

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本血液学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全3件 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>マントル細胞リンパ腫に対する維持療法</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>マントル細胞リンパ腫に対する寛解導入療法奏効例に対し、リツキシマブの1回当たり 375 mg/m<sup>2</sup> を 8 週間間隔で腫瘍増悪を認めるまで投与する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>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 600 人 &lt;推定方法&gt;</p> <p>国立がん研究センターがん対策情報センターの提供する“地域がん登録全国推計によるがん罹患データ”より、2008 年の悪性リンパ腫 (ICD-10 : C81-85 C96) の罹患数は 22,055 人と推定されている。このうちマントル細胞リンパ腫は約 3%と推定され、罹患数は約 600 人と推測される。</p> <p>(<a href="http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html">http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html</a>)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能又は効果</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ※CD : cluster of differentiation</li> <li>2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</li> <li>3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</li> <li>4. インジウム (<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与</li> </ol> <p>用法及び用量</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合&gt; 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 &lt;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用いる場合&gt; 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 &lt;ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合&gt; 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 &lt;インジウム (<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合&gt;</li> </ol>	

	<p>通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m<sup>2</sup> を 1 回、点滴静注する。</p> <p>2.本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(用法及び用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1.本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>2.初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後 30 分ごとに 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。</p> <p>3.注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。</p> <p>4.本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>マンタル細胞リンパ腫（MCL）は CD5 陽性、CD10、CD23 陰性で t(11;14)(q13;q32)転座を特徴とし、11 番染色体にある cyclinD1 遺伝子の過剰発現を伴っているリンパ腫である。</p> <p>MCL は発症年齢の中央値が 60 歳代と高齢で、2～7:1 と男性優位の明らかな性差があることが知られている。初期症状は他の非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma : NHL）と同様で、MCL 特有の症状はない。およそ 90%の患者が診断時に進行病期である III/IV期であり、リンパ節や脾</p>

臓の他、肝臓・骨髄・消化管等 90%以上の症例で節外性病変を認める。特に消化管浸潤は全体の約 20~30%で認められ、消化器症状を主訴として消化器内科を受診して発見される症例や、人間ドックなどの検診で発見される症例も比較的多くみられる。また約 80%の症例において末梢血中に腫瘍細胞が検出される。疾患の進行とともに中枢神経や肺内への浸潤が生じることもある。

MCL は従来の化学療法では治癒することのない疾患であると認識されており、全生存割合 (overall survival : OS) は 3~5 年ときわめて予後不良であった。近年は化学療法の強化や自己末梢血幹細胞移植の適用、リツキシマブ併用寛解導入化学療法など新規薬剤の導入などによりやや改善されてはいるが、現在でも OS は 5~7 年程度とされている。MCL 患者の約 50~80%が IV 期で発症するにも関わらず、MCL は現在のところ臨床の場で汎用しうる信頼性の高い予後予測の指標が存在しない。したがって個別の症例に応じた妥当な治療強度の設定や具体的な臨床経過の予測が難しく、生存率、寛解率向上の為に多くの治療研究や新薬開発がなされている現状がある。

以上より、マンツル細胞リンパ腫は「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。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

マンツル細胞リンパ腫 (MCL) は一般的な化学療法により一時的な寛解は得られるものの、治癒することはほとんどない。アントラサイクリン系薬剤の添加による治療効果は限定的であるが、予後不良な疾患であることから慣習的に使用されることが多い。CHOP 療法あるいは CHOP-like regimen では MCL の予後は極めて不良であり、5 年後の OS は約 25%、10 年後の OS は約 10%である。

MCL では強力な化学療法であるほど治療成績が改善される傾向があるため、治療に忍容性を持つ若年症例では薬剤強度を高めた強化型化学療法が勧められており、近年は R-CHOP 療法などリツキシマブを併用した多剤併用化学療法が治療選択肢として推奨されている。

日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版においては、初回治療としてリツキシマブと化学療法の併用を強く推奨しており、忍容性が期待出来る例においてはリツキシマブと強化型化学療法の併用

	<p>を推奨している。また、再発・治療抵抗例についても、リツキシマブと化学療法の併用を推奨している。</p> <p>リツキシマブは、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（CDC）、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）などの免疫機構を介して、及びアポトーシス誘導による直接的な細胞傷害作用などの作用メカニズムによって、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。</p> <p>従って、寛解導入例におけるリツキシマブ維持療法は、MCL を含む CD20 陽性 B 細胞の長期的枯渇をもたらし、長期的寛解の維持が可能であると推測されている。</p> <p>以上より、MCL の治療戦略におけるリツキシマブの位置付け、及び本剤の薬効発現機序（免疫系を介した B 細胞傷害）等を踏まえ、「ウ 欧米等において標準的治療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待出来ると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
米国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
			備考	

欧米等6か国での標準的使用状況  
 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国    英国    独国    仏国    加国    豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	NCCN Guidelines Version 2.2013. Mantle Cell Lymphoma. <sup>1)</sup>
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Induction Therapy（寛解導入療法） Aggressive therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyper-CVAD（シクロホスファミド・ビンクリスチン・デキサメタゾン・メトトレキサート・シタラビン）+リツキシマブの投与</li> <li>• NORDIC レジメン：強化型 R-CHOP（リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキシソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン）療法と、リツキシマブ+高用量シタラビンを交互に投与する</li> <li>• CALGB レジメン：治療1、2としてリツキシマブ+メトトレキサート+CHOP、治療3としてエトポシド+シタラビン+リツキシマブを投与、治療4としてカルムスチン+エトポシド+シクロホスファミド、治療5として<u>リツキシマブ維持療法</u></li> <li>• Sequential RCHOP/RICE：R-CHOP（リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキシソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾン）施行後にRICE（リツキシマブ・イホスファミド・カルボプラチン・エトポシド）を施行</li> <li>• Alternating RCHOP/RDHAP：R-CHOP（リツキ</li> </ul>

