法の 5000mg/m²/24 時間から 1000mg/m²/24 時間とする (CNS 併発患者では減量しない)。リツキシマブ 375mg/m² 投与を化学療法の最初の 4 コースに加えた。治療効果は、完全寛解は症状とリンパ腫の顕微鏡的兆候の完全な消失とし、評価は治療終了後最初の年は 3 ヶ月毎、以降は 6 ヶ月毎に 5 年後まで行われた。Burkitt リンパ腫及び DLBCL (ステージ III/IV) を含む 83 例 (年齢中央値 8.84 歳、範囲 2.8-16.9 歳) のうち、36 例が BL、27 例が B-AL、20 例が DLBCL であった。MTX の化学療法中の減量について、24 例

で医師判断あるいは患者の事情により当初の予定以上の減量（約 40%、4-83%）が行われたが、他の化学療法剤あるいはリツキシマブの投与は計画通り実施された。2 例が腫瘍崩壊症候群及び感染症により化学療法による寛解導入時に死亡し、さらに BL の 2 例が治療抵抗性の腫瘍のために死亡した（早期死亡 4 例）。完全寛解は 77 例（92.8%）で達成された。完全寛解 77 例のうち、ICE 療法併用 5 例、HSCT 併用 5 例であった。再発が 2 例あり、1 例は B-AL で治療終了 1 ヶ月後に CNS で再発、もう 1 例は DLBCL (PMBCL、primary mediastinal B-cell lymphoma) で 3 ヶ月後に再発した。また BL の 2 例で治療終了後 1 年及び 6.5 年後に二次癌（ALL、lymphoblastic T-NHL）を発症しその後死亡した。寛解後の死亡は以上の 4 例で、残り 73 例は再発することなく生存している。MTX を過減量した 24 例のうち 23 例は寛解、1 例は治療抵抗性で早期に死亡した BL であった。予定通りの MTX 減量例と過減量例で EFS に差はなかった。Overall survival (OS) は追跡期間中央値 65.2 ヶ月で 82%±8%であった。最初のリツキシマブ投与時、25 例（30.1%）で軽微な有害事象（頭痛、鼻閉、発熱、蕁麻疹）がみられた。低血圧と尿量減少が 1 例にみられ、気管支閉塞が 5 例にみられたがいずれも気管支拡張薬により回復した。重篤な感染症の発現はなかった。リツキシマブ併用と化学療法 1、2 コース中の MTX の 1g/m² への減量は小児期の進行期 B 細胞性 NHL の治療において有用である。

2. 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. 企業見解文献 14)

米国 University at Buffalo 他にて、French-American-British/Lymphome Malins de Burkitt (FAB/LMB96) chemotherapy にリツキシマブを追加し、薬物動態と安全性を検証する ANHL01P1 試験に 41 例の Stage III/IV の mature B-cell lymphoma/leukaemia の小児及び青年患者が登録された。リツキシマブは 2 回の寛解導入の化学療法（COPADM、cyclophosphamide, vincristine, prednisone, adriamycin, methotrexate）サイクルの 2 日前と初日に 375mg/m² を投与し、2 回の地固め療法（cytarabine/high dose methotrexate または cytarabine/etoposide）のサイクルの初日に 375mg/m² が投与された。血中濃度のピークは寛解導入サイクル 2 回目の投与時にみられた（B 群=中程度リスク群 26 例：stage III/IV、299 ± 19 µg/mL、384 ± 25 µg/mL、C 群=高リスク群 15 例：BM+/CNS+、245 ± 31 µg/mL、321 ± 32 µg/mL）。半減期は B 群 29 日、C 群 26 日であった。血中から検出されなくなる中央値は投与後 9 ヶ月であった（短報、ガイドライン NCI-PDQ の追加引用文献[11]）。

2) 後方視的試験

1. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a Watch and wait" strategy after complete resection." Ann Hematol 2013; 92(11): 1537-1541. 企業見解文献 17)

オーストリア、SI. Anna Children 's Hospital 他に、小児のろ胞性リンパ腫 (FL) を対象とした international survey of pFL, including only patients with nationally centrally reviewed histopathology from 13 EICNHL and/or i-BFM study group の後方視的試験。登録 63 例の年齢中央値は 13.0 歳 (1.4-17.1 歳) で、45 例 (72%) は 10 歳以上であった。治療前の血中 LDH は 252U/L (93-550U/L)、36 例 (57%) がステージ I、19 例 (30%) がステージ II、6 例 (10%) がステージ III、2 例 (3%) がステージ IV であった。44 例が複数の化学療法剤を施行され、1 例にリツキシマブ単剤投与歴があった。17 例は経過観察のみであった。36 例のステージ I の患者のうち、30 例 (83%) が完全寛解に至った (経過観察の 17 例含む)。ステージ II の 19 例では 2 例 (11%) が完全寛解となった。これらの完全寛解 32 例のうち、1 例 (経過観察例) のみが再発した。追跡期間中央値 2.2 年 (0.19-8.71 年) での 2 年 EFS (event-free survival) は 94±5%、OS は 100%であった。

2. Bilic E, Femenic R, Konja J, et al. CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience. Coll Antropol 2010; 34(1): 171-175. 企業見解文献 18)

クロアチア、University Hospital Center Zagreb にて、改良 B-NHL-BFM-95protocol とリツキシマブの併用効果を、小児 B 細胞性 NHL 患者 7 例を対象に検討した。リツキシマブは、標準的な NHL-BFM-95protocol の化学療法サイクルの 5 日前に、375mg/m² が静注投与された (サイクル間は 28 日まで延長)。リツキシマブ投与前に paracetamol 15mg/kg を経口投与、及び diphenhydramine 1mg/kg を静注した。リツキシマブ投与は 0.5mg/kg/時から始め、最初のサイクルでは 1 時間ごとに 0.5mg/kg ずつ増量した。2 サイクル目以降は、1mg/kg から開始し、1 時間に 1mg/kg ずつ増量した。投与中に有害事象が発現した場合は直ちに投与を中止し、生理食塩水が投与された。30 分後リツキシマブ投与を最初の速度で再開した。さらに重篤な有害事象や過敏症がみられた場合は、アレルギー反応に対する治療が行われた。有効性の評価は、完全寛解は臨床症状、画像診断、血液検査、骨髄及び髄液中の腫瘍消失と定義された。登録 7 例の年齢中央値は 8 歳 (4-15.5 歳)、DLBCL が 4 例 (ステージ II : 2、ステージ IV : 2)、DLBCL/L3ALL が 1 例 (ステージ IV)、Burkitt リンパ腫 (BL) /L3ALL が 1 例 (ステージ IV)、Burkitt-like B-NHL, L3ALL が 1 例 (ステージ IV) であった。ステージ II の DLBCL 患者は 4 サイクルのリツキシマブ投与と 4 サイクルの化学療法を受けた。ステージ IV の 5 例は 6 サイクルのリツキシマブ投与と 6 サイクルの化学療法を受けた。完全寛解は 7 例全例で得られ、6 例は化学療法第 2 サイクルの前に寛解を達成していた。DLBCL (ステージ IV) の 1 例は化学療法 4 サイクル前に寛解となった。その後 6 例は化学療法終了 12 ヶ月後も寛解を維持していた。DLBCL/L3ALL の 1 例は化学療法 6 サイクルの終了 2 ヶ月後に再発した。NHL-BFM 1995 protocol による治療とリツキシマブ (化学療法の 5 日前に投与) の併用治療を施行し、放射線療法も試みたが再発 8 ヶ月後、腫瘍の播種により死亡した。治療期間中の主要な有害事象は B 細胞消失期間の延長と骨髄抑制であり、このことにより重篤な真菌感染と敗血症が発現する可能性があった。粘膜炎は全例にみられた。また全例で骨髄形成不全により血液製剤による治療

が必要であった。B-NHL-BFM-95protocol の組合せは、小児及び青年の B 細胞性 NHL に対して有効であり忍容性も高いことが示された。

3. 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. 企業見解文献 15)

COG ANHIO1 P1 試験はアメリカ、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。French-American-British (FAB) グループ B に分類される中間リスク群、St Jude ステージ III/IV、CD20 陽性、the Revised European-American Lymphoma criteria で成熟 B 細胞リンパ腫に分類される小児と 30 歳以下の青年が登録された。グループ B の化学療法の基本は FAB/LMB 96 study の B4 アームとされたものと同様である。腫瘍縮小 phase は低用量の cyclophosphamide、Oncovin、および prednisone から構成される (COP)。2 回の寛解導入コース (COPADM 1+2) は、cyclophosphamide 1.5g/m²/回、vincristine、prednisone、doxorubicin 及び高用量 methotrexate (HDMTX) 髄腔内投与 (3g/m² を 3 時間) である。続いて 2 回の地固めコースである CYM1+ 2 (cytarabine、高用量、methotrexate 投与継続) に移行する。COP 応答性 20% 以下の患者または生検で地固め療法サイクル中に残存病変が確認された患者は、以前報告されたグループ C 用の、より強力なレジメが適用された。リツキシマブ (375mg/m²/回) の投与は最初の 1 時間は 0.5mg/kg/時で開始され、以降 30 分ごとに患者の耐性に応じて投与速度が高められた。寛解導入サイクル (COP ADM) の間、リツキシマブは化学療法サイクル開始の 48 時間 (2 日) 前と開始当日 (0 日) に投与された。地固め療法サイクル (CYM) においては、リツキシマブは化学療法投与の直前 (0 日) に投与された。サブパイロット試験では、リツキシマブは寛解導入の 2 回目の化学療法サイクルから投与されていた (合計 4 回投与)。パイロット試験では、リツキシマブは最初の寛解導入サイクルから投与された (合計 6 回投与)。

ステージ III/IV の 7 症例を対象としたサブパイロット試験では、リツキシマブの 4 回投与で早期の予期しない有害事象は生じないことを確認した。Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrosis : TEN)、導入 phase における grade 3 以上の口内炎の頻度と 42 日を要する回復遅延が部分集団パイロット試験、パイロット試験での評価において重要とされた。サブパイロット試験の終了時にはまた別の一時的あるいは永続的な取り決めがなされた。7 例を対象とした部分集団パイロット試験においては、地固め療法コース (CYM2 + rituximab) の終了まで、寛解導入 phase の 2 回目のサイクル (COPADM2 + rituximab) において単一の有害事象による死亡が確認された場合、試験組織委員会は発現事象について評価し、以降も試験をそのまま継続するか、試験に修正を加えるか、あるいは試験を終了するかを決定することとした。

この試験の目的は標準療法にリツキシマブを追加することによって毒性の発現頻度と程度が過度に増大することはないことを確認するため、毒性の発現を確認し評価することであった。特に、grade 3 以上の口内炎の発現頻度と毒性発現による死亡の発生頻度につ

いて関心がもたれた。グループ B の患者が、COPADM + rituximab 療法（寛解導入 phase）で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。

寛解導入 phase のいずれかのサイクルで、グループ B の 44 例の患者中に 1 例でも Stevens-Johnson 症候群または中毒性表皮壊死症の発現がみられた場合は、事象の評価のため一時的にグループ B の患者の試験への登録は中止された。最終的に、死亡例が記録され、FAB/LMB 96 において観察された 1.2%以上の割合を超える毒性による死亡例の増加があるかどうか重要であった。

有効性評価の event-free survival (EFS) と overall survival (OS) の解析には Kaplan-Meier 曲線を用いた。

サブパイロット試験は 2004 年 6 月に開始され、7 例が登録された。1.25 年の事前に指定された安全性評価のための期間の後、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 に移行となり、以降の解析対象からは離れた。結果的に 38 例のパイロット試験患者と 7 例の部分集団パイロット患者が評価対象となった。

登録患者の平均年齢は 11 歳（1-23 歳）、4 歳未満が 11%で、男女比 3.5 : 1 であった。89%が St Jude ステージ III、48%が LDH 施設正常値の 2 倍以上、Burkitt リンパ腫 56%、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL、Diffuse large B-cell lymphoma）22%、原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫 9%であった。

毒性による死亡例はなかった。最も頻繁にみられた grade III/IV の非血液毒性は感染症、粘膜炎、疼痛であった。5 例に 19 件の重篤な有害事象が発現した。リツキシマブに明確に関連する、あるいは関連性が高いと考えられる重篤な有害事象はみられなかった。2 回目の寛解導入サイクルの後に発現した grade III の大腸炎 1 例については、リツキシマブ投与との関連の可能性があると考えられた。256 回のリツキシマブ投与において grade III/IV の輸注関連有害事象の発現報告はなかった。粘膜炎/口内炎及び Stevens-Johnson 症候群の高頻度の発現による試験中止規則を適用された例はなかった。寛解導入 phase での grade III/IV の粘膜炎の発現頻度は、COPADM 1（第 1 サイクル）で 11%、COPADM 2（第 2 サイクル）で 9%であった。ヒト抗キメラ抗体については、解析に同意した 7 例の投与後 6 週から 1 年後の 39 サンプルを調べた結果では、検出されなかった。

奏効率（完全寛解/部分寛解）は、2 回の寛解導入サイクル完了後の評価で部分集団パイロット試験患者 75%（95%信頼区間 30-95%）、パイロット試験患者 89%（95%信頼区間 73-96%）であった。最初の地固め療法サイクル後、生検による残存病変の確認で残存病変が陽性であった場合、より強力なグループ C 用の地固め療法への移行のため、生検が実施された。1 例がこの評価で残存病変が陽性となった（地固め療法後の完全寛解率は 98%）。

再発が 3 例にみられた。原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫患者 4 例のうち 2 例が登録後 8 ヶ月後及び 34 ヶ月後に再発した。残りの 41 例のうち、Burkitt リンパ腫の 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

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 EFS は 98% (95%信頼区間 79-98%)、パイロット試験患者 (リツキシマブ 6 回投与) の 3 年 EFS は 95% (95%信頼区間 80-99%)、3 年 OS は 95% (95%信頼区間 83-99%) であった。

本試験は新規に grade III/IV の成熟 B 細胞性 NHL と診断された小児及び青年患者に対する多剤化学療法に分子標的免疫療法を併用する効果について報告する最初の前方視的試験である。リツキシマブの dose-dense 療法 (集中投与) は化学療法に安全に追加可能であり、3 年 EFS は 95%であった。原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫患者の 2 例で再発をみとめたが、この疾患自体は FAB/LMB 療法に対して予後不良として知られる部分集団である。以前実施された FAB/LMB 96 試験 (6 時間の doxorubicin 投与を含む) で、grade II-IV の粘膜炎の発現率は COPADM1 (B 1, 2, 3, 4 アーム) で 43%、COPADM2 (B 3, 4 アーム) で 31%であった。この結果から doxorubicin の投与時間は現在の試験では 1 時間以内となった。これらの安全性についての結果は、成人 B 細胞性 NHL 患者を対象とした場合の、化学療法とリツキシマブ療法を併用使用する 10 年以上にわたる傾向とも一致している。ただし症例数が少なく、成人で報告されているような PML 等の悪性度の高い疾患について情報は無い。

パイロット試験 (リツキシマブ 6 回投与) の 3 年 EFS は 95% (95%信頼区間 80-99%)、3 年 OS は 95% (95%信頼区間 83-99%) であった。一方、以前の FAB/LMB 96 試験 (FAB/LMB 96 化学療法のみと同等の有用性あり) で stage III/IV の B 細胞性 NHL の 5 年 EFS は 84% (95%信頼区間 80-86%) であった。比較として成人の stage III/IV の DLBCL を対象とした R-CHOP 試験 (rituximab + cyclophosphamide、adriamycin、vincristine、prednisone) の 10 年 PFS (progression-free survival) は 37%でわずかある。小児及び青年の de novo 成熟 B 細胞性 NHL を対象として、化学療法に代わるリツキシマブの応用により、死亡率や後期合併症 (late effects) を低下させる可能性がある。

4 . Griskevicius L, Stulpinas R, Vengalyte I, et al. Favorable outcome with chemo-immunotherapy in Burkitt lymphoma and leukemia. Leuk Res 2009; 33(4): 587-588.企業見解文献 19)

2004 年 1 月から 2006 年 12 月の間にリトアニアにて Burkitt リンパ腫もしくは白血病 (BLL) と診断された 20 症例 (内 10 例が 18 歳未満) が評価の対象となった。10 例が Stage III-IV であり、高危険度群は 12 例であった。治療は BFM Group Study Protocol NHL-BFM95 に従い、また 18 歳を超える患者についても化学療法サイクル開始時にリツキシマブ 375mg/m² を投与した。自家幹細胞移植が部分寛解後の地固め療法として 1 例に施行された。生存症例の追跡期間最小値及び中央値は 14.2 カ月と 27.3 カ月であった。3 例の死亡が確認された。1 例は成人例で治療を受ける前に疾患により死亡した。1 例は小児例で、腫瘍と治療関連性の合併症により、治療前期間に死亡した。もう 1 例は成人例で、リンパ腫による胃腸出血の治療中に死亡した。残りの 17 例は生存しており、全例 CR を維持している。3 年無イベント生存率及び 3 年全生存率は 85%であった。小児と 18 歳以上の成人の間に、生存期間に統計的な差はなかった。

5. Anoop P, Sankpal S, Stiller C, et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(10): 1882-1888. 企業見解文献 20)

英国において行われた、2000年から10年間の小児の再発/難治性の成熟B細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）とBリンパ芽球性急性白血病（B-ALL）についての後方視的解析。

患者背景

36例が14施設から登録され、2例が再発または進行疾患でないため、また1例がpre-B-ALLであったため、それぞれ除外された。登録33例の年齢中央値は9.3歳（2.2-17.6歳）であった。最も多かった組織型はdiffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 16例とBurkittリンパ腫（BL）12例であり、多くはstage III（17例）またはIV（12例）であった。7例がfirst line治療抵抗例であり、残り26例が再発例であった。再発までの期間中央値は9.4年（3.2-17.9年）であった。低リスク群のグループAに分類される再発患者はなかった。最も再発頻度の高い部位は腹部であり、その次がCNSであった。

結果

追跡期間中央値4.3年で9例（27.3%）が生存していた。うち8例は初回再発例であり、1例は2回再発例であった。生存者は、全例再発をみとめず、完全寛解状態を維持した。登録33例中6例は一時的な緩和治療（palliative treatment）を受け、うち2例はリツキシマブ単剤、1例はリツキシマブと放射線療法、3例はステロイドのみによる治療を受けた。これら6例は全例再発または疾患の進行により2ヶ月以内に死亡した。したがって評価対象からこれら6例をのぞいた27例の生存率は33.3%（9/27）であった。

初回治療に対する効果

患者は中程度リスク群に分類されるグループB（23例）、または高リスク群に分類されるグループC（10例）それぞれのレジメによるfirst line治療を受けた。治療抵抗性（難治例）は7例、寛解後再発は26例（早期再発11例、後期再発15例）であった。難治例7例と早期に再発した11例の計18例のうち、早期再発例の1例をのぞく全例が死亡した（OS中央値5.7ヵ月）。後期再発例15例の生存期間中央値は未到達であった（ $p=0.04$ ）。グループCは10例全例が死亡した。

再発または進行例への寛解再導入に対する応答

治療を施行した27例のうち、13例がUKCCSG2003グループCレジメ、7例がICE（ifosfamide、carboplatin、etoposide）、2例がESHAP（etoposide、methylprednisolone、cytarabine、cisplatin）を施行された。ICEとGemOx（gemcitabine、oxaliplatin）、FAB/LMB96グループBレジメ、daunoxome、高用量cytarabineとidarubicin併用療法はそれぞれ1例

ずつに施行された。また 1 例が自家 HSCT (auto-HSCT) を受けた。

リツキシマブは 17 例に治療目的で投与され、うち 7 例が生存となった。患者は 375mg/m² を 1-2 週間隔で 1-6 回投与された。リツキシマブ総投与量を 750mg/m² (2 回投与に相当) 以上 (14 例) と以下 (13 例) で分類した場合 OS に差はなく (P=0.11)、1500mg/m² (4 回投与に相当) 以上 (10 例) と以下 (17 例) では、長期 OS との間に明確な相関がみられた (p=0.006)。

治療期間中間値 6 週目 (4-9 週) における効果は、完全寛解 (CR) 11 例、一部完全寛解 (CRu) 1 例、部分寛解 (PR) 1 例、疾患進行 (PD) 13 例であった。CR+CRu の 12 例の生存率は有意に良好で (p<0.001)、死亡は 3 例のみであった。死亡 1 例は fludarabine と cyclophosphamide および放射線全身照射が施行され、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) にて CR であったが、BL の CNS における二次的再発により 4 ヶ月以内に死亡した。1 例は短期間の CR の後 DLBCL の二次的再発により 2 ヶ月後に死亡した。残りの 1 例は難治性の縦隔性リンパ腫 (PML) で、ESHAP により CRu となったが、肺での再発のため BEAM auto-HSCT から 3 ヶ月後に死亡した。

HSCT

16 例が地固め療法として HSCT を施行した。うち 4 例は allo-HSCT (3 例が他者、1 例が家族間) で、12 例は BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) 併用の auto-HSCT であった。生存例 9 例は、全例移植例で、CR であった。HSCT 施行は OS の延長と独立に相関しており (p<0.001)、リツキシマブと併用した場合と同様であった (p=0.002)。

生存者の治療状況 (下表参照)

9 例の生存者の治療について、リツキシマブは 7 例に投与され、ほとんどは 375mg/m² の 4 回投与であった。寛解再導入のレジメは UKCCSG2003 B-NHL グループ C レジメ 5 例、ICE 3 例、FAB/LMB96 グループ B レジメ 1 例であった。9 例の生存者全例が寛解再導入後 CR を達成した。BEAM auto-HSCT は 8 例、ドナー一致 (他者間) の allo-HSCT が 1 例であった。

疾患の進行

単変量 Cox 回帰分析において、年齢、性別、再発部位と生存との相関はみられなかった。再発時の高 LDH 値はハザード比 2.86 の相関で有意ではなかった。後期再発治療例の生存期間は難治性あるいは早期再発例と比較して長期であった (p=0.04)。寛解再導入後 CR あるいは CRu を達成した患者は PR あるいは PD の患者と比較して明確に生存率が良好であった (p<0.001)。リツキシマブ 4 回投与と HSCT による地固め療法は、それぞれ有意に OS の改善に相関しており (p=0.01、p<0.001)、両者を合わせた場合も同様であった (p=0.005)。

表 生存 7 例の状況 (企業見解文献 20 Table II から作成)

年齢 歳	性 別	種類	ステージ	First line 治療	再発 時歳	再発 部位	再発時 の治療	リツキシマブ 投与量	応答	造血 幹細胞

								(mg/m ²)		移植
6.8	男	BL	III	FAB/ LMB96 groupB	7.4	CNS	CYVE × 2	1 × 375	CR	MUD allo
13.4	男	DLBCL	III	UKCCSG2003groupB	14.3	腹部	ICE × 2	4 × 375	CR	BEAM auto
10.3	男	BL	II	NHL9602 arm B	16.3	腹部	ICE × 2	4 × 375	CR	BEAM auto
17.1	男	DLBCL	III	UKCCSG2003groupB	17.9	隔膜 肺	ICE × 2	4 × 375	CR	BEAM auto
2.7	女	DLBCL	III	UKCCSG2003groupB	3.7	腹部	CYVE × 2	なし	CR	BEAM auto
10.1	男	BL	III	UKCCSG2003groupB	11	CNS 縦隔	CYVE × 2	4 × 375	CR	BEAM auto
9.2	男	DLBCL	IV	UKCCSG2003groupB	10.1	骨髄 CNS 腎臓	CYVE × 2	4 × 375	CR	BEAM auto
3.3	男	DLBCL	III	NHL9602 arm B	5.8	腹部	FAB/LMB 96groupB	なし	CR	BEAM auto
13.4	男	BL	II	UKCCSG2003groupB	14.8	腹部	CYVE × 2	4 × 375	CR	BEAM auto

略号：BL, Burkitt lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; CNS, central nervous system; ifosfamide, CYVE, high-dose cytarabine, etoposide; ICE, carboplatin, etoposide; BEAM, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; MUD, matched unrelated donor; CR, complete remission.

3) 症例報告

1. Elli M, Yilmaz S, Aydin R, et al. Rituximab used in three cases with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Mol Clin Oncol 2013; 1(3): 550-552. 企業見解文献 21)

トルコ、Ondokuz Mayıs University にて 3 例の報告。症例 1：16 歳男性、4 ヶ月の NHL-Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) 95 chemotherapy protocol に治療抵抗性の Burkitt リンパ腫に対し、3 週おきに 6 回のリツキシマブ 375mg/m² と Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) の投与を行った。腹部 CT により腫瘍の縮小が確認され、少なくとも 12 ヶ月間の寛解期間を経たのち、重篤な敗血症の全身性の進行により患者は死亡した。症例 2：14 歳男性、腸間膜と腹膜表面に最大 6cm の腹水を伴う複数のリンパ腺腫脹を確認、Burkitt リンパ腫と診断され、NHL-BFM 95 chemotherapy protocol を施行した。6 ヶ月後、一旦完全寛解を得たが、その 1 ヶ月後リンパ腫の再発が確認されたため、ICE 及び 3 週おきに 6 回のリツキシマブ 375mg/m² を投与したところ、再度の寛解が得られた。2 年後も患者は寛解を維持している。症例 3：4.5 歳女性、頭部 CT、免疫組織化学的検査により B 細胞性 NHL と診断され、NHL-BFM 95 chemotherapy protocol による治療 4 ヶ月後に、顎顔面部のびまん性 L3 型リンパ腫が確認された症例に対し、3 週おきに 2 回のリツキシマブ 375mg/m² 投与が行われた。頭蓋の腫瘍は縮退したが、患者の状態は敗血症により悪化し、急性呼吸窮迫症候群と多臓器不全を併発し、投与から 1 年後に関連性のない中枢神経リンパ腫 (CNSL) により死亡した。

2. Li Y, Huang S, Wang X, et al. Rituximab combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation improve therapeutic effects of chemotherapy in pediatric patients with Burkitt's lymphoma. J Trop Pediatr 2010; 56(5): 337-341. 企業見解文献 22)

中国、Sun Yat-sen University にて、小児の Burkitt リンパ腫に対して、化学療法とリツキシマブに、自家末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSCT、autologous peripheral blood stem cell transplantation) を併用した症例報告 2 例。両者ともリツキシマブ投与中の有害事象はみられず、完全寛解を達成し、以降再発していない。症例 1: 9 歳男性、右下腹部の痛みと腫瘍から来院し、あごと右頸部 2 ヲ所に複数のリンパ節を確認した。患者は軽微な貧血と結膜の青色化を呈し、右下腹部に 7cm×11cm の腫瘍が確認された。胸骨剣状突起の下 3cm に肝臓を触れることができた。研究所のデータにより lactate dehydrogenase (LDH) は 273UI、viral、Epstein-Barr (EB) virus capsid antigen (VC4)-IgM と early antigen (EA)-IgG のは陽性であった。下腹部、腹水中後腹膜側の広大なカルシノーマ群は MRI により確認された。症例 2: 5 歳男性、右顔膨張のため来院、腹部の膨張と右側の膨張により顔が非対称に変形していた。腫瘍が腹腔中の腹膜と腹部の浮腫へ移行していることが腹部 MRI により確認された。

両患者ともステージ III の Burkitt リンパ腫と診断され、ともに B-NHL BFM-90 protocol による治療を受けた。第 V phase と AA および BB ブロックのコース終了後、腹部 MRI により症例 1 の腹腔内のかたまりと後腹膜の膨張したリンパ節は消失していることが認められた。LDH は 104UI まで低下し、完全寛解が得られた。症例 2 については、2 回目の第 V phase と AA 及び BB ブロックのコース終了後に腹部は顕著に小さくなり、肝臓、胆嚢、脾臓も正常化、腹部の浮腫も治まっていた。LDH は 177UI まで減少した。しかしながら右あごは以前腫脹し、頸動脈鞘の両側に多くの膨張したリンパ節が残ったままであったため、評価は部分寛解であった。リツキシマブは、自家末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSCT) の当日移植前に 375mg/m² が投与された。投与は、最初の 1 時間は 50mg/時にて、その後 100mg/時まで投与速度を上げた。リツキシマブ投与前に Benadryl、Dexamethasone、Ibuprofen (Motrin) の前投与を行った。なお症例 2 では B-NHL BFM-90 protocol の化学療法時にもリツキサンを投与した。抗生物質、IVIg、ヘパリン、prostaglandin E、polyene phosphatidylcholine が感染症や肝静脈流出路閉塞等の移植時合併症を防ぐ目的で投与された。移植後白血球は 14 日、17 日にそれぞれ上昇し始め、30 日後顆粒球も回復し始めたことが骨髄検査により確認された。症例 1 は完全寛解状態を維持し、症例 2 は正常だが頸部の両側の深い位置にわずかだが急激に膨張したリンパ節の存在が MRI で確認された。両者とも現在まで完全寛解を維持し、それぞれ 4.3 年、4 年が経過している。骨髄抑制がリツキシマブ化学療法併用 B-NHL BFM-90 protocol 療法時と Auto-PBSCT 療法時でともに生じた。症例 2 ではリツキシマブ投与後末梢血 CD20 陽性細胞が 21.77% から 0.11% まで低下したことが確認されている。G-CSF、血小板、赤血球の投与が骨髄での血球生産を助け、出血や感染症といった合併症を抑制することが可能である一方、抗生物質や IVIg も感染症の抑制と緩和に有効であると考えられる。