		<p>シマブ・シクロホスファミド・ドキソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾン)と RDHAP (リツキシマブ・デキサメタゾン・シスプラチン・シタラビン) を交互に繰り返す</p> <p>Less aggressive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベンダムスチン+リツキシマブ</li> <li>・R-CHOP+<u>リツキシマブ維持療法 (1回あたり 375 mg/m<sup>2</sup> を 8 週毎に腫瘍増悪を認めるまで繰り返す)</u></li> <li>・クラドリビン+リツキシマブ</li> <li>・CVP (シクロホスファミド・ビンクリスチン・プレドニゾン) +リツキシマブの投与</li> <li>・Dose-adjusted EPOCH (エトポシド・プレドニゾン・ビンクリスチン・シクロホスファミド・ドキソルビシン) +リツキシマブ</li> <li>・リツキシマブ-HyperCVAD+<u>リツキシマブ維持療法 (65 歳以上の高齢者)</u></li> </ul> <p>Second-line Therapy (再発・治療抵抗性に対する救済療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベンダムスチン±リツキシマブ</li> <li>・ボルテゾミブ±リツキシマブ</li> <li>・クラドリビン±リツキシマブ</li> <li>・FC (フルダラビン・シクロホスファミド) ±リツキシマブ</li> <li>・FCMR (フルダラビン・シクロホスファミド・ミトキサントロン・リツキシマブ)</li> <li>・FMR (フルダラビン・ミトキサントロン・リツキシマブ)</li> <li>・レナリドマイド±リツキシマブ</li> <li>・PCR (ペントスタチン・シクロホスファミド・リツキシマブ)</li> <li>・PEPC (プレドニゾン・エトポシド・プロカルバジン・シクロホスファミド) ±リツキシマブ</li> </ul>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>リツキシマブの 1 回あたり 375 mg/m<sup>2</sup> を 8 週間間隔で繰り返す。</p>
	<p>ガイドライン</p>	<p>・ J Clin Oncol 2009;27:6101-6108</p>

		の根拠論文	・ Ann Oncol 2006;17:1418-1423
		備考	
英国	ガイドライン名	ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. <sup>2)</sup>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	2. Mantle cell lymphoma 65 歳以上の高齢者に対する治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解導入化学療法にはリツキシマブの併用を推奨する</li> <li>・ <u>リツキシマブ併用化学療法、特に R-CHOP に奏効した例においては、リツキシマブによる維持療法（8 週間毎のリツキシマブ投与を腫瘍増殖を認めるまで繰り返す）を推奨する。</u></li> </ul> 若年患者に対する治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 導入化学療法としてリツキシマブ含有レジメンを投与する。</li> <li>・ 高用量シタラビンは R-CHOP より有効である</li> <li>・ 初回治療時に自家末梢血幹細胞移植を併用する。</li> <li>・ 化学療法による部分寛解例において、その後の全身放射線治療は PFS を改善する。</li> </ul>	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	高齢者のマントル細胞リンパ腫患者に対する R-CHOP などのリツキシマブ併用化学療法奏効例に対し、リツキシマブの 1 回投与を 8 週間毎に腫瘍増悪まで繰り返す	
	ガイドラインの根拠論文	・ New Eng J Med 2012;367(6):520-531.	
	備考		
独国	ガイドライン名	英国と同じ	
	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	欧州臨床癌学会によるガイドラインであり、欧州全域で支持されると考える。
仏国		ガイドライン名	英国と同じ
		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	欧州臨床癌学会によるガイドラインであり、欧州全域で支持されると考える。
加国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

PubMedにおいて、“rituximab”、“mantle cell lymphoma”、“maintenance”のキーワードにて検索をかけ、得られた結果について文献精査し、前向き臨床試験として下記の4報を得た。

<海外における臨床試験等>

1) Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma.<sup>3)</sup>

高齢者のマントル細胞リンパ腫（MCL）の予後は不良であり、化学免疫療法によっても寛解率は低く、寛解後の再発も多い。寛解率の向上と再発防止としてのリツキシマブ維持療法の有効性について検討すべく、本試験が計画された。

(対象と試験方法)

前治療歴のないMCLで、臨床病期Ⅱ～Ⅳの66歳以上の症例を被験対象とした。なお、60～65歳で、ECOG performance status 2以下の大量化学療法の適応とならない例についても被験対象とした。

被験例は寛解導入療法としてR-FC投与群またはR-CHOP投与群に無作為割付けの後、オープンラベルにて投与を受けた。

R-FC：リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1 に1回静注投与、フルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1～3 の3日間連続投与、シクロホスファミド 250 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1～3 の3日間連続投与、これを1サイクルとして29日毎に6サイクル繰り返した。

R-CHOP：リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1 に1回静注投与、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1 に1回静注投与、ドキシソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1 に1回静注投与、ビンクリスチン 1.4 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1 に1回静注投与、プレドニゾン 100 mg/body, p.o. を day 1～5 の5日間連続投与、これを1サイクルとして22日毎に8サイクル繰り返した。

寛解導入療法の奏効例および骨髄機能十分例に対して、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を2ヶ月毎に投与する群（リツキシマブ維持療法群）、又はインターフェロンα 300万ユニットを1週間当たり3回投与する群（インターフェロンα維持療法群）のいずれかに、再度、無作為化割付けを行なった。これらの維持療法は腫瘍増悪まで継続した。

(結果)

2004年1月から2010年10月の間、計8ヶ国から全560症例が登録され、R-FC群に280例、R-CHOP群に280例が割り付けられた。このうち、同意撤回例、追跡不能例等を除いた532例をITT解析の対象とした。さらに、病理学的にMCLで無かった例や治療中止例を除いた485例をprimary解析の対象とした。