3. Claviez A, Eckert C, Seeger K, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91(2): 272-273. 企業見解文献 23)

ドイツ、University Medical Center Schleswig Holstein Campus Kiel 他にて、再発/難治性の CD20 陽性前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病の小児 3 例に対し、リツキシマブを含む化学療法を施行し、微小残存病変 (MRD) の減少、又は低値を維持した。2 例については、その後同種幹細胞移植を行い、それぞれ 399 日、332 日時点で CR を継続している。

症例 1: 7 歳男性、両側精巣障害を有する急性リンパ性白血病 (ALL) であり、CCG-1961、CCG-1941 プロトコール治療に抵抗性であった。ALL-REZ-BFM プロトコールの高リスクに対する治療に変更したものの、細胞学的効果は認められず、第 3 コースの前、及びその後の ALL-BFM 2000 治療の前にリツキシマブ (375mg/m²/回) を投与した。症例は細胞学的に CR に達し、MRD は 10⁻³-10⁻⁴ まで減少した。その後同種幹細胞移植を行い、移植後 399 日時点で CR を維持している。

症例 2: 7 歳女性、前駆 B 細胞性 ALL であり、ALL-BFM-2000 プロトコールの中等度リスクに対する治療により寛解に達したものの、2 年後に骨髄にて再発した。その後 ALL-REZ-BFM 2002 プロトコールの S2 に対する治療を行い、第 4 ブロックの後に細胞学的寛解に達したが、MRD は高値を継続していた。その後の R1、R2 多剤併用化学療法コースの前にリツキシマブ (375mg/m²/回) を投与し、MRD は検出限界以下まで低下した。その後同種幹細胞移植を行い、移植後 332 日時点で、慢性的な移植片対宿主拒絶反応及び閉塞性細気管支炎は発現したものの、寛解を継続している。

症例 3: 5 歳女性、TEL-AML1 陽性の ALL であり、ALL-BFM-95 プロトコールにより治療されていた。診断の 44 ヶ月後、TEL-AML1 陽性の骨髄及び中枢神経系の再発が認められ、サルベージ療法を行い、2 度目の寛解に至ったものの、6 ヶ月後には再度再発し、ALL-REZ-BFM 2002 に基づく治療を行い、三度目の細胞学的寛解に達し、同種幹細胞移植を行った。移植 458 日後に再度再発し、細胞減少療法及びくも膜下細胞増殖抑制剤投与を行った。リツキシマブ (375mg/m²/回) 投与中に全身発作を発症したが、翌日には回復し、ALL-REZ-BFM 2002 プロトコールに基づく治療を継続し、寛解に至り、10 ヶ月後時点においても寛解を維持している。

4. Morris ES, Vora A. Remission induction with single agent Rituximab in a child with multiply relapsed precursor-B ALL. *Br J Haematol* 2007; 139(2): 344-345. 企業見解文献 24)

英国、Sheffield Children's Hospital からの症例報告。4 歳男性、2001 年にハイリスク前駆 B 細胞性 ALL と診断される。UK MRC 試験の B レジメンにて治療を開始し、寛解導入期の 8 日目に、治療への反応が鈍かったため、より強い C レジメンに変更した。寛解終了時に CR 到達後、3 年間の維持療法期間中は特に何も起きなかった。7 ヶ月後、骨髄と精巣の再発が認められ、UK MRC R3 再発プロトコールで再治療を行った。骨髄、中枢神経においては早急に寛解に至ったが、治療は虫垂炎、膝炎、帯状疱疹といった有害事象により難航した。二度目の寛解は、末梢血幹細胞移植により確定された。移植 3 ヶ月後、精

巢にて再発し、全身、髄腔内化学療法、睾丸摘出、陰嚢放射線療法により治療した。維持療法の薬3ヵ月後、持続性の血小板減少症が認められた。骨髄検査では正常ではあったが、その後末梢血球数が減少し、骨髄及び中枢神経系の再発と考えられた。CD20は以前陽性(60%)であり、以前の化学療法にて毒性が認められていたことから、リツキシマブ(375mg/m²)の週1回投与を選択した。中枢神経系への治療としては、2週毎のAra-C投与を行った。骨髄芽球は治療前の97%から、リツキシマブの投与3、5、7週後には48%、25%、0%と急速に減少した。しかしリツキシマブ8回目の投与後、異型芽球の微量の増加を認めたため、調整されたADEレジメンを行った。現在は骨髄移植21日後である。

<日本における臨床試験等* >

なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) 総説

1. Worch J, Rohde M, Burkhardt B. Mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents-review of standard chemotherapy regimen and perspective. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(6): 465-483.企業見解文献 25)

難治性及び再発 B-NHL と B-AL

The British Children's Cancer Study Group (CCSG)は33例の進行したあるいは再発 B-NHL 小児患者についての後方視的解析を実施した[64]。DLBCL 患者は BL よりも高頻度であった。16例が地固め療法として自家幹細胞移植 (SCT) を受け4例が同種 SCT を受けた。33例中9例が生存し、この9例は自家または同種 SCT 施行例であった。4回のリツキシマブ投与を併用する2サイクルの CYVE と ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) による寛解再導入を CCSG は推奨している。CR を達成した患者においては、自家 SCT が推奨される一方、同種 SCT の使用についてはまだ明確ではない。同様の結果が早期に報告されている。米国の CIBMTR (the Center for International Blood and Marrow Transplant Research) 解析センターにおいて SCT を対象に実施された後方視的解析では、41例の難治性あるいは再発 BL と 52例の DLBCL について、DLBCL に対する同種及び自家 HSCT 実施後の5年 EFS で差はみられず(50%と 52%)、BL でも同様であった(31%と 27%) [65]。日本の報告[66]では33例の難治性または再発 B-NHL を対象として、追跡期間中央値 48ヵ月後の4年 OS は 21±8%であった。9例の生存者のうち、3例は BL、6例は DLBCL であった。CR または PR を達成した17例中、SCT 施行例5例中の4例(自家3例、同種1例)、及び SCT を実施しなかった12例のうち3例は、疾患が進行することなく生存した。小児と少年の NHL に関する第4回の国際シンポジウムで、NHL-BFM グループのデータをもとに自家 SCT は DLBCL には十分な効果を持つ可能性があるが、BL 再発例についてはどの方法でも効果が乏しいが、同種 SCT は有効であるかもしれないと報告されている [67]。難治性及び再発 B-NHL について得られるデータの全ては、セカンドライン治療に

不応の患者は現状で治療不可能であることを示している。これらの患者に対する新規の治療法が望まれている。

小児と少年 B-NHL と B-AL に対するリツキシマブ治療

小児 B-NHL を対象とする新規治療法に関する 2 件の試験が行われている。

NHL-BFM グループが実施する臨床第 II 相試験では、リツキシマブを標準化学療法の開始時の 5 日前に単回投与する[70]。この試験の目的は CD20 陽性の B-NHL/B-AL と新規に診断された小児に対するリツキシマブの単剤としての効果を評価することにあつた。136 例が登録されリツキシマブ 375mg/m² が標準化学療法の 5 日前に投与された。主要評価項目は 5 日後における腫瘍の縮小と骨髄あるいは末梢血中の芽球の割合 (%) であつた。効果のみられた症例はリツキシマブ奏効例とした。確認された有害事象は主に輸注時関連であり、全例 late effects なしに回復した。統計学上有意となる奏効率は 65% と規定されたが、結果は 41% であつた。そのためリツキシマブの投与量は 700mg/m² まで増量された。両方の投与量について、同様の毒性と有効性を示す最終的な試験結果が最近示された[71]。効果が試験の主要エンドポイントではないという明らかな制限と、いくつかのバイアスが除外されないことにより、リツキシマブ有効例の 2 年 EFS は 96%、無効例は 97% で、リツキシマブなしの標準化学療法である NHL-BFM95 試験の 3 年 EFS の 89% を上回つた。

一方 COG は小児及び少年の進行期 B-NHL/B-AL を対象に FAB-LMB ベースの化学療法へのリツキシマブ追加における安全性、毒性、薬物動態を評価する試験を実施している。患者はリスクに応じて分類され (中間リスク群はグループ B : 48 例、高リスク群はグループ C : 42 例)、COPADM の各コースの開始時に 48 時間の間隔をもって 2 回、また地固めコース (グループ B には CYM、グループ C には CYVE) の各開始時にリツキシマブを 1 回投与した (結果として計 6 回のリツキシマブ投与)。パイロット試験のサブグループ試験の患者も 1 回目の COPADM コースのリツキシマブ投与をのぞいて (計 4 回のリツキシマブ投与) 同様のレジメを施行された。

リツキシマブに関連すると考えられる重篤な有害事象は発現しなかつた。中間リスク群 (グループ B) の 2 年 OS は 88%、EFS は 86% であつた。毒性による死亡は高リスク群 (グループ C) におけるアスペルギルス肺炎と盲腸炎による 2 例であつた。薬物動態解析の結果は成人の NHL を対象に同様のレジメにて治療した報告[72]の場合と同様であつた。

高リスク群 (グループ C、40 例) では追加解析が行われ、CNS が 15 例 (38%) に検出され、うち 14 例が発病せずに生存した (93%)。小コホート群を対象としたこれらの結果は CNS への放射線照射なしの FAB-LMB グループ C 治療へのリツキシマブ治療追加により全身的な再発を減少可能である可能性を示唆する[73]。

FAB グループ C 化学療法の開始時は、腫瘍の崩壊と腎機能不全により生命の危機を招く危険性のある腫瘍崩壊症候群の合併が高頻度で見られる[74]。小児の進行した成熟 B-NHL に対してリツキシマブを FAB-LMB96 をベースとする化学療法に併用し、rasburicase により腫瘍崩壊症候群の発生を防ぐことにより、94% の症例で関連毒性の発現を抑制することができている[75, 76]。

COG は 2012 年に小児、少年、若年成人 (30 歳未満) を含む中間リスク (グループ B)

の St Jude stage III/IV の成熟 B 細胞リンパ腫患者を対象とした検討について報告している [77]。毒性による死亡例はなく、リツキシマブに関連する (probably, definitely) と考えられる重篤な有害事象の報告はない。45 例の登録で 3 年 EFS は 93%、リツキシマブに関する予備検討患者での 3 年 OS は 95%であった。リツキシマブなしの FAB-LMB96 化学療法と同様、以前の FAB-LMB96 試験における、stage III/IV の B-NHL 患者の 5 年 EFS は 84% と劣っている。

再発または難治性の B-NHL または B-AL でのリツキシマブの評価については、Griffin らが標準的な ICE 化学療法にリツキシマブを併用した場合の結果について報告している [78]。20 例の B-NHL 中 DLBCL が 6 例、BL が 12 例、B-AL が 2 例であった [78]。効果は BL/B-AL グループの 64% (9/14) の患者を含む、12 例/20 例で確認された。血液毒性は共通であったものの、1 例が骨髄抑制の期間延長により試験から離脱した。2008 年の総説中で Attias と Weitzman は Burkitt リンパ腫/白血病と再発または難治性大細胞 B リンパ腫の小児患者におけるリツキシマブ治療の報告例についての評価を行っている [79]。高 grade B-lineage 疾患 19 例において、リツキシマブを単独または化学療法との併用で使用し、15 例 (79%) にリツキシマブ治療への応答があり、12 例 (63%) が完全寛解を維持したまま追跡期間の 5~48 ヶ月の間生存していた。2 例が部分寛解にて生存、5 例 (26%) が死亡し、4 例で疾患の進行をみた。リツキシマブの小児 B-NHL についてのそれ以外のデータは症例報告となる。

小児と少年へのリツキシマブ使用における毒性について評価を行った報告はごくわずかである。その理由はおそらく試験に参加可能な対象患者の少なさによるものであろう。リツキシマブ使用についての主要な関心は、感染症の発現率上昇についてである。成人患者を対象として化学療法とリツキシマブを併用した場合の感染症発現についての良好なプロファイルは、そのまま小児に当てはまるかどうかは未知である。近年の後方視的コホート研究では米国の 42 の小児施設の 2875 例の患者の計 4639 回のリツキシマブ投与に関して報告している [80]。Pediatric Health Information System の管理データのデータを用いて、リツキシマブ投与 1 年間の感染症発現頻度の評価のための解析が実施された。2875 例は移植 1163 例、悪性腫瘍 479 例、原発性免疫不全 105 例、自己免疫疾患 764 例、その他 364 例に分類された。悪性腫瘍の患者においては、追跡期間 1 年間でのリツキシマブの使用回数は 1 回が 35%、2 回が 17%、3 回が 19%、4 回が 20%であった。リツキシマブ投与後 1 年間に細菌感染、ウイルス感染、真菌感染を含む感染症に罹患した症例は、移植も悪性腫瘍も同様であり、1 例以上に認められた。原発性の免疫不全に関しては感染症が高率に生じた (敗血症、CMV 感染、アデノウイルス感染) が、自己免疫疾患では最も低率であった。日和見感染の発症は、退院時に診断されたニューモシスチス肺炎、B 型肝炎、PML (progressive multifocal leukoencephalopathy) の 3 つのケースのみと、低くかった。

これらの結果から、小児と少年の B-NHL と B-AL 治療へのリツキシマブの使用については、コントロールされた前方視的臨床試験による評価が早期に実施されることが望まれる。

文中引用文献

- [64] Anoop P, Sankpal S, Stiller C, et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(10): 1882-1888. 企業見解文献 20)
- [65] Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(2): 223-230. 企業見解文献 26)
- [66] Fujita N, Mori T, Mitsui T, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2): 188-192. 企業見解文献 27)
- [67] Woessmann W, Reiter A. Re-induction approaches to relapsed/refractory childhood and adolescent non Hodgkin's lymphoma: BFM perspective. *Br J Haematol.* 2012; 159: Abstract 71. 企業見解文献 28)
- [70] Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28 (19): 3115-3121. 企業見解文献 13)
- [71] Lisfeld J, Burkhardt B, Meinhardt A, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia: dose-escalation does not increase the response rate. *Br J Haematol* 2012; 159(Suppl 1): 3, Abstract 6. 企業見解文献 29)
- [72] Cairo M, Lynch I, Harrison L, et al. Safety, kinetics, and outcome following rituximab (R) in combination with FAB chemotherapy in children and adolescents (C+ A) with stage III/IV (Group B) and BM+ /CNS +(Group C) mature B-NHL: A Children's Oncology Group report. *JCO* 2010; 28: 15s, Abstract 9356. 企業見解文献 30)
- [73] Frazer K, Goldman S, Smith L, et al. Efficacy of rituximab plus FAB group C chemotherapy without CNS radiation in CNS-positive pediatric Burkitt lymphoma/leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *JCO* 2012; 30: Abstract 9501. 企業見解文献 31)
- [74] Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010; 149: 578-586. 企業見解文献 32)
- [75] Goldman S, Lynch I, Harrison L, et al. Preliminary results of the addition of rasburicase to the reduction cycle and rituximab to the induction and consolidation cycles of FAB group C chemotherapy in children and adolescents with advanced stage (Bone Marrow ± CNS) mature B-cell non-hodgkin lymphoma (B-NHL): a children's oncology group report. *Blood.* 2009; 114: Abstract 104. 企業見解文献 33)
- [76] Goldman S, Galardy P, Smith L, et al. The Efficacy of Rasburicase and Rituximab Combined with FAB Chemotherapy in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Stage III/IV, BM and CNS Mature B-NHL: A Children's Oncology Group Report. *Blood,* 2011;118: Abstract 2702. 企業見解文献 34)

- [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 1174-1177. 企業見解文献 15)
- [78] Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 177-181. 企業見解文献 35)
- [79] Attias D, Weitzman S. The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 17-22. 企業見解文献 36)
- [80] Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr* 2012 62 1252-1258. 企業見解文献 37)
2. Litzow MR. Novel therapeutic approaches for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(6): 1303-1317. 企業見解文献 38)

非ホジキンリンパ腫の治療を劇的に変えたリツキシマブは近年さらにCD20陽性B細胞系のALLの治療への応用されている。282例の青少年と成人を対象にした後方視的解析において de novo フィラデルフィア染色体陰性のB細胞系ALLに hyper-CVAD (cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin、dexamethasone) とリツキシマブ併用群と hyper-CVAD のみの対照群と比較したところ、前者のCR持続期間(70%)とOSは後者(38%)に比較して有意に勝っており ($p<0.01$)、同様にOSも hyper-CVAD とリツキシマブ併用(75%)が hyper-CVAD のみ(47%)より良好であった ($p=0.03$) [19 Thomas *J Clin Oncol* 2010 28 3880-3889] 企業見解文献 39)。この結果は60歳以下の患者を対象とした報告と同様であるが、60歳以上の場合はリツキシマブの有無による有意な違いは認められなかった。ドイツ ALL Study Group の、15歳から55歳を比較した症例シリーズでは、患者の41%はCD20が20%以上であったが、リツキシマブは標準化学療法に併用にて投与された。CR達成率はリツキシマブと化学療法併用群181例と化学療法単独群82例とでほぼ同様であり、早期の死亡率も同様に違いはなかった。標準的なリスク患者において、投与24日後の微小残存病変(MRD)陰性率はリツキシマブあり57%、リツキシマブなし24%であった。5年後のCR継続維持率は、リツキシマブありがおおよそ80%に対し、リツキシマブなしが57%であった。

一方、高リスク群とされる患者については、3年OSはリツキシマブあり55%、なし36%で、リツキシマブ併用による改善効果は、再発抑制によるものと考えられた[20 Hoelzer *Blood* 2010;116:77] 企業見解文献 40)。小児ALLのグループにおいては、コルチコステロイドの暴露後にCD20の発現が治療開始時の45%から完了時81%に増加したことから、リツキシマブの有用性が示唆されている。[21 Dworzak *Blood* 2008 112 3982-3988] 企業見解文献 41)。現在新規に診断されたフィラデルフィア染色体陰性のB細胞系ALL患者を対象とする第III相のランダム化試験が進行中である。

3. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. Br J Haematol 2008; 142(3): 329-347. 企業見解文献 42)

CHOP若しくはCHOP-like化学療法へのリツキシマブの追加により、60歳以上のDLBCL患者、及びより若年の予後良好なDLBCL患者の予後が改善されることから、小児のDLBCL症例においても、リツキシマブの併用による効果が期待できるかどうか検討した。リツキシマブを用いない化学療法単独での小児の試験ではDLBCLの小児のEFS率は90%を超えていた。この結果は、成人例のうち、若年例で予後の良いDLBCL患者にR-CHOP療法を行った試験の結果と比較される。CHOP-like療法にリツキシマブを含める群と含めない群の比較試験も行われた。DSHNHL試験では、CHOP療法にリツキシマブを追加する効果は、CHOP療法にエトポシドを追加する効果と同等であった。したがって、小児のDLBCLに対するリツキシマブの使用は、重篤なリスクのある化学療法薬剤の代替薬になりうる。しかし、成人DLBCL患者にて認められたリツキシマブの効果が、小児のDLBCL患者に全て当てはまるかについては、明らかではない。成人DLBCL患者におけるリツキシマブの効果のインパクトについては、BCL-2陽性例やBCL-6陰性例にて認められている。しかし、小児のDLBC患者では、BCL-2陰性例及びBCL-6陽性例が過半数である。さらに、現時点では、小児へのリツキシマブの投与の急性毒性や潜在的な長期リスクについても、全てが判明しているわけではない。

(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) Wintrobe's Clinical Hematology 13th 企業見解文献 43)

Chapter 89 NON-HODGKIN LYMPHOMA IN CHILDREN MANAGEMENT

Burkitt lymphoma

“The current BFM (Berlin-Frankfurt-Munster group、引用者註) study is examining a rituximab window phase to evaluate both activity and toxicity responses to single agent rituximab were observed in some patients, and the toxicity profile was generally acceptable²¹⁹.” (p1882)

Relapse

“(b) One of the most commonly used regimens for children with recurrent CD20 mature B-cell lymphoma (e.g., BL, DLBCL) is the RICE regimen, which includes rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide.” (p1884)

FUTURE DIRECTIONS

“Pediatric trials which include rituximab for children with CD20+ B-cell lymphomas are

ongoing. The BFM recently reported on the activity and toxicity profile of rituximab given as window therapy before starting conventional therapy²¹⁹. The COG performed two pilot studies which incorporated rituximab into Groups B and C of LMB-96 based therapy preliminary results are promising, with final reports pending.” (p1885)

219 Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. J Clin Oncol 2010; 28: 3115-3121. 企業見解文献 13)

<日本における教科書等>

1) ワシントン小児科マニュアル第1版 企業見解文献 44)

VII 非ホジキンリンパ腫

C 治療

「治療は、組織分類とステージに応じて決定する。

Burkitt の治療は通常短期 (4~6 ヶ月間) だが、T 細胞性リンパ腫では長期間の治療が必要で、中枢神経浸潤の予防が重要である。

治療抵抗性の Burkitt の場合、リツキシマブ (リツキサン®) (抗 CD20 抗体) を治療プロトコールに加える。

Burkitt リンパ腫は、腫瘍崩壊症候群のリスクが高い」 (p332)

2) 小児科学第3版 企業見解文献 45)

5 悪性リンパ腫

(2) 非ホジキンリンパ腫 non-Hodgkin lymphoma (NHL)

治療

小児 NHL には、生命に直接かかわる 2 つの緊急的臨床症状 (oncologic emergency) がある。1 つは縦隔腫瘍で、気道閉塞を伴う上大静脈症候群が LBL (リンパ芽球型リンパ腫 lymphoblastic lymphoma) にしばしば合併する。もう 1 つは急性腫瘍溶解症候群で、SNCC (小細胞型リンパ腫 small noncleaved cell lymphoma) によくみられる。これらの緊急事態は常に前もって予測し速やかにその対策を講じなければならない。

大きな縦隔腫瘍があるとき、全身麻酔や強い鎮静薬を使用した場合に心、呼吸停止に陥ることがある。挿管、抜管時にとくに注意が必要である。CT スキャンで常に腫瘍の大きさを監視することが大切である。腫瘍溶解症候群では急激な細胞の崩壊により、高尿酸血症が生じる。大量の補液、尿のアルカリ化とアロプリノール投与を行う。高尿酸血症から尿路閉塞、腎不全となることがあるので、血液透析などに対処できる施設で治療を行わなければならない。高 K 血症、高 P 血症による低 Ca 血症にも注意する。

限局性の NHL でも、放射線照射療法のみより化学療法が有効で、しかも放射線照射療法は晩期の副作用が重篤な問題であることが指摘されている。III/IV 期の NHL では放射線照射療法は補助的な効果しかないが、神経系浸潤、精巣浸潤、上大静脈症候群や気道閉塞に対する緊急照射が有効である場合がある。ルーチンな放射線照射は適応なしとされてい

る。

I/II 期の限局性 LBL の治療成績は良好で、5 年無病生存率は 80%以上である。CHOP (ドキシソルビシン, シクロホスファミド, ビンクリスチン, プレドニゾロン) + メトトレキサートが標準となり、国内外に有効なプロトコールが公表されている。CNS 予防療法は頭頸部原発の患者に実施すべきだが、頭蓋放射線照射は必要ない。

III/IV 期 LBL でも BFM グループは良好な成績を報告している。再発例には造血幹細胞移植も考慮される。I/II 期 SNCC は COMP (シクロホスファミド, ビンクリスチン, メトトレキサート, プレドニゾロン) 短期療法でも 90%以上の生存率が期待される。III/IV 期 SNCC はかつては最も予後不良群であったが、シクロホスファミド, メトトレキサート, シトシン・アラビノシドの大量療法により長期生存率が 70~80%と向上した。

リツキシマブは CD20 抗原を標的とするマウス/ヒトキメラ抗体であるが、CHOP 標準治療と併用して、dLCL (びまん性大細胞型リンパ腫) や Burkitt 型に有効である。]
(p1318-1319)

3) 森鉄也「小児血液疾患—よくわかる最新知見—V 造血器悪性疾患 38 非ホジキンリンパ腫」企業見解参考文献 46)

IV 治療

1. 成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL)

BL, DLBCL を B-NHL として同一の治療を適用する。ドイツなどにおいて行われた臨床試験である NHL-BFM95³⁾, フランス, 英国, 米国などにおいて行われた FAB/LMB96⁴⁾⁻⁶⁾, 日本において行われた JPLSGB-NHL03⁷⁾などが標準的な治療に位置づけられる。

リツキシマブは CD20 に対する抗体製剤であり、補体依存性細胞傷害作用、および抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により効果を発現する。成人 DLBCL に対する複数の第 III 試験において、CHOP (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) あるいは CHOP 類似化学療法にリツキシマブを追加する有効性が示されている⁸⁾⁹⁾。小児 DLBCL および BL はいずれも CD20 を発現する。小児に B-NHL に対するリツキシマブの使用経験は限られている。主な知見を以下に示す。

① Children's Oncology Group (COG) は再発 B-NHL を対象とした ICE 療法 (イホスファミド, カルボプラチン, エトポシド) にリツキシマブを追加する (R-ICE) 臨床試験を行った¹⁰⁾。DLBCL の 6 例中 3 例, BL の 14 例中 4 例が完全寛解に到達し, 6 例が大量化学療法, 造血幹細胞移植に進んだ。

② COG はリツキシマブ追加 LMB 化学療法の毒性の評価を目的としたパイロット臨床試験 ANHL01P1 を行った¹¹⁾¹²⁾。リツキシマブは, 2 コースの寛解導入療法開始時に 48 時間間隔で 2 回, その後の各強化療法開始時に 1 回追加された。LMB 化学療法単独と比較してリツキシマブ追加による毒性の増強は明らかでなく, 小児におけるリツキシマブの薬物動態は成人と類似していることが示された。3 年無イベント生存率は, グループ B (40 例) で 92%, グループ C (37 例) で 86%であった。

③ Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM) は標準化学療法の開始 5 日前にリツキシマブ

を投与する第 II 相ウインドウ試験を行った (BFM04 trial)¹³⁾。評価可能な 87 例のうち、36 例に効果 (少なくとも 1 カ所の病変,あるいは骨髄,あるいは末梢血における 25%以上の減少) を認めた。病理組織型による治療反応の差は明らかでなかった。骨髄病変における治療反応は腫瘍病変と比較して良好であった。

現在、6 カ月以上、18 歳未満の高リスク B-NHL に対する標準 LMB 化学療法とリツキシマブ追加 LMB 化学療法の比較により、リツキシマブ追加による 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした欧州米国など 12 カ国による国際共同臨床試験が行われている (EudraCT No: 2010-019224-31)。

文中及び表中の引用文献

- 3) Woessmann W et al : The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005; 105: 948-958. 企業見解文献 47)
- 4) Gerrard M et al : Excellent survival following two courses of COP AD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. Br J Haematol 2008; 141: 840-847. 企業見解文献 48)
- 5) Patte C 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 :2773-2780. 企業見解文献 49)
- 6) Cairo MS 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: 2736-2743. 企業見解文献 50)
- 7) Tsurusawa M et al: Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma :a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 :1215-1221. 企業見解文献 51)
- 8) Coiffier B et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235-242. 企業見解文献 52)
- 9) Pfreundschuh M et al: C HOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7: 379-391. 企業見解文献 53)
- 10) Griffin TC et al: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B cell (CD20 +) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 177-181. 企業見解文献 35)
- 11) Goldman S 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: 1174-1177. 企業見解文献 15)
- 12) Barth MJ 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: 678-683. 企業見解文献 14)

13) Meinhardt A et al :Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. J Clin Oncol 2010; 28: 3115-3121. 企業見解文献 13)

(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) Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) 2014/6/6 企業見解文献 8)

「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」「欧米等 6 か国での標準的使用状況」の米国の欄に要望書記載の 2013 年 8 月 9 日版からの更新された部分を記載)

<日本におけるガイドライン等>

追加なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

症例報告

1. 宇都宮朋宏, 柴徳生, 金沢崇, 小川千登世, 森川昭広. 抗 CD20 モノクローナル抗体 (Rituximab) が有効であった進行期 B 細胞性リンパ腫の 1 例. Kitakanto Med J 2004; 54: 344. 企業見解文献 54)

15 歳男児。2001 年 8 月より右上顎の違和感があり、2002 年 2 月、右頬部腫脹を認めた。悪性腫瘍が疑われ、3 月に入院となった。入院時、右頬部の腫脹、腹部に圧痛を伴う腫瘤、足背の知覚麻痺を認め、左膝関節の進展が不可能であった。LDH、CRP が上昇し、左傍仙骨部に骨破壊を伴う巨大な mass を認めた。生検の結果、FABL3 タイプの芽球を多数認め、フローサイトメトリーより CD10、19、20 陽性 Burkitt lymphoma と考えた。Chemotherapy を開始し、Radiation を併用した。しかし、3 コース終了時にも残存腫瘍を認め、造血回復も遷延し、7 月より Rituximab の投与を開始した。その後、腫瘍の縮小を認め、Ga シンチグラフィー、FDG-PET でも陽性所見は消失した。治療終了後も 3 ヶ月以上 progression free の状態を保っており、salvage 療法として有効と考えた。

2. 宇都宮朋宏, 柴徳生, 金沢崇, 小川千登世, 森川昭広. Chemotherapy, Radiation 後の残存腫瘍に Rituximab が有効であった CD20 陽性 B - NHL の 1 例. 日本小児血液学会雑誌 2003; 17: 278. 企業見解文献 55)