Primary 解析対象における寛解導入療法後の完全寛解（CR）、全奏効例（OR）の割合を表 1-1 に示した。全奏効割合は R-CHOP で高い傾向にあったが有意差はなかった。ITT 解析の場合でも同様の結果であった。

表 1-1

	R-FC	R-CHOP	<i>p</i>
完全寛解割合（CR）	40% (98/246)	34% (81/239)	0.10
全奏効割合（ORR）	78% (192/246)	86% (206/239)	0.06

観察期間中央値 37 ヶ月の時点における治療成功期間（time to treatment failure）、寛解期間（duration of remission）は R-FC、R-CHOP の両群でいずれも差が無かったが、全生存期間（overall survival）については R-CHOP が R-FC に比較して有意に延長し、4 年生存割合は R-CHOP、R-FC それぞれ 62%、47%（ $p=0.005$ 、HR:1.50、95CI:1.13-1.19）であった（表 1-2）。

表 1-2

	R-FC	R-CHOP	<i>p</i>
治療成功期間	26 ヶ月	28 ヶ月	NS
寛解期間	37 ヶ月	36 ヶ月	NS
4 年生存割合	47%	62%	$p=0.005$

R-FC の 115/280 例、R-CHOP の 84/280 例に死亡が認められ、死亡の主たる原因は原疾患（MCL）の増悪であった（R-FC：64 例、R-CHOP：47 例）。その他の死因は表 1-3 の通りであった。血液毒性は R-FC が R-CHOP に比較して発現頻度が高く、血液毒性を含むその他の有害事象を表 1-4 に示した。

表 1-3

	R-FC	R-CHOP
感染症	19 例	12 例
2 次癌	9 例	3 例
心臓疾患	4 例	9 例
肺疾患	3 例	2 例
脳出血/脳虚血	2 例	1 例
白質脳症	1 例	1 例
不明	13 例	9 例

表 1-4

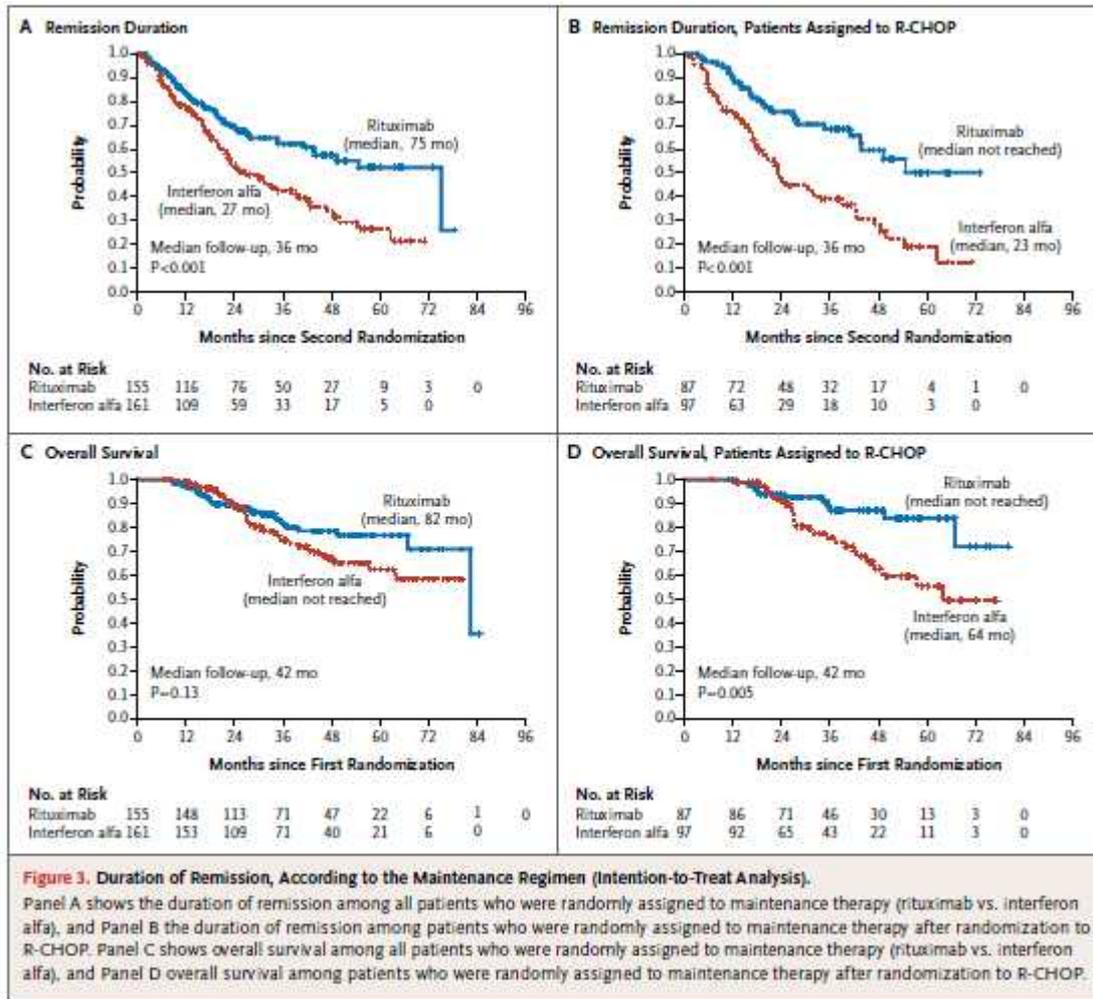
有害事象		R-FC (n=268) 発現例数	R-CHOP (n=249) 発現例数	p
貧血	グレード 1, 2	59	68	<0.05
	グレード 3, 4	20	12	
白血球減少	グレード 1, 2	18	29	<0.01
	グレード 3, 4	73	59	
リンパ球減少	グレード 1, 2	9	19	<0.01
	グレード 3, 4	78	69	
好中球減少	グレード 1, 2	18	20	-
	グレード 3, 4	69	60	
血小板減少	グレード 1, 2	39	33	<0.001
	グレード 3, 4	41	18	
ビリルビン上昇	グレード 1, 2	15	8	<0.05
	グレード 3, 4	1	1	
悪心	グレード 1, 2	36	26	<0.05
	グレード 3, 4	2	1	
便秘	グレード 1, 2	15	28	<0.01
	グレード 3, 4	2	3	
神経障害	グレード 1, 2	7	36	<0.001
	グレード 3, 4	1	4	
疲労	グレード 1, 2	50	52	-
	グレード 3, 4	4	6	
感染症	グレード 1, 2	18	31	<0.01
	グレード 3, 4	17	14	
関節痛・筋肉痛	グレード 1, 2	9	12	<0.05
	グレード 3, 4	0	3	
発熱性好中球減少	グレード 3, 4	11	17	-

維持療法には、316 例をリツキシマブまたはインターフェロン  $\alpha$  に無作為化割り付けを行い、この内 274 例（リツキシマブ群：143 例、インターフェロン  $\alpha$  群：131 例）について primary 解析を行った。

寛解期間（duration of remission）はリツキシマブ群で有意に延長し、4 年時点の寛解持続割合（ITT 解析）はリツキシマブ群、インターフェロン  $\alpha$  群それぞれ 79%、67% であった（図 1-A）。リツキシマブによる寛解維持効果は R-CHOP 例において著明であった（図 1-B）。

全生存割合（overall survival）については両群間で差は無く、4 年全生存割合（ITT 解析）はリツキシマブ群、インターフェロン  $\alpha$  群それぞれ 57%、34% であった（図 1-C）。しかながら、R-CHOP 寛解導入例における全生存割合はリツキシマブ群で有意に改善し、4 年全生存割合はリツキシマブ群、インターフェロン  $\alpha$  群、それぞれ 87%、63% であった（図 1-D）。R-FC 寛解導入例では維持療法の違いによる全生存割合の差は見られなかった。

図 1



維持療法期間における有害事象はインターフェロン $\alpha$ 群で有意であり、主たる有害事象は白血球減少症、血小板減少、疲労であり、ほとんどがグレード1, 2であった。リツキシマブ群ではグレード1, 2の感染症が主であった。

また、維持療法継続率はリツキシマブ群で多く、維持療法継続期間の中央値はリツキシマブ群、インターフェロン $\alpha$ 群で、それぞれ25ヵ月、7ヵ月であった。インターフェロン $\alpha$ 群では、維持療法1年時点で49%が忍容性上の理由で脱落したのに対し、リツキシマブ群では4年時点で29%のみが脱落した状態であった。

結論として、高齢のMCLに対するR-CHOP寛解後のリツキシマブ維持療法は、奏効期間のみならず全生存期間の延長をもたらし、MCLの治療戦略上極めて重要であると考察された。

2) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).<sup>4)</sup>

再発・再燃のろ胞性リンパ腫 (FL) / マントル細胞リンパ腫 (MCL) の治療においては、化学療法とリツキシマブの併用が患者の予後を改善する。そこで、リツキシマブ併用化学療法後のリツキシマブ維持療法の有用性を検討することを目的とし、多施設共同オープンラベル無作為化比較試験が実施された。

(対象と試験方法)

WHO 分類で FL または MCL と診断された 18 歳以上の症例で、リツキシマブ併用化学療法を含む、少なくとも 1 種類の化学療法実施後に再発した症例、及び自家幹細胞移植後に再発した症例を対象とした。

被験例は、寛解導入療法として FCM 投与群または R-FCM 投与群に無作為化割付けされた後、オープンラベルにて投与を受けた。

R-FCM: リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 0 に 1 回静注投与、フルダラビン 25 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1~3 の 3 日間投与、シクロホスファミド 200 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1~3 の 3 日間投与、ミトキサントロン 8 mg/m<sup>2</sup>, i.v. を day 1 に投与、これを 1 サイクルとして 4 週間毎に 4 サイクル繰り返した。

続いて、寛解導入療法の奏効例に対し、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/回の週 1 回 4 回投与を寛解導入療法後 3 ヶ月及び 9 ヶ月に実施する群 (リツキシマブ維持療法群)、または無治療観察群に再度、無作為化割付けを行った。

(結果)

1998 年 11 月から 2005 年 4 月の間、109 施設から計 319 症例が登録された。初めに登録された 147 例が FCM 群または R-FCM 群に無作為に割付けられ、FCM に対する R-FCM の優位性が検討された。その後登録された症例は、全例が R-FCM による寛解導入療法を受けた。

また、寛解導入療法が奏効した 195 例が、リツキシマブ維持療法群または無治療観察群に再度無作為化割付けされた。195 例のうち、113 例 (58%) が FL、66 例 (34%) が MCL、残る 16 例 (8%) はその他の組織型であった。このうち論文作成時点において 176 例について奏効割合、寛解期間、安全性の評価が可能であった。

本試験登録前における被験者の年齢中央値は 62 歳 (範囲: 35-80 歳) であり、61% が 60 歳以上であった。また、全患者において臨床病期 III 又は IV の状態にあり治療を要する状態であった。診断から試験登録までの期間中央値は 35 ヶ月であった。