【症例】15 歳男児 (バルー人)。2001 年 8 月頃より右上顎の違和感を認めていた。2002

年2月、右頬部腫脹を認め-受診。画像検査等から悪性腫瘍が疑われ、2002年3月、当院入院となった。入院時、右頬部の著明な腫脹、腹部に圧痛を伴う腫瘤を認めた。また、左膝関節の伸展が不可能で足背の知覚麻痺も認めた。血液検査にてLDH、CPK、CRPの上昇を認めた。骨盤部MRIにて左傍仙骨部に骨破壊を伴う巨大なmassを認めた。同部の生検の結果、組織型の判定は困難であったが、FABL3タイプの芽球を多数認め、フローサイトメトリーにてCD10、19、20陽性Burkitt lymphomaと考えられた。TCCSGB 99-15B-NHLのプロトコールによるChemotherapyを開始し、2コース目からはRadiationを併用した。治療開始後より腫瘍は著明に縮小したが、3コース終了時にもGa集積のある残存腫瘍を認め、造血回復も遷延傾向となったため、7月よりRituximabの投与を開始した。骨盤部CTにて腫瘍の縮小を認め、Gaシンチグラフィ、FDG-PETでも陽性所見は消失した。

【結語】Chemotherapy、Radiationに抵抗性のstage IV B cell NHLに対し、Rituximab単剤投与を行ったところ、Gaシンチグラフィの集積低下、腫瘍サイズの縮小を認めた。治療終了後も7ヶ月以上にわたりprogression freeの状態を保っており、salvage療法として有効と考えられた。(宇都宮 Kitakanto Med J 2004 と同一患者)

3. 鳴海僚彦, 小川千登世, 金澤崇, 鈴木道子, 森川昭廣, 高橋篤, 田中成岳, 浅尾高行, 桑野博行. 治療開始後に虫垂炎穿孔を起こしたBurkitt lymphomaの1例. Kitakanto Med J 2007; 57: 81. 企業見解文献 56)

【症例】13歳男児、主訴左精巣・腹部腫瘍。【現病歴】平成15年夏、陰嚢部に発赤・びらんが出現。11月より陰嚢腫大、12月より腹部膨隆。平成16年1月、胸腹部CT施行し、上腹部~精巣までの広範な腫瘍を認め当科入院。【入院後経過】左精巣生検によるフローサイトメトリー、病理組織によりBurkitt lymphomaと診断。TCCSG B-NHL Group Cプロトコールに従い治療を開始。Day8に強い腹痛を訴え、腹部CTにてfree airを認め、腸管穿孔が疑われた。緊急開腹の結果、虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎であった。摘出虫垂の病理所見では、虫垂固有の構造は見られず、腫瘍細胞の広範な浸潤を認めた。術後は化学療法再開が可能となるまで、rituximabにより病勢の抑制を試みた。

【考察】虫垂原発のmalignant lymphomaが化学療法に反応腫瘍の縮小を認め、非薄化した腸管壁が伸展され虫垂の穿孔を起こしたと考えられた。

4. 後藤善則, 西村良成, 上原貴博, 前馬秀昭, 新井田要, 犀川太, 小泉晶一. 自己髄液を用いたex vivo殺腫瘍効果に基づいてrituximab髄腔内投与によるCNS浸潤Burkittリンパ腫の治療経験. 臨床血液 2003; 44: 719. 企業見解文献 57)

【目的】再発・治療抵抗性中枢神経浸潤Burkittリンパ腫に対してrituximabの直接髄腔内投与の有用性、安全性について検討した。

【症例】高度の白質脳症を合併したBurkittリンパ腫中枢神経再発のため終末期状態の10歳の男児。

【方法】患児の髄液中にて ex vivo で rituximab を添加し(0, 1, 10 μ g/ml)、腫瘍細胞の短期培養を行なった。0、3、6 時間後に総細胞数、生細胞数を測定した。

【結果】培養 3 時間後の生細胞率は、rituximab 濃度によりそれぞれ 79.8 \pm 8.6%, 31.5 \pm 2.0%. 25.4 \pm 5.9%と濃度依存性に生細胞率の低下が認められた。細胞死の原因は、形態学的にはアポトーシスと考えられた。

【臨床経過】脳圧コントロールのために留置した脳室外ドレナージより rituximab を直接脳室内に注入した。Day 1 20mg、day4 30mg、day 8 に 50mg を投与し、day1 投与後 48 時間後の髄液中 rituximab 濃度は 16.8 μ g/ml であった。髄液細胞数は、投与前 120/ μ l であったが 72 時間後には 17/ μ l にまで減少した。その後病勢をコントロールすることができず rituximab 髄腔内投与開始後 9 日後に腫瘍死した。細胞死の原因は、形態学的にはアポトーシスと考えられた。

【考察】Rituximab 髄腔内投与の報告例は未だ少ないが、総じて腫瘍細胞の減少効果を認め大きな副作用報告もない。今後、CD20 陽性中枢神経悪性リンパ腫に対する有効な治療方法の一つと成りうるかもしれない。

5. 永井功造, 手塚真理, 河上早苗, 田内久道, 石井榮一, 手塚真理. 頭蓋内に腫瘍病変がないにもかかわらず脳神経症状を示す稀な再発をした Burkitt's lymphoma の 1 例. 日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム・抄録集 2011; 9: 484. 企業見解文献 58)

頭蓋内に腫瘍病変を認めないにもかかわらず脳神経麻痺を発症した稀な中枢神経系 (CNS) 単独再発を呈し、rituximab 髄腔内投与を行った Burkitt's lymphoma の症例を報告する。症例は 8 歳男児で、初診時に右頬部腫瘤、腋窩・縦隔・腹腔内リンパ節腫脹を認め、CD20 陽性の Burkitt's lymphoma Stage III と診断された。日本小児白血病研究グループ (JPLSG) NHL03 プロトコールに従って治療を行い一時は寛解に至ったが、治療経過中に動眼神経・顔面神経麻痺が出現した。画像検査では頭蓋内に病変は認められなかったが、髄液より腫瘍細胞が検出され CNS 再発と診断した。抗腫瘍薬の髄腔内投与を頻回に行い、さらに脳脊髄照射を追加したが、病勢は進行しまた髄液細胞数も増加したため rituximab (25mg/week) の髄腔内投与を開始した。rituximab の髄腔内投与開始後、髄液内の腫瘍細胞は検出されなくなったが、再び症状が進行し呼吸抑制のため死亡した。本症例は腫瘍病変がないにもかかわらず脳神経症状を示した稀な再発であり、その機序として腫瘍細胞の神経組織への浸潤が考えられた。これまでに CNS 再発に対する rituximab の髄腔内投与により髄液中の腫瘍細胞が消失し効果が認められたという幾つかの報告がある。本症例に対しても rituximab 髄腔内投与を行ったところ、治療抵抗性であった髄液内の腫瘍細胞の減少を認めた。CD20 陽性の CNS lymphoma に対し rituximab 髄腔内投与は有効な治療法となる可能性が考えられた。

6. 齋藤怜, 笠井恵美, 山本剛士, 神谷尚宏, 長谷川大輔, 小川千登世, 真部淳, 細谷亮太, 鈴木高祐, 野崎太希. 多発骨原発のバーキットリンパ腫の一例. 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポ

【背景】骨原発のリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫の約 1-2%程度、全骨腫瘍の約 3-7%とされており、報告されているものは成人の症例が多く、小児では非ホジキンリンパ腫の 2.8-4.2%に発症する。今回我々は、診断、及び治療に苦慮した骨原発のパーキットリンパ腫を経験したので報告する。

【症例】12 歳男児、発熱、移動する骨痛があり、単純レントゲンにて第 4 趾に骨膜反応を認め、MRI にて骨に多発する高信号域を認めた。骨髄は正形成で悪性所見はなかったが、MRI にて集積を認めた腸骨の生検にて腫瘍細胞の浸潤を認めた。表面マーカーより B 前駆細胞型 ALL の診断にて治療を開始したが、寛解導入療法中に薬剤性と考えられる急性膵炎を発症し治療を中断した。その後、強化療法中に中枢神経浸潤を来し、次いで末梢血に芽球が出現し、それらは表面免疫グロブリン IgM、及びλ鎖が陽性であった。骨髄検査を行い FISH にて c-myc の転座が陽性であり、発症 4 ヶ月後にパーキットリンパ腫と診断した。その後、リツキシマブを併用し、大量 MTX を中心とした治療を行い寛解に至るも、骨髄抑制と共に敗血症、その後に血球貪食症候群を発症した。CyA やステロイドパルスを行うも治療抵抗性であり、中枢神経症状も来したため、エトポシドを併用し、3 コース治療を行ったがパーキットリンパ腫の再発を来し、クレブシエラ敗血症にて死亡した。

【考察】パーキットリンパ腫の原発は腹部のリンパ節が多く、腹痛、腹水などの症状で発症することが多い。また逆に骨原発のリンパ腫では、Diffuse large-B-cell Lymphoma が多く病的骨折や脊椎圧迫骨折などの発症が知られている。今回の症例は多発性の骨原発のパーキットリンパ腫であり、骨髄穿刺・生検によっても診断を確定することが困難であった。パーキットリンパ腫確定後、ALL に対する治療からパーキットリンパ腫に対する治療に変更したが、治療反応は不良であった。

7. 古賀大介, 須山ゆかり, 西眞範, 中原由紀子. 広範な脳壊死を伴った頭蓋内原発悪性リンパ腫の 1 例. 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2012; 54: 394. 企業見解文献 60)

【背景】頭蓋内原発悪性リンパ腫は非常に稀な小児悪性リンパ腫である。通常、頭蓋内原発の DLBCL は高齢成人に多く、治療の主体は HD-MTX を中心とした化学療法と放射線照射である。

【症例】17 歳男児。持続する頭痛を主訴に当院を受診。MRI で右側脳室から第 3 脳室へ浸潤する 5cm 大の腫瘍と、水頭症を認め、腫瘍生検により DLBCL と診断。腫瘍染色体検査では複雑核型がみられた。B-NHL-03 (group 4) にて治療開始したが、原発巣縮小なく、多発骨転移、骨髄浸潤、骨盤内転移を認め、PD と判断。骨病変に対する放射線療法併用のうえ Rituximab + HD-MTX による regimen を施行したが、治療中に急激な意識レベル低下あり脳ヘルニアを合併。緊急脳室ドレナージ、開頭腫瘍摘出術を施行するも PS 悪化し、寝たきりとなった。その後は Rituximab 併用で頭蓋内残存腫瘍に対する放射線照射を施行

したが寛解は得られなかった。オンマイヤリザーバー留置のうえ MTX 少量頻回髄注による治療を開始。しかし治療継続中に発熱、頭痛、嘔吐があり、造影 MRI で右前頭葉にリング状増強を伴う低信号の病変があり、脳膿瘍と考え、抗菌薬治療を開始し、オンマイヤリザーバーを抜去。しかし治療開始後も脳浮腫が増悪し、意識レベル低下。減圧のため止む無く右前頭葉部分切除術、外減圧術を施行した。切除脳は壊死組織のみであり感染巣は認めなかった。画像診断と併せて、病変は、放射線照射、MTX 頻回髄注による治療関連脳壊死であると判断。以後、骨転移のコントロールつかず、病変は急速に全身へ拡大し、治療開始から1年2ヵ月の経過で永眠した。

【考察】頭蓋内原発悪性リンパ腫は一般的に化学療法により生存率70%前後とされるが、本症例は複雑な染色体異常を有し、化学療法に全く反応せず治療抵抗性であった。放射線照射は一部有効であったが、結果、広範な脳壊死を招き致命的となった。

8. 佐々木伸也, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 照井君典, 伊藤悦朗. 当科で経験した小児成熟 B 細胞性腫瘍の 9 例. 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんとの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2010; 52: 355.企業見解
文献 61)

【はじめに】Burkitt lymphoma/leukemia に代表される小児成熟 B 細胞性腫瘍は進行度がきわめて速く、多彩な症状を呈する。予後はかつては不良とされていたが、近年治療成績は改善している。国内でも 2004 年より JPLSG B-NHL03 が開始され、さらなる治療成績の向上が期待される。当科では 2004 年以降、9 例の小児成熟 B 細胞性腫瘍を経験したので報告する。

【症例】年齢は 2 歳-15 歳、すべて男児。診断は diffuse large B-cell lymphoma が 1 例、Burkitt lymphoma あるいは Burkitt leukemia (B-ALL) が 8 例。原発部位は回盲部 6 例、腹部 (びまん性、特定不能) 2 例、口腔 1 例。病期は stage 2 が 1 例、stage 3 が 1 例、stage 4 あるいは Burkitt leukemia が 7 例。中枢浸潤 1 例。8q24 を含む染色体異常が 4 例に確認された。EB virus の関連は全例で認めなかった。腸管原発例のうち 4 例は腸重積を併発、中には診断確定まで複数回整復される例もみられた。びまん性腹部腫瘍のうち 1 例は初発時腎不全となり治療初期に透析を余儀なくされた。治療は B-NHL03 が 8 例、BFM-NHL95 が 1 例 (ICU 入室、早期治療介入のため B-NHL03 不適格)。全例で治療は完遂された。

【経過・結果】治療終了した 7 例のうち 6 例は無病生存 (観察期間 8 か月-5 年)、2 例は現在治療中でいずれも寛解。Burkitt lymphoma stage4 で初発時より脊柱管内に腫瘍病変を認めていた 1 例は治療後早期に再発し、化学療法、Rituximab、放射線照射、同種造血幹細胞移植を施行するも疾患のコントロールは困難で原病死された。治療中の有害事象として敗血症、带状疱疹、粘膜障害などが認められた。MTX の排泄遅延がしばしば認められた。回盲部原発のうち 3 例は当科入院時すでに切除術が施行されており、うち 1 例では治療終了後も慢性難治性下痢が残存している。最近経験した初発時高尿酸血症、腸閉塞例に対しては rasburicase を併用した。

【結語】化学療法の進歩により成熟 B 細胞性腫瘍の治療成績は向上しているが、感染症

や腫瘍崩壊症候群などの有害事象に注意する必要がある。初発時鑑別困難例がしばしば存在し、対症療法が複数回される例や初回手術後機能障害を来す例があるため、一般診療の場においても本疾患群を念頭に置いて診療にあたることも重要と考えられた。

9. 鈴木孝二, 奥野貴士, 畑郁江, 谷澤昭彦, 眞弓光文. 診断7ヶ月後に再発した、Stage I B - NHL の一例. 日本小児血液学会・日本小児がん学会学術集会・日本小児がん看護研究会・血友病看護研究会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2007; 49: 347. 企業見解文献 62)

【はじめに】近年、小児の成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) の治療成績は向上しており、特に完全切除可能な限局型症例の再発は稀である。今回我々は、診断7ヶ月後に再発をきたし、Rituximab を併用した化学療法、および自家末梢血幹細胞移植を施行した症例を経験した。