寛解導入療法後の完全寛解 (CR)、部分奏効例 (PR) の割合を表 1-5 に示した。

表 1-5

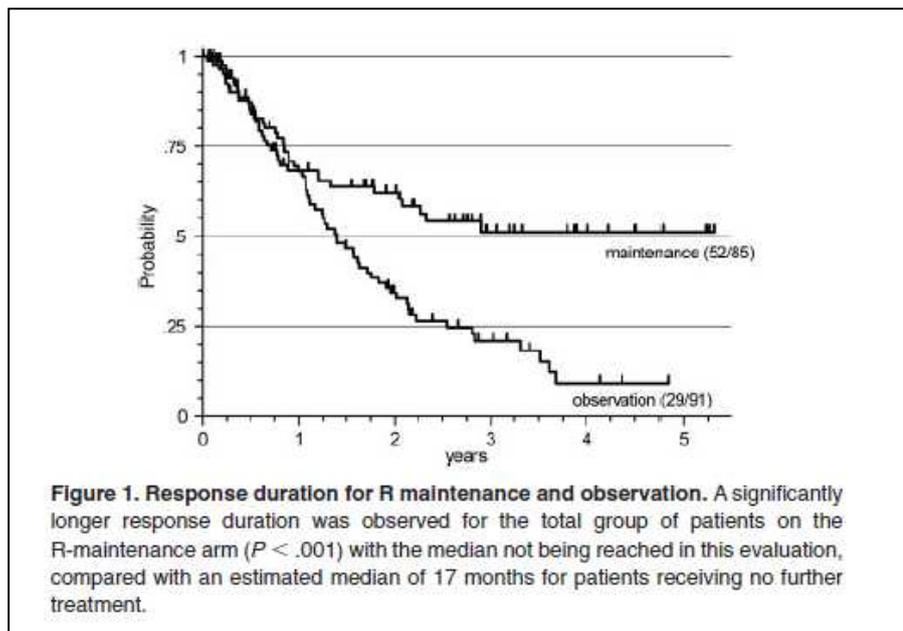
	FL			MCL		
	Rnd FCM (n=31)	Rnd R-FCM (n=37)	Add R-FCM (n=65)	Rnd FCM (n=26)	Rnd R-FCM (n=24)	Add R-FCM (n=56)
CR (%)	23	41	34	0	29	20
PR (%)	48	54	63	46	29	59

Rnd: 無作為化割付け、Add: FCM 対 R-FCM の比較試験後に登録された症例

ランダム割付け例の全奏効割合 (CR+PR) について FCM 群と R-FCM 群を比較すると、FL では 71% vs. 95% ( $P=0.01$ )、MCL では 58% vs 46% ( $P=0.282$ ) となり、両リンパ腫タイプで R-FCM 療法が優れていることが明らかとなった。

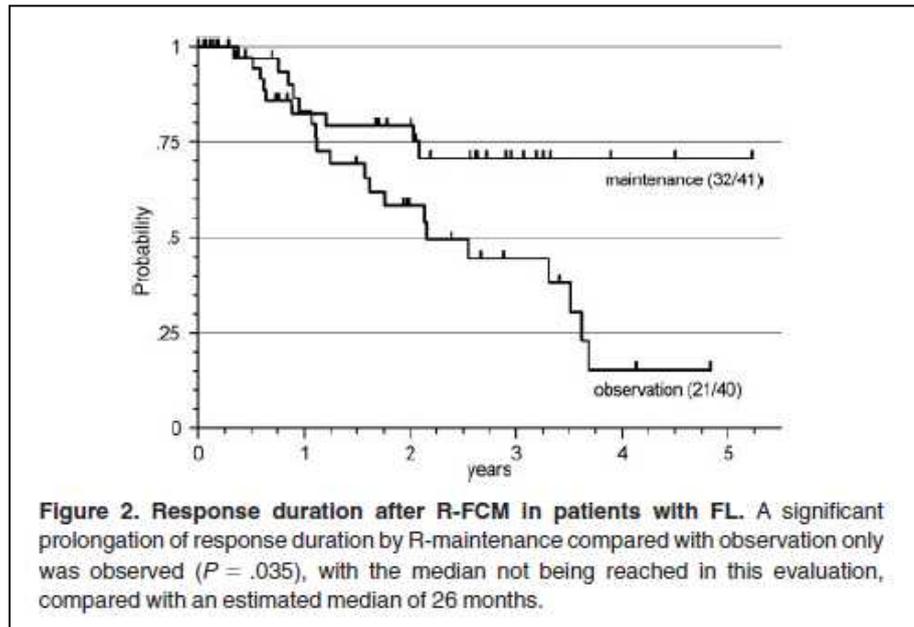
寛解導入療法奏効例で、維持療法へ移行した例のうち 176 例が評価可能となっている。観察期間中央値 26 カ月 (範囲: 1-64 カ月) 時点における、FL 及び MCL を統合した全体的奏効期間は、リツキシマブ維持療法群で無治療観察群に比較して有意に延長しており ( $P<0.001$ )、無治療観察群における奏効期間の中央値が 17 カ月であったのに対し、リツキシマブ維持療法群では中央値未到達の状態であった (図 2)。

図 2



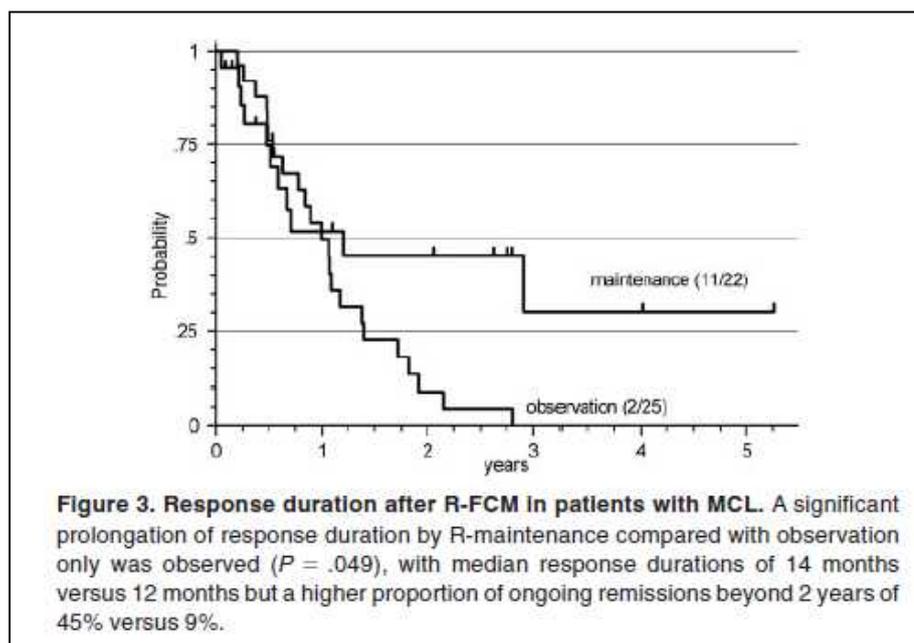
FL 患者で R-FCM による寛解導入療法を受けた症例は 81 例であり、これらにおける無治療観察群の奏効期間中央値は 26 カ月であったのに対し、リツキシマブ維持療法群では未到達の状態であった ( $P=0.035$ 、図 3)。

図 3



MCL 患者で R-FCM による寛解導入療法を受けた症例は 47 例であった。MCL 患者においても、奏効期間は無治療観察に比較してリツキシマブ維持療法群で有意に優れていた ( $P=0.049$ )。奏効期間中央値については、リツキシマブ維持療法群と無治療観察群の間に統計学的有意差は生じなかったが (14 ヶ月 vs. 12 ヶ月)、2 年生存割合はリツキシマブ維持療法群、無治療観察群それぞれ 45%、9%であった (図 4)。

図 4



維持療法期間中、リツキシマブ投与に関連した有害事象が 8%の症例で確認されたが、そのほとんどが軽度から中等度のものであった。1 例においてリツキシマブ維持療法中に重度のアレルギー反応が発現し、維持療法を早期に中止したが、これ以外に重篤な有害事象は確認されなかった。

リツキシマブ維持療法と無治療観察で確認された主な有害事象は表 1-6 の通りであり、両群間に差はなかった。

表 1-6

	無治療観察群		リツキシマブ維持療法群	
	Grade 1+2 %	Grade 3+4 %	Grade 1+2 %	Grade 3+4 %
アレルギー反応	2	0	4	0
発疹	5	0	6	0
頭痛	5	0	4	0
顆粒球減少	14	6	18	13
貧血	11	3	15	3
リンパ球減少	10	16	3	22
血小板減少	13	3	10	4
白血球数減少	28	5	28	10
感染症	16	3	24	4
発熱	3	0	7	4
悪心/嘔吐	5	0	8	0
粘膜炎	2	0	2	0
下痢	5	2	2	0
心機能低下	0	0	3	1
神経毒性	13	2	13	0
肺毒性	2	0	6	1
腎毒性	0	0	1	0
脱毛	2	3	3	0

以上の結果から、再発/再燃の FL 及び MCL に対するリツキシマブ併用化学療法によるサルベージ療法奏効例に対し、リツキシマブ維持療法は有用であると判断された。

### 3) Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin oncology Network.<sup>5)</sup>

マンツル細胞リンパ腫 (MCL) は非ホジキンリンパ腫の 6-8%を占めるが、生存期間は中央値にして 3-4 年と極めて不良である。R-CHOP 療法に反応するものの、奏効期間は短く中央値にして 16-20 ヶ月とされている。より治療強度を高めた R-hyperCVAD 療法は、MCL の治療において奏効率、奏効期間の改善をもたらす優れた治療法として位置付けられているが、65 歳以上の高齢患者や重度の合併症を有する患者に対しては忍容性の面で問題である。MCL の発症年齢の中央値は 64 歳とされており、より有効で安全な治療法を確立することを目的とし、modified R-hyperCVAD によ

る寛解導入療法後のリツキシマブ維持療法を評価する試験が実施された。

#### (対象と試験方法)

対象：前治療歴のない MCL で、以下の条件を満たす症例を対象とした。

- ・ 18 歳以上の ECOG performance status が 0～2 の症例
- ・ 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ ，血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ，血清クレアチニン $\leq 2 \text{ mg/dL}$ ，血清ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ ，AST $\leq 2.5\times$ 正常値上限

試験方法：リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を day 1 に投与（サイクル 1 を除く）、シクロホスファミド  $300 \text{ mg/m}^2$  を 12 時間毎に day 1～3 の 3 日間投与、ドキソルビシン  $25 \text{ mg/m}^2$  を day 1～2 の 2 日間連続投与、ビンクリスチン  $2 \text{ mg/body}$  を day 3 に投与、デキサメタゾン  $40 \text{ mg/body}$  を day 1～4 の 4 日間連続投与、これを 1 サイクルとして 28 日毎に 4～6 サイクル繰り返した。

寛解導入療法の奏効例に対しては、リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$ /回の週 1 回 $\times 4$  回投与を 1 コースとし、半年毎に 3 コース繰り返した。

#### (結果)

2000 年 10 月から 2004 年 3 月までに 22 症例が登録され、modified R-hyperCVAD 療法期間中は 2 ヶ月毎、リツキシマブ維持療法期間中は 3 ヶ月毎に有効性評価を実施した。

奏効割合：寛解導入療法開始後、2 例が効果判定前に試験脱落、3 例で腫瘍増悪が確認された。残る 17 例における寛解導入療法終了時の奏効割合の内訳は、CR が 14 例、PR が 3 例であり、全奏効割合は 77% (90% CI: 58%-91%)、完全奏効割合は 64% (90% CI: 44%-80%) であった。

無増悪生存期間 (PFS)・全生存期間 (OS)：観察期間中央値 37 ヶ月時点での PFS 中央値は 37 ヶ月 (90% CI: 15.5 ヶ月～未到達) であり、OS については未到達であった。2 年生存割合は、PFS、OS それぞれ、59% (90% CI: 40%-77%)、77% (90% CI: 56%-90%) であった。