【症例】10歳2ヶ月男児。2006年3月から右顎下の腫瘍が出現した。増大傾向を認めるため4月5日に当科受診、右顎下に直径3x5cmの弾性硬の腫瘍を認めた。4月20日に腫瘍全摘術を施行した。JPLSG中央病理診断はDiffuse Large B Cell Lymphomaであった。染色体分析では46,Y,t(X:14)(p11;q32),i(17)(q10)を認めた。Stage I DLBCLとして、5月9日からJPLSG B-NHL03プロトコール Group 1 のレジメンに従い化学療法を4週間隔で2コース施行し、重篤な合併症もなく治療を終了した。治療終了4ヶ月の11月中旬から右前頸部に腫瘍が再出現した。FDG-PET でも異常集積を認め、針生検により再発と診断した。再発時の骨髄検査ではわずかではあるがCD20陽性の異常細胞を認めた。再発後、Group 3 のレジメンに準じて再治療を行った。腫瘍は速やかに縮小し治療効果を認めたが、MRIでは再発部位のわずかな信号変化が残存した。3コース、4コースの化学療法時にRituximabの投与を併用しin vivo purgingを行い自家末梢血幹細胞を採取した。4コースの通常化学療法後に、high dose ICE療法を行い、2007年4月16日に自家末梢血幹細胞移植を施行した。Rituximabの投与を移植と移植後6週より1ヶ月毎に行った。現在、移植後4ヶ月寛解を維持している。

【考察】小児のStage I B-NHLはメソトレキセート大量療法などの短期集中的な化学療法により100%に近い無病生存率が得られている。しかし、再発自体が稀であるため再発例の長期成績は不明であり、超大量化学療法の必要性についてもまとまった報告はない。今回、我々は再発時に骨髄への腫瘍の浸潤が疑われたことからRituximabによるin vivo purging後に採取した自家末梢血幹細胞を使用すること、および、移植後維持療法としてrituximabを併用することにより長期生存を目指した。

限局型 B-NHL の再発は稀ではあるが、再発後治療に関して文献的考察を加えて報告する。

10. 山中純子, 横堀雄太, 佐藤典子, 松下竹次. 再発非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ療法後の骨髄非破壊的同種骨髄移植の一例. 日本小児血液学会雑誌 2006; 20: 514. 企業見解文献 63)

はじめに:悪性リンパ腫における治療内容はモノクローナル抗体による免疫療法の導入などで近年大きく変化しつつあるが、再発例や治療抵抗例に対する治療方針は様々である。今回我々は再発の非ホジキンリンパ腫の一例で、化学療法や放射線療法に抵抗性を示し、リツキシマブ療法を約1年施行後寛解を得て、骨髄非破壊的同種骨髄移植を施行した症例を経験したので報告する。症例は17歳男児。既往歴平成14年7月発症の腹部原発の非ホジキンリンパ腫(diffuse large B cell)。確定診断後 CCLSG NHL960 プロトコールに沿って化学療法を施行した。一時寛解するも、治療終了半年後に再発を認めた。平成16年8月より再度化学療法を開始。4クール目の化学療法施行後、発熱、乾性咳嗽を認め、肺アスペルギルス症を併発した。AMPH-B の点滴静注にて軽快したが、化学療法中断中に脾臓への転移が認められたため、放射線療法と ESHAP+リツキシマブ療法を施行した。数クール終了後、画像上腫瘍性病変の消失を認めた。以後同療法を2ヶ月毎に1年間継続し、寛解を維持したが、リツキシマブの治療により低ガンマグロブリン血症を認めた。母親が HLA 完全一致であることから、平成18年6月骨髄非破壊的同種骨髄移植を施行した。前処置はフルダラビン、メルファラン投与に加えリツキサも使用した。シクロスポリンとメソトレキセートで急性 GVHD 予防を行い、移植後21日目で生着を確認し、感染症等大きな副作用認めず経過した。移植後の免疫療法の追加も検討が必要である。まとめ:本症例のように再発例、感染症合併例や大量化学療法施行後で各臓器障害のある症例における治療方針の選択は困難である。免疫療法や骨髄非破壊的同種移植も有効な治療の選択肢の一つとして考えることができる。

- 1 1. 瀧田晴加, 関水匡大, 秋田直洋, 服部浩佳, 武田将典, 後藤雅彦, 前田尚子, 堀部敬三, 梶口智弘. 縦隔型大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して成人治療プロトコールが奏功した1例. 日本小児科学会雑誌 2013; 117: 1356. 企業見解文献 64)

小児の成熟 B 細胞性リンパ腫は、大量メソトレキセートを含む多剤併用療法で良好な成績が得られているが、その中において縦隔型大細胞型 B 細胞リンパ腫 (MLBL) の治療成績は有意に劣るとされている。一方、成人リンパ腫の治療研究では、MLBL は、EPOCH-R (Etoposide、Prednisolone、Vincristine、Doxorubicin、Cyclophosphamide、Rituximab) で極めて良好な成績が得られている。今回われわれは、小児 MLBL 症例に対し EPOCH-R で治療して良好な結果を得た。症例は15歳男児、咳嗽を主訴に受診し胸部レントゲン検査で縦隔腫瘍を指摘された。CT ガイド下生検にて MLBL と診断した。腹部 CT で腓尾部に転移と考えられる腫瘍性病変を認めた。EPOCH-R を2コース後の評価で寛解を確認し計6コース施行して治療終了した。3週毎の化学療法中、1週間は入院し残りは高校へ通学した。CTCAE grade2 の末梢神経障害を認めたが、血液毒性は軽微で、輸血は行わなかった。現在、治療終了4か月で寛解を維持している、MLBL に対する治療選択について文献的考察を加えて報告する。

- 1 2. 坂田尚己, 上田悟史, 丸谷怜, 宮崎紘平, 竹村司. 再発 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ併用サルベージ療法の経験. 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小

【背景】成人領域では抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを併用した化学療法の有用性が確立されつつあるが、小児領域においては明らかではない。今回、再発 CD20 陽性 B 細胞性腫瘍 2 例 (B-NHL, B-ALL) に対して、リツキシマブを併用したサルベージ治療を施行したので、その臨床経過を報告する。

【症例 1】9 歳、男児。2005 年 10 月に腸重積症で発症後、回腸原発性悪性リンパ腫 (Stage III) と診断。JPLSG B-NHL03 プロトコールにより加療し、2006 年 5 月に全ての治療を終了した。外来経過観察中の 2007 年 7 月に腸間膜リンパ節症で再発を確認、診断時の病理診断は DLBCL であったが、再発時の病変所見と再検討され follicular lymphoma と診断された。8 月よりサルベージ治療としてリツキシマブ+IFO/VP/CBDCA (R-ICE) を 3 クール、リツキシマブ+Flu/CY/Mit 1 クールを施行し、画像所見より 2CR と診断した。2008 年 1 月に TBI 3Gy/Flu/CY の前処置後に非血縁臍帯血移植を施行した。現在、移植後 17 か月を経過し、寛解を維持している。

【症例 2】15 歳、男性。2006 年 11 月発症の B 細胞性急性リンパ性白血病。JPLSG B-NHL03 プロトコールにより加療し、2007 年 4 月に全ての治療を終了した。しかし、終了後 2 ヶ月後に骨髄再発。B-NHL03 の P コース (VCR, CPM, Pred) を施行後、R-ICE 療法を施行した。治療後、頭痛が著明となり髄液検査で CNS 再発と診断。3 者髄注により髄液細胞数が正常化した後も、麻薬に抵抗性の頭痛と頭蓋内圧の上昇が続いた。頭痛の原因は明らかではなかったが薬剤性も考慮し、リツキシマブ+IDA/Flu/CA に化学療法に変更し 2CR に達した。リツキシマブ+TBI 10Gy /Flu/L-PAM 投与後に非血縁臍帯血移植を施行し、移植 41 日目に生着を確認したが、55 日目にアデノウイルスによる間質性肺炎を併発した。Cidofovir 投与や呼吸管理にもかかわらず ARDS を併発し、移植後 99 日で敗血症ショックで永眠した。

【考察】リツキシマブは、再発 B 細胞性腫瘍のサルベージ療法として安全で有用性があると考えられた。しかし、免疫抑制に伴うウイルス再活性化に留意する必要がある。(以上抄録から)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1. 対象疾患について

B 細胞性ホジキンリンパ腫 (B-NHL) は、病理形態、免疫学的表現型及び臨床病態を加味した WHO 分類でいくつか病型に分類され 企業見解文献 6)、また、疾患の進行速度による悪性度により分類がされている 企業見解文献 66), 67)。リツキシマブは CD20 陽性の B-NHL に対する治療薬として開発され、日本においても 2001 年 9 月の発売以降 10 年以上にわたって使用され、多くの CD20 陽性 B-NHL 患者に投与されてきた実績がある。リツキシマ

ブは B 細胞表面に発現している CD20 抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、B-NHL 患者で CD20 陽性が確認された場合には、疾患に対する治療効果が期待できる。

2. 対象患者について

リツキシマブは、成人 B-NHL に対して国内外で使用され、有効性、安全性ともに確立していると考えられるが、小児 B-NHL に対する承認は得られていない。しかし、米国 National Cancer Institute の PDQ^{企業見解文献 8)}や National Comprehensive Cancer Network^{企業見解文献 11)}のガイドラインにリツキシマブの使用が推奨されている。また、「日本小児血液・がん学会 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011 年版, リンパ腫」においても本薬と化学療法の併用について示されている^{企業見解文献 12)}。

小児患者の B-NHL では、超高悪性度/急性のバーキットリンパ腫や前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、また中～高悪性度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が多くみとめられる。

これまでリツキシマブは、主に低悪性度及び中～高悪性度の B-NHL 治療に対して使用されてきたが、作用機序として B 細胞表面に発現している CD20 抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、CD20 陽性のバーキットリンパ腫や前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、また中～高悪性度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫についても治療効果は同様であると考えられる。

また CD20 抗原の発現に人種差は認められていないこと、国内外のガイドラインから小児 B-NHL に対しては化学療法を中心とした治療が行われることから、国内外で治療方針に大きな違いはないと考えられる。

本薬は日本国内で「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する効能・効果が承認されている。本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原を標的としたモノクローナル抗体であり、本薬の治療にあたり CD20 陽性が確認された場合には、小児又は成人に関係なく、有効性が期待できると考える。

バーキットリンパ腫については、WHO 分類 (2008) の成熟 B 細胞腫瘍に含まれ、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に含まれると考える。

前駆 B リンパ球性リンパ腫についても、治療にあたり CD20 の陽性が確認された場合には、本薬の有効性が期待できると考えられる。

WHO 分類 (2008) では、成熟 B 細胞腫瘍と併せて、前駆型リンパ球系腫瘍として B リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (B lymphoblastic leukemia/lymphoma) がリンパ系腫瘍 (lymphoid neoplasms) として示されており、急性リンパ芽球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) はリンパ芽球が骨髄に浸潤しており、リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma, LBL) は骨髄への浸潤がないことが示されている^{企業見解文献 6, 68)}。また、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版の悪性リンパ腫の章 (p132) では、病型分類及び臨床分類として、成熟 B 細胞腫瘍と併せて B リンパ芽球性白血病/リンパ腫についても解説が行われていることから、成熟 B 細胞腫瘍と前駆型リンパ球系腫瘍が同様の疾患として扱われているとも考えられ、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」とすることも可能

であると考える。

前駆 B リンパ球性リンパ腫における CD20 抗原の発現については、WHO 分類 (2008) における B 細胞の分化と細胞表面の表面型の変化の解説^{企業見解文献 6)}で、B リンパ芽球性白血病/リンパ腫の原因となる骨髄中の未成熟 B 細胞 (immature B-cell) に CD20 が発現していることが示されており、ハリソン内科学第 4 版 (p805)^{企業見解文献 69)}でも同様に、B 細胞の分化と細胞表面の表面型の変化を含む細胞変化に関する解説で、Pre-B ALL に関連した分化の段階として CD20 陽性が認められる初期 B 細胞も含まれていることが示されている。

また、学会からの要望及び本企業見解において「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等 (1) ~ (5)」で示したとおり、小児のバーキットリンパ腫や前駆 B リンパ球性リンパ腫 (ALL) に対する本薬投与により有効性及び安全性が確認されていることから、本薬の有用性が期待できる。

以上より、学会からの要望にも示されているとおり、本開発要望に伴い、現在承認されている効能・効果である「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を変更する必要はないと考えるが、バーキットリンパ腫では複数の標準治療レジメンの優劣は明らかではなく、本薬の併用についてもレジメンにより異なる可能性があること^{企業見解文献 68)}、ALL では、予後因子として年齢、初診時白血球数、完全寛解までの期間及び Philadelphia 染色体又は t(4;11)が確認されており、Philadelphia 染色体陽性の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤が有効であり、Philadelphia 染色体陰性の場合には年齢により選択される治療が異なるため^{企業見解文献 68)}、小児に対する治療にあたっては、最新のガイドライン等^{企業見解文献 12, 68)}を参照し慎重に治療法を検討すべきことを使用上の注意等において注意喚起する必要性があると考える。

< 要望用法・用量について >

リツキシマブは、国内外で 1 回投与量 375mg/m²にて使用され、当用量での成人患者に対する有効性、安全性は確立していると考えられる。リツキシマブの投与間隔については、B-NHL を対象とする多くの症例報告において、リツキシマブ単剤投与の場合では 1 週間間隔で 4 回から 8 回投与、化学療法とリツキシマブを併用する場合には化学療法の施行間隔に合わせた投与が行われている。小児に関しても、リツキシマブの同用法・用量における有効性と安全性を示す報告が国内外で示されている。

なお、今回の開発要望にある小児に対する 1 回投与量 375mg/m²に関して、国内での小児を対象としたリツキシマブの使用においては、既に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」に対する投与が「1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注、最大投与回数 8 回」が 2013 年 6 月 14 日に承認されている。また、難治性のネフローゼ症候群についても、小児を含む対象患者に対して「1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で 4 回点滴静注投与 (1 回あたりの最大投与量 500mg)」が 2014 年 8 月 29 日に国内承認となっている。

また、学会からの要望及び本企業見解において「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等 (1) ~ (5)」で示したとおり、小児のバーキットリンパ腫や前駆 B リンパ球性リ

リンパ腫（ALL）に対する本薬投与により有効性及び安全性が確認されていることから、小児に対するリツキシマブ投与は、現在の日本の承認の範囲及び一般的に医療現場でリツキシマブが使用されている方法であると考えられ、また、リツキシマブ単剤治療及びリツキシマブを併用した化学療法でみとめられた毒性はこれまで確認された事象と異なるものではなく、小児患者であっても治療中の観察を注意深く行うことでリツキシマブ 375mg/m²による治療は実施可能であると考ええる。