寛解導入療法が奏効した 17 例中 1 例がリツキシマブ維持療法前に腫瘍増悪、3 例が維持療法中に増悪した。寛解導入療法で PR に至った 3 例のうち 2 例が維持療法中に増悪したのに対し、CR 例では 1 例のみの腫瘍増悪が認められた ( $P=0.07$ )。また、CR 例のうち 4 例でリツキシマブ維持療法終了後 6～12 ヶ月で再発が確認された。

寛解導入療法中に発現した主な有害事象は、好中球数減少 (grade 3 : 18 件、grade 4 : 41 件)、血小板数減少 (grade 3 : 22 件、grade 4 : 2 件)、貧血 (grade 3 : 11 件、grade 4 : 1 件) であった。リツキシマブ維持療法期間中は 5 件の grade 3 の有害事象が発現したが grade 4 の有害事象は認められなかった。1 例で遅発性好中球減少症が発現したが、G-CSF の投与によりコントロール可能であった。重篤な感染症は確認されなかった。

以上の結果から、未治療の MCL に対する modified R-hyperCVAD 療法は、忍容性及び有効性に優れた寛解導入療法であると判断された。またリツキシマブ維持療法は、毒性を増加することなく PFS を延長する有効な治療法であることが示唆された。

#### 4) VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology network study.<sup>6)</sup>

前述 3) の報告から発展させ、寛解導入療法の治療レジメンにボルテゾミブを加え、さらにリツキシマブ維持療法の期間を延長した新たなプロトコールの有効性と安全性を検討した。

##### (対象と試験方法)

対象：前治療歴のないマンツル細胞リンパ腫 (MCL) の症例で (但し、CHOP または CHOP-like レジメンの 1 コースのみが施行されている例は登録可)、以下の条件を満たす患者を対象とした。

- ・ 18 歳以上の ECOG performance status が 0~2 の症例
- ・ 好中球数  $\geq 1,500/\mu\text{L}$ , 血小板数  $\geq 100,000/\mu\text{L}$ , 血清クレアチニン  $\leq 176.8 \mu\text{mol/L}$ , 血清ビリルビン  $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ , AST  $\leq 2.5 \times$  正常上限値

試験方法: リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を day 1 に投与、ボルテゾミブ  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を day 1, day 4 に投与、シクロホスファミド  $300 \text{ mg/m}^2$  を 12 時間毎に day 1~3 の 3 日間投与、ドキシソルビシン  $25 \text{ mg/m}^2$  を day 1~2 の 2 日間連続投与、ビンクリスチン  $1 \text{ mg/body}$  を day 3 に投与、デキサメタゾン  $40 \text{ mg/body}$  を day 1~4 の 4 日間連続投与、これを 1 サイクルとして 21 日毎に 6 サイクル繰り返した。

寛解導入療法の奏効例に対する地固め治療として、寛解維持療法終了の 4 週間後にリツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$  を週 1 回で 4 回投与した。地固め療法開始の 12 週間後から、リツキシマブ維持療法としてリツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  の 1 回投与を 12 週毎に 5 年間繰り返した (計 20 回投与)。

##### (結果)

2005 年 7 月から 2008 年 5 月までに 30 症例が登録された。

奏効割合: 27 例において寛解導入療法が奏効し、全奏効割合は 90% (95% CI: 76%-95%) であった。奏効例の内訳は、23 例 (77%) が完全寛解 (CR) または不確定完全寛解 (Cru)、4 例 (13%) が部分寛解 (PR) であった。一方、3 例において寛解導入療法期間中に腫瘍増悪が確認された。なお、PR の 4 例についてはリツキシマブ維持療法中に CR に到達している。

無増悪生存期間 (PFS)・全生存期間 (OS): 3 年時における PFS 及び OS はそれぞれ、63% (95% CI: 48%-83%)、86% (95% CI: 75%-100%) であった。PFS または OS において、年齢 (60 歳未満 対 60 歳以上) による差は認められなかった (図 5)。

MCL 国際予後指数(MIPI)または Ki-67 抗原をリスク因子として解析した場合にも、PFS あるいは OS における有意差は認められなかった。

図 5

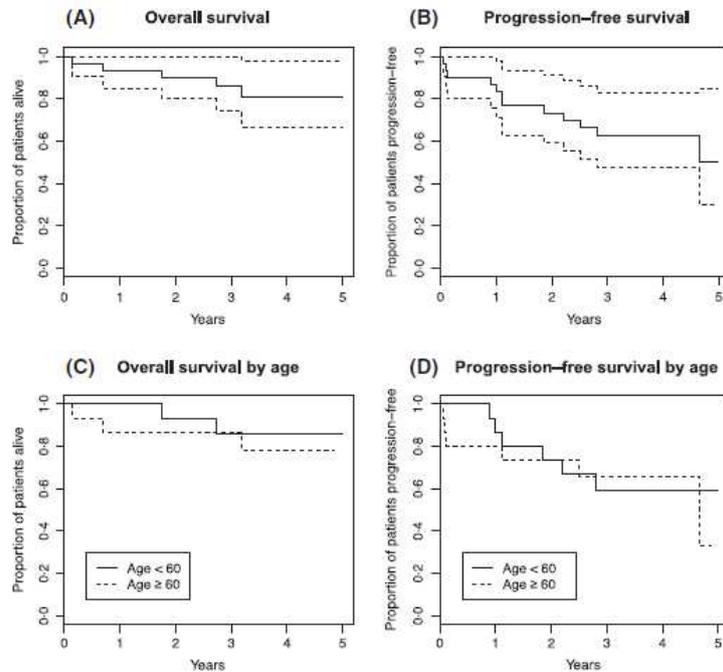


Fig 2. Kaplan-Meier curves for overall and progression-free survival. (A) Overall survival (95% confidence interval); (B) Progression-free survival (95% confidence interval); (C) Overall survival stratified by age (<60 vs. ≥60 years); (D) Progression-free survival stratified by age (<60 vs. ≥60 years).