以上より、学会からの要望のとおり、「通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/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。」とすることは可能であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1. リツキシマブは CD20 陽性の B-NHL において必要不可欠な薬剤であり、小児患者に対しても単剤又は化学療法剤と併用されている。
2. 小児の B-NHL は、化学療法による治療の 5 年生存率が約 80%と良好であるが、小児の再発・治療抵抗性 B-NHL の生存率は 10%~20%といわれており、化学療法剤抵抗性の患者は、再寛解をえることが困難であることが示されている^{企業見解文献 8)}。再発・再燃患者や既存治療に治療抵抗性を示す患者、また既存治療に忍容性を示さない患者に対して、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との併用療法は有用であると考ええる。
3. 現在、小児 B-NHL に対しては、主に用量を強化した化学療法(intensive chemotherapy)が使用されており、これらの化学療法による治療関連毒性や晩期障害(late effects)が懸念される^{企業見解文献 9)}。治療にリツキシマブを追加することにより、治療関連毒性や晩期障害(late effects)の軽減が期待できる。
4. 海外の前方視的試験及び後方視的検討、国内外の症例報告から小児 B-NHL に対するリツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との併用の有効性が認められており、また、安全性についても、これまでに確認された事象と異なるものではなく、有害事象の発現を注意深く観察することで管理可能であると考ええる。

(1) 有効性について

小児の NHL に対してリツキシマブを単剤または化学療法との併用にて使用した場合の成績については、前方視的試験、後方視的試験、症例報告として報告されている。以下、有効性に関連して示す。

【前方視的試験有効性結果】

- ① Meinhardt らの報告では、ドイツで行われた 19 歳以下の未治療 B-NHL 患者及びバーキットリンパ腫 136 例を対象とする臨床第 II 相試験^{企業見解文献 13)}で、ラスプリカーゼ併用、375mg/m²を単回投与(day 1)し、24 時間後または 5 日後の腫瘍大きさ/芽球割合で評価を行い、期待値を 65%、閾値を 45%として、奏効率 41.4%との結果であった。
- ② Griffin らの報告では、再発又は治療抵抗性の B-NHL 及び急性リンパ芽球性

白血病の小児患者 20 例を対象にドイツで行われた臨床第 II 相予備試験^{企業見解文献 35)}で、ICE の 3 サイクル中各サイクルの day1 と day3 に 375mg/m² (第 3 サイクルは day 1 のみ) を投与し、奏効率 60% (BL/B-ALL、CR29%、PR36%、DLBCL50%) であった。

- ③ Samochatova らの報告では、ロシアにて進行性の小児 B-NHL83 例に改良 NHLBFM-90 protocol とリツキシマブの併用療法 (375mg/m²×4) を施行し、完全寛解 77 例 (92.8%)、寛解後の死亡 4 例、再発せず生存 73 例との結果を得た^{企業見解文献 16)}。Overall survival (OS) は 82% (65.2 カ月) であった。
- ④ Barth らの報告では米国にて小児 B-NHL 患者 41 例を対象に FAB/LMB96 プロトコルにリツキシマブを併用し (375mg/m²、寛解導入時×2、地固め療法×2)、投与患者の薬物動態を検討した^{企業見解文献 14)}。血中濃度のピークは寛解導入サイクル 2 回目であった。

【後方視的試験有効性結果】

- ① Kumar らの報告では、米国にて小児のろ胞性リンパ腫 (FL) 6 例に対し、R-CHOP でのリツキシマブ 375mg/m²/回を含む 3~4 週間間隔で最大 6 サイクル投与を行い、無イベント生存期間 (EFS、34 カ月時点) 83%、発熱性好中球減少症による入院 1 例、悪心・嘔吐による投与中止 1 例との結果であった^{企業見解文献 70)}。
- ② Attarbaschi らの報告では、オーストリアにて小児のろ胞性リンパ腫 (FL) 63 例に対し複数の化学療法併用 44 例、リツキシマブ単剤投与 1 例、経過観察 17 例の比較が行われ、完全寛解はステージ I : 83% (30/36、経過観察の 17 例含む)、ステージ II : 11% (2/19)、2 年 EFS (event-free survival) 94%、OS100% との結果であった^{企業見解文献 17)}。完全寛解 32 例のうち 1 例 (経過観察例) のみ再発した。
- ③ Bilic らの報告では、クロアチアにて小児の NHL7 例 (DLBCL/L3ALL : 1 例、BL/L3ALL : 1 例、BL-like B-NHL, L3ALL : 1 例) に対し NHL-BFM-95 protocol + リツキシマブ 375mg/m² (化学療法各サイクルの 5 日前、ステージ II に 4 回、ステージ IV に 6 回) の投与を行い、全例で完全寛解との結果を得た^{企業見解文献 18)}。DLBCL/L3ALL の 1 例は再発し NHL-BFM 1995 プロトコルとリツキシマブ併用治療を施行するも死亡した。
- ④ Goldman らの報告では、米国その他にて小児と 30 歳以下の FAB グループ B に分類されるリスク群を対象にリツキシマブ 375mg/m² を寛解導入サイクル時 2 回、地固め療法サイクル時 1 回投与する部分集団パイロット試験 (7 例)、パイロット試験 (38 例) を行い効果を検討した^{企業見解文献 15)}。対象 45 例の内訳は Burkitt リンパ腫 (BL) 56%、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 22%、原発性縦隔 B 細胞性リンパ腫 9%で、奏効率 (完全寛解/部分寛解) は部分集団パイロット試験 75%、パイロット試験患者 89%で、3 例が再発した。パイロット試験の 3 年 EFS は 95%、3 年 OS は 95%であった。

- ⑤ Griskevicius らの報告では、リトアニアにて Burkitt リンパ腫 (BL) もしくは白血病 (BLL) と診断された 20 例に NHL-BFM95 プロトコールとリツキシマブの併用投与を施行した^{企業見解文献 19)}。17 例で寛解が得られ、3 年 EFS と OS は 85%、小児と 18 歳以上の成人 (半数) で生存期間に有意差はなかった。3 例が死亡し、うち小児は 1 例で腫瘍と治療関連性の合併症によるものであった。
- ⑥ Anoop らの報告では、英国にて再発または難治性の成熟 B-NHL と B リンパ芽球性急性白血病 (B-ALL) 33 例を対象に後方視的解析を行った^{企業見解文献 20)}。追跡期間中央値 4.3 年で 27.3% (9 例) が生存しており、このうちリツキシマブが投与されたのは 7 例であった。難治例 7 例と早期再発例 11 例中 10 例の計 17 例は死亡した。リツキシマブ投与と造血幹細胞移植 (HSCT) による地固め療法は、有意に OS の改善に相関していた。

【症例報告】

症例報告においても、リツキシマブ単剤あるいは化学療法との併用において 375mg/m² の投与を行い、小児に対する有効性を示す報告が示されている。

- ① 単剤投与では、再発 BL、NHL、NLPHL、再発 B-NHL、PMBCL に対し 375mg/m² を 4-8 回単剤投与した報告^{企業見解文献 71-76)}では、いずれも寛解を得られている。また再発 B-NHL に対し 375mg/m² を 3 週おき 2 回単剤投与し、腫瘍縮退をみた報告がある^{企業見解文献 21)}。一方再発 B-ALL に対し 375mg/m² を 4-8 回単剤投与した報告^{企業見解文献 75)}では、結果は不変 (SD) であった。他に再発 PCNSL-B に対し 375mg/m² を 2 回単剤投与した報告^{企業見解文献 77)}では寛解を得ている。
- ② 化学療法との併用では、再発 BL に対し ICE 療法と併用し寛解を得た報告がある^{企業見解文献 21, 78)}。また治療抵抗性の BL に対し ICE 療法との併用で寛解を得ている^{企業見解文献 21)}。リツキシマブの投与はいずれも 1 回あたり 375mg/m² である。
- ③ 同じく化学療法との併用で、再発 BL に対し NHL BFM 90 療法との併用で寛解を得た報告^{企業見解文献 72, 79, 80)}、再発 B-ALL に対し NHL BFM 90 療法との併用で寛解となった報告がある^{企業見解文献 81)}。これらもいずれも 1 回あたり 375mg/m² での投与となっている。
- ④ その他化学療法との併用で、再発 DLBCL に対し CHOP 療法との併用で寛解を得た報告^{企業見解文献 82)}、寛解再発 ALL に対し、ALL-REZ-BFM 2002 療法との併用で寛解となった報告^{企業見解文献 23)}、治療抵抗性の ALL に化学療法 (CCG-1961、CCG-1941、ALL-REZ-BFM) と併用して寛解を得た報告^{企業見解文献 23)}、B-ALL に対し、Ara-C と 375mg/m²/回の 1 回投与の併用を行い骨髄芽球減少の効果があつた報告^{企業見解文献 24)}がある。
- ⑤ 他の療法による寛解後の維持効果的な投与では、BL に対し B-NHL BFM-90 療法による寛解後に自家末梢血幹細胞移植と併用して 375mg/m² の投与報告

がある^{企業見解文献 22)}。また再発 B-ALL に対し ALL-REZ-BFM 2002 による寛解後に投与を行い、MRD 低下の効果をえた報告がある^{企業見解文献 23)}。

【国内における投与例（症例報告）】

国内における投与報告は多くはないが、375mg/m²/回の 4 回投与を主とした単剤投与、あるいは化学療法と組み合わせた 375mg/m²/回の複数回投与が行われ、報告されている。

- ① 単剤投与では、治療抵抗性の再発 BL に対し、375mg/m²/回を 4 回投与した報告^{企業見解文献 83)}、DLBCL に対して、375mg/m²/回を 4 回投与した報告がある^{企業見解文献 84)}。(前者は腫瘍増大、後者は寛解達成)
- ② 化学療法との併用では、DLBCL に対して、JPLSG B-NHL03 Group 3 レジメと併用し寛解となった報告^{企業見解文献 62)}、DLBCL に対して、375mg/m²/回の 1 回単剤投与あるいは JPLSG B-NHL03 と併用し寛解を得た報告^{企業見解文献 85)}、DLBCL に対して、化学療法 (ESHAP) と併用投与し寛解となった報告^{企業見解文献 63)}がある。また MBL に対して化学療法 (EPOCH) と併用し寛解となった報告^{企業見解文献 64)}、B-NHL に対して化学療法 (ICE あるいは Flu/CY/Mit) と併用投与し寛解を得た報告^{企業見解文献 65)}、再発 B-ALL に対して、化学療法 (ICE あるいは IDA/Flu/CA 他) と併用し寛解となった報告^{企業見解文献 66)}、再発 FL に対して ICE あるいは FCM と併用し寛解を得た報告^{企業見解文献 86)}、再発 B-NHL に対して化学療法 (ICE 及び Hyper CVAD) と併用した報告 (治療中)^{企業見解文献 87)}がある。また BL に対し、化学療法と併用し 4 回投与し、自家末梢血幹細胞移植後に寛解をみた報告がある^{企業見解文献 88)}。BL あるいは DLBCL に対して、化学療法 (JPLSG B-NHL03、BFM-NHL95) と併用した 9 例の報告^{企業見解文献 61)}では、8 例が寛解し、BL の 1 例が死亡した。
- ③ 大量 MTX 化学療法と併用した例は、骨原発 BL に対し、大量 MTX 化学療法と併用し寛解を得た報告^{企業見解文献 59, 89)}、DLBCL に対して、大量 MTX 化学療法、放射線療法と併用した報告がある^{企業見解文献 60)} (患者死亡)。
- ④ 他の療法による寛解後の使用では、BL に対し、TCCSGB 9 9-15B-NHL 及び放射線照射施行後に投与し、腫瘍縮小をみた報告^{企業見解文献 54, 55)}、あるいは BL に対し、虫垂穿孔手術後にステロイドと組み合わせて 375mg/m²/回を 4 回投与した報告^{企業見解文献 56, 90, 91)}がある。その他治療抵抗性の再発 BL への脳内投与 (第 1 日目 20mg、4 日目 30mg、8 日目 50mg) した例^{企業見解文献 57)}、あるいは再発 BL に対し髄腔内投与した報告がある^{企業見解文献 58)}。前者は疾患進行により死亡し、後者は髄内腫瘍細胞未検出の効果をえた。

以上の試験結果及び国内・投与報告例から、小児 B-NHL に対するリツキシマブの有効性は十分に期待できると考えられる。

(2) 安全性について

小児患者に対し、リツキシマブ単剤治療及びリツキシマブを併用した化学療法を施行した場合に認められた毒性は、従来みとめられた事象と異なるものではなかった。

- ① Meinhardt らの前方視的臨床試験において^{企業見解文献13)}、NCI CTC 毒性基準の grade3/4の毒性は通常みられる有害事象であり、倦怠感が15%、アナフィラキシー様反応が13%、感染症が7%、GOT/GPT異常値が8%であった。毛細血管漏出及び死亡例はみとめなかった。
- ② Griffin らの前方視的臨床試験において^{企業見解文献35)}、血液毒性は通常みられる有害事象と一致していた。1例において骨髄抑制が遷延化し試験を中止したこと、リツキシマブ投与に関連する毒性が41サイクル中6サイクルでみとめられ（発熱、発疹、悪寒、低血圧）、管理可能であった。また、感染症は管理可能であり、感染症による死亡及び予測できない毒性をみとめなかった。
- ③ Samochatovaらの前方視的臨床試験において^{企業見解文献16)}、有害事象の発現状況はリツキシマブ投与時に30.1%で頭痛、鼻閉、発熱、蕁麻疹等であり、重篤な感染症の発現はみられず、予想範囲内であった。
- ④ Barthらの前方視的臨床試験において^{企業見解文献14)}、リツキシマブの血中動態はこれまで成人にて確認されたプロファイルと同様であり、血中濃度のピークは寛解導入サイクル2回目であった。
- ⑤ Kumar らの後方視的検討では^{企業見解文献70)}、1例が発熱性好中球減少症により入院し（インフルエンザA陽性）、他の1例で悪心及び嘔吐によりR-CHOPを途中で中止したことが報告された。
- ⑥ Goldmanらの後方視的検討では^{企業見解文献15)}、毒性による死亡例はなく、また関連性が高いと考えられる重篤な有害事象はなかった。
- ⑦ Griskeviciusらの後方視的検討では^{企業見解文献19)}、3例が死亡し、うち小児は1例で腫瘍と治療関連性の合併症によるものであった。
- ⑧ その他、Attarbaschiら、Bilicら、あるいはAnoopらの後方視的検討において^{企業見解文献17, 18, 20)}、観察された有害事象の内容、頻度に関しては予想範囲内であった。
- ⑨ 海外の症例報告では、リツキシマブ治療中の発熱の発現^{企業見解文献78)}、最小限の副作用の発現^{企業見解文献71)}、重篤な中耳炎及び長期間の下痢（クリプトスポリジウム）^{企業見解文献72)}、R-CHOP施行時の重篤な発熱と好中球減少^{企業見解文献72)}、骨髄抑制^{企業見解文献22)}が報告されている。
- ⑩ 日本国内の症例報告では、リツキシマブと化学療法（ICE及びFCM）との併用による治療で発現したgrade 3の粘膜炎^{企業見解文献86)}、低ガンマグロブリン血症^{企業見解文献84)}、^{企業見解文献85)}、及び低ガンマグロブリン血症に伴う感染症^{企業見解文献56, 90, 91)}、治療中に血球貪食症候群を合併した症例^{企業見解文献89)}、末梢神経障害^{企業見解文献64)}が報告されている。

5. 以上、＜臨床的位置づけについて＞の1から4に示したとおり、小児 B-NHL に対しリツキシマブは有用であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本薬の有効性は証明されていると考える。

また、安全性についても国内小児患者での、単剤、あるいは、他の化学療法薬との併用する治療で発現した有害事象については、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して大きな差異はなく、管理可能と考える。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

5. 備考

＜その他＞

上述の通り、小児 B-NHL に対するリツキシマブ治療については、有効性及び安全性が認められており、国内外のガイドラインにおいても推奨されていることから、公知申請の可能性をご検討頂きたく存じます。

6. 参考文献一覧

1. 日本小児血液・がん学会の白血病・リンパ腫委員会. Available from: http://www.jspho.jp/disease_committee/leukemia_lymphoma.html [Cited 2015 Feb 9] (要望書引用文献 1)
2. 国立成育医療研究センター, 小児がん情報ステーション, 非ホジキンリンパ腫. Available from: <http://ccrs.ncchd.go.jp/information/information18/tabid/142/Default.aspx> [Cited 2013 December 18] (要望書引用文献 2)
3. 総務省統計局の人口推計 (平成 26 年 8 月 1 日現在) - 全国: 年齢 (各歳), 男女別人口・都道府県: 年齢 (5 歳階級), 男女別人口. Available from: <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201501.pdf> [Cited 2015 Feb 9]
4. 国立成育医療研究センター, 小児がん情報ステーション, バーキットリンパ腫. Available from: <http://ccrs.ncchd.go.jp/information/information8/tabid/124/Default.aspx> [Cited 2013 December 18] (要望書引用文献 4)
5. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012;380 (9844): 848-857. (要望書引用文献 5)
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2008.
7. 日本血液学会 日本リンパ網内系学会 編. 造血器腫瘍取扱規約 2010 年 3 月第 1 版. 東京: 金原出版株式会社; 2010; p151-159. (要望書引用文献 7)
8. National Cancer Institute, Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional>

[Cited 2015 Feb 9]

9. National Cancer Institute, Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®). Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional> [Cited 2015 Feb 9]
10. 飛内賢正編. よくわかる悪性リンパ腫のすべて. 大阪 : 永井書店, 2008; p240-253. (要望書引用文献 30)
11. Non-Hodgkin's Lymphoma version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2015.
12. 日本小児血液・がん学会 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011年版, リンパ腫. Available from: http://www.jspho.jp/pdf/guideline/llg11_09.pdf [Cited 2015 Feb 9] (要望書引用文献 31)
13. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28 (19): 3115-3121. (要望書文献 11)
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.
15. 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.
16. Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(5): 395-401.
17. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a Watch and wait" strategy after complete resection. *Ann Hematol* 2013; 92(11): 1537-1541.
18. Bilic E, Femenic R, Konja J, et al. CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience. *Coll Antropol* 2010; 34(1): 171-175.
19. Griskevicius L, Stulpinas R, Vengalyte I, et al. Favorable outcome with chemo-immunotherapy in Burkitt lymphoma and leukemia. *Leuk Res* 2009; 33(4): 587-588.
20. Anoop P, Sankpal S, Stiller C, et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(10): 1882-1888.
21. Elli M, Yilmaz S, Aydin R, et al. Rituximab used in three cases with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Mol Clin Oncol* 2013; 1(3): 550-552.
22. Li Y, Huang S, Wang X, et al. Rituximab combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation improve therapeutic effects of chemotherapy in pediatric patients with Burkitt's

- lymphoma. *J Trop Pediatr* 2010; 56(5): 337-341.
23. Claviez A, Eckert C, Seeger K, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006 91 272-273
 24. Morris ES, Vora A. Remission induction with single agent Rituximab in a child with multiply relapsed precursor-B ALL. *Br J Haematol* 2007; 139(2): 344-345.
 25. Worch J, Rohde M, Burkhardt B. Mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents-review of standard chemotherapy regimen and perspectives. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(6): 465-483.
 26. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(2): 223-230.
 27. Fujita N, Mori T, Mitsui T, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2): 188-192.
 28. Woessmann W, Reiter A. Re-induction approaches to relapsed/refractory childhood and adolescent non Hodgkin's lymphoma: BFM perspective. *Br J Haematol*. 2012; 159: Abstract 71.
 29. Lisfeld J, Burkhardt B, Meinhardt A, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia: dose-escalation does not increase the response rate. *Br J Haematol* 2012; 159(Suppl 1): 3, Abstract 6.
 30. Cairo M, Lynch I, Harrison L, et al. Safety, kinetics, and outcome following rituximab (R) in combination with FAB chemotherapy in children and adolescents (C+ A) with stage III/IV (Group B) and BM+ /CNS +(Group C) mature B-NHL: A Children's Oncology Group report. *JCO* 2010; 28: 15s, Abstract 9356.
 31. Frazer K, Goldman S, Smith L, et al. Efficacy of rituximab plus FAB group C chemotherapy without CNS radiation in CNS-positive pediatric Burkitt lymphoma/leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *JCO* 2012; 30: Abstract 9501.
 32. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010; 149: 578-586.
 33. Goldman S, Lynch I, Harrison L, et al. Preliminary results of the addition of rasburicase to the reduction cycle and rituximab to the induction and consolidation cycles of FAB group C chemotherapy in children and adolescents with advanced stage (Bone Marrow ± CNS) mature B-cell non-hodgkin lymphoma (B-NHL): a children's oncology group report. *Blood*. 2009; 114: Abstract 104.
 34. Goldman S, Galardy P, Smith L, et al. The Efficacy of Rasburicase and Rituximab Combined

- with FAB Chemotherapy in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Stage III/IV, BM and CNS Mature B-NHL: A Children's Oncology Group Report. *Blood*, 2011;118: Abstract 2702.
35. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(2): 177-181. (要望書文献 13)
 36. Attias D, Weitzman S. The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 17-22. (要望書文献 12)
 37. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr* 2012; 62:1252-1258.
 38. Litzow MR. Novel therapeutic approaches for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(6): 1303-1317.
 39. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(24): 3880-3889.
 40. Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD20+ B-lineage standard and high-risk patients; results of 263 CD20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003. *Blood* 2010;116:77 abst 170.
 41. Dworzak MN, Schumich A, Printz D, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008; 112: 3982-3988.
 42. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol* 2008; 142(3): 329-347.
 43. Wintrobe's Clinical Hematology 13th. LWW 2014 1873-1887.
 44. ワシントン小児科マニュアル第1版. 吉村仁志訳 メディカルサイエンスインターナショナル 2011 331-333.
 45. 大関武彦. 近藤直実. 小児科学第3版. 医学書院 2008: 1318-1319.
 46. 森哲也. 非ホジキンリンパ腫. 小児科 2014; 11: 1757-1762.
 47. Woessmann W et al : The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105: 948-958.
 48. Gerrard M et al : Excellent survival following two courses of COP AD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008; 141: 840-847.
 49. Patte C 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: 2773-2780.
50. Cairo MS 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: 2736-2743.
 51. Tsurusawa M et al: Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma :a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1215-1221.
 52. Coiffier B et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
 53. Pfreundschuh M et al: C HOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
 54. 宇都宮朋宏, 柴徳生, 金沢崇他. 抗 CD20 モノクローナル抗体(Rituximab)が有効であった進行期 B 細胞性リンパ腫の 1 例. *Kitakanto Med J* 2004; 54: 344.
 55. 宇都宮朋宏, 柴徳生, 金沢崇他. Chemotherapy, Radiation 後の残存腫瘍に Rituximab が有効であった CD20 陽性 B - NHL の 1 例. *日本小児血液学会雑誌* 2003; 17: 278.
 56. 鳴海僚彦, 小川千登世, 金澤崇他. 治療開始後に虫垂炎穿孔を起こした Burkitt lymphoma の 1 例. *Kitakanto Med J* 2007; 57: 81.
 57. 後藤善則, 西村良成, 上原貴博他. 自己髄液を用いた ex vivo 殺腫瘍効果に基づいて rituximab 髄腔内投与による CNS 浸潤 Burkitt リンパ腫の治療経験. *臨床血液* 2003; 44: 719.
 58. 永井功造, 手塚真理, 河上早苗他. 頭蓋内に腫瘍病変がないにもかかわらず脳神経症状を示す稀な再発をした Burkitt's lymphoma の 1 例. *日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム・抄録集* 2011; 9: 484.
 59. 齋藤怜, 笠井恵美, 山本剛士他. 多発骨原発のバーキットリンパ腫の一例. *日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号* 2010; 52: 356.
 60. 古賀大介, 須山ゆかり, 西眞範他. 広範な脳壊死を伴った頭蓋内原発悪性リンパ腫の 1 例. *日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号* 2012; 54: 394.
 61. 佐々木伸也, 佐藤知彦, 神尾卓哉他. 当科で経験した小児成熟 B 細胞性腫瘍の 9 例. *日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号* 2010; 52: 355.
 62. 鈴木孝二, 奥野貴士, 畑郁江他. 診断 7 ヶ月後に再発した、Stage I B - NHL の一例. *日本小児血液学会・日本小児がん学会学術集会・日本小児がん看護研究会・血友病看護研究会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号* 2007; 49: 347.

63. 山中純子, 横堀雄太, 佐藤典子他. 再発非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ療法後の骨髄非破壊的同種骨髄移植の一例. 日本小児血液学会雑誌 2006; 20: 514.
64. 瀧田晴加, 関水匡大, 秋田直洋他. 縦隔型大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して成人治療プロトコールが奏功した 1 例. 日本小児科学会雑誌 2013; 117: 1356.
65. 坂田尚己, 上田悟史, 丸谷怜他. 再発 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ併用サルベージ療法の経験. 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2009; 51: 345.
66. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer. 1982; 49(10): 2112-2135.
67. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998; 16(8): 2780-2795.
68. 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 p53, p55, p213.
69. 福井次矢 黒川清監修 ハリソン内科学第 4 版 2013 p805.
70. Kumar R, Galardy PJ, Dogan A, et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57(2): 317-320. (要望書文献 14)
71. Alasaad T, Barr R. Successful treatment of multiply relapsed lymphoma with rituximab as a single agent. Pediatr Blood Cancer. 2010; 55(2): 356-358. (要望書文献 16)
72. Shabbat S, Aharoni J, Sarid L, et al. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52(5): 664-666. (要望書文献 18)
73. Okur FV, Oguz A, Karadeniz C, et al. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory Burkitt non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Hematol Oncol. 2006; 23(1): 25-31. (要望書文献 19)
74. Culic S, Armanda V, Kuljis D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of CD20-positive nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in an 10-year-old girl. Pediatr Hematol Oncol. 2006; 23(8): 661-666. (要望書文献 20)
75. de Vries MJ, Veerman AJ, Zwaan CM. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 2004; 125(3): 414-415. (要望書文献 21)
76. Culić S, Culić V, Armanda V, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for therapy of mediastinal CD20-positive large B-cell non-Hodgkin lymphoma with a local tumor extension into the lung of a 10-year-old girl. Pediatr Hematol Oncol. 2003; 20(4): 339-344. (要望書文献 22)
77. Akyuz C, Aydin GB, Cila A, et al. Successful use of intraventricular and intravenous rituximab therapy for refractory primary CNS lymphoma in a child. Leuk Lymphoma. 2007; 48(6): 1253-1255. (要望書文献 23)

78. Malbora B, Avci Z, Olgac A, et al. Successful treatment of ICE-rituximab chemotherapy and subsequent bone marrow transplantation in a patient with early-relapse Burkitt leukemia and inverted duplication of 1q. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(2): e84-85. (要望書文献 15)
79. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, et al. Use of rituximab in three children with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Target Oncol.* 2010; 5(4): 291-294. (要望書文献 17)
80. Bay A, Dogan M, Acikgoz M, et al. Rituximab in a child with relapsed Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49(2): 218. (要望書文献 24)
81. Corbacioglu S, Eber S, Gungor T, et al. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(4): 327-329. (要望書文献 25)
82. Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, et al. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27(4): 223-226. (要望書文献 26)
83. 下之段秀美, 上村幸代, 布井博幸. 自験例から見た難治性バーキットリンパ腫の小児例に対するリツキシマブの投与至適時期についての検討. *Med Postgrad.* 2007; 45(3): 258-260. (要望書文献 36)
84. Imamura T, Yoshihara T, Morimoto A, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with rituximab administration for pediatric diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 23(1): 19-24. (要望書文献 27)
85. 吉田秀樹, 今村俊彦, 森岡茂己ほか. リツキシマブを含む多剤併用化学療法が奏効したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *日本小児血液学会雑誌.* 2010; 24(4): 219-224. (要望書文献 33)
86. Sakata N, Miyazaki K, Ueda S, et al. Successful Treatment with Umbilical Cord Blood Transplantation Subsequent to Rituximab-Containing Salvage Therapy for a Relapse of Pediatric Follicular Lymphoma. *The Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2013; 50(2): 243-247. (要望書文献 32)
87. 木下大介, 神田健志, 宇佐美郁哉ほか. 再発 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する Rituximab の使用経験. *日本小児血液学会雑誌.* 2006; 20(5): 513. (要望書文献 39)
88. 辻尚子, 牧木敦, 浜乃上聡ほか. rituximab を用いた再寛解導入療法後に, CD20 非発現クローンによる骨髄再発をきたした Burkitt lymphoma の 1 例. *日本小児血液学会雑誌.* 2006; 20(5): 513. (要望書文献 38)
89. 斎藤怜, 笠井恵美, 神谷尚宏ほか. 多発性骨浸潤により発症したバーキット・リンパ腫の一例. *小児がん.* 2010; 47(3): 478. (要望書文献 37)
90. 鳴海僚彦, 小川千登世, 金沢崇ほか. 寛解導入中に虫垂穿孔を起こし, Rituximab にて初回寛解導入した Burkitt リンパ腫の 1 例. *日本小児血液学会雑誌.* 2004; 18(4): 463. (要望書文献 34)
91. 鳴海僚彦, 小川千登世, 金澤崇ほか. R-CHOP 療法による救済を行った虫垂穿孔, 高度脂肪肝合併 Burkitt リンパ腫. *日本小児血液学会雑誌.* 2006; 20(3): 166-170. (要望書文献 35)

92. 米国添付文書

93. 欧州製品情報

94. 加国製品情報

95. 豪州添付文書