寛解導入療法期間中の主な有害事象は骨髄抑制であり、血小板数減少 (grade 3 : 8 件、grade 4 : 15 件)、好中球数減少 (grade 3 : 3 件、grade 4 : 17 件)、ヘモグロビン減少 (grade 3 : 8 件)であった。

リツキシマブ維持療法期間中に 5 例で 6 件の遅発性好中球減少症が発現したが、G-CSF 製剤の投与で改善した。重篤な感染症は確認されなかった。論文作成時点において、維持療法期間の中央値はリツキシマブ投与 9.5 回であるが、14 例が維持療法継続中で、13 例が中止 (腫瘍進行 : 6 例、再発性の感染症を伴う免疫グロブリン減少 : 6 例、治療と関連性が否定された狭心症 : 1 例) に至っている。

プロトコール治療中、22 例において血清免疫グロブリン (IgA, IgG, IgM) 値の測定が可能であり、18 例 (82%) において少なくとも 1 回の測定値が正常値下限を下回った。12 例において、少なくとも 1 回の測定値が正常下限値の 50%を下回り、このうち 7 例に再発性の呼吸器感染症 (grade 1-2) の発現を認めている。6 例が症候性の低ガンマグロブリン血症のため、維持療法 8 回投与 (中央値) で試験中止に至っており、4 例が静注免疫グロブリン製剤の投与を受けている。

以上の結果から、VcR-CVAD 導入療法後のリツキシマブ維持療法は、マントル細胞リンパ腫に対して有用な治療法であることが示唆された。

<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

なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

Wintrobe's Clinical Hematology Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins) 2014, p1850 「The European MCL Network complete a phase III trial in 560 elderly, nontransplant-eligible patients comparing R-CHOP versus R-FC (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide) followed by a second randomization to interferon-alfa versus rituximab maintenance therapy. . . . The 4-year OS was significantly improved for R-CHOP followed by maintenance rituximab given once every 2 months until progression as compared with interferon (87% vs. 63%, respectively, P=0.005). MRD-negativity was a strong predictor of improved outcome. Maintenance rituximab can thus be recommended to this patient population, with confirmatory studies ongoing following BR-based induction and in a U.S.cooperative group trial testing the combination of rituximab plus lenalidomide maintenance.」(和訳)欧州 MCL ネットワークでは 560 人の高齢者・移植非適応の患者 560 人を対象として R-CHOP 対 R-FC (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide) に続いて、二次ランダム化としてインターフェロン $\alpha$  対リツキシマブ維持療法とを比較する第 3 相試験を完了した。R-CHOP 療法後にリツキシマブを 2 カ月毎進行まで継続する維持療法の方がインターフェロンに比べて 4 年全生存割合が改善した(87% vs 63%, P=0.005)。微小残存病変が予後改善の予測因子であった。よってリツキシマブ維持療法はこの患者群において推奨することができる。BR 療法を基礎とする寛解導入療法後の維持療法、米国共同研究グループではリツキシマブ・レナリドミド併用の維持療法などが検証のための試験として行われている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1. 米国 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドライン<sup>1)</sup>

NCCN Guidelines Version 2.2013 Mantle Cell Lymphoma

寛解導入のための First-line 療法

(1) Aggressive therapy

- ・ Hyper-CVAD (シクロホスファミド・ビンクリスチン・デキサメタゾン・メトトレキサート・シタラビン) + リツキシマブ
- ・ NORDIC レジメン: 強化型 R-CHOP (リツキシマブ・シクロホスファミド・

ドキシソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン)療法と(リツキシマブ+高用量シタラビン療法)を交互に投与する

- ・ CALGB レジメン:治療 1,2 として(リツキシマブ・メトトレキサート・CHOP)を投与、治療 3 として(エトポシド・シタラビン・リツキシマブ)を投与、治療 4 として(カルムスチン・エトポシド・シクロホスファミド/自家造血幹細胞移植)、治療 5 としてリツキシマブ維持療法
- ・ Sequential RCHOP/RICE 療法:(リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキシソルビシン)投与後に(リツキシマブ・イホスファミド・カルボプラチン・エトポシド)を投与
- ・ Alternating RCHOP/RDHAP 療法:(リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキシソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン)療法と(リツキシマブ・デキサメタゾン・シスプラチン・シタラビン)を交互に繰り返す

## (2) Less aggressive therapy

- ・ ベンダムスチン+リツキシマブ
- ・ R-CHOP+リツキシマブ維持療法(8週ごとに 375 mg/m<sup>2</sup>を投与)
- ・ クラドリビン+リツキシマブ
- ・ CVP(シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン)+リツキシマブ
- ・ Dose-adjusted EPOCH(エトポシド+プレドニゾロン+ビンクリスチン・シクロホスファミド+ドキシソルビシン)+リツキシマブの投与
- ・ リツキシマブ-HyperCVAD 療法+リツキシマブ維持療法(65歳以上の症例)

## (3) 再発、治療抵抗例に対する Second-line 治療

- ・ ベンダムスチン±リツキシマブ
- ・ ボルテゾミブ±リツキシマブ
- ・ クラドリビン±リツキシマブ
- ・ FC(フルダラビン+シクロホスファミド)±リツキシマブ
- ・ FCMR(フルダラビン+シクロホスファミド+ミトキサントロン+リツキシマブ)
- ・ FMR(フルダラビン+ミトキサントロン+リツキシマブ)
- ・ レナリドマイド±リツキシマブ
- ・ PCR(ペントスタチン+シクロホスファミド+リツキシマブ)
- ・ PEPC(プレドニゾロン+エトポシド+プロカルバジン+シクロホスファミド)±リツキシマブ

## 2. 欧州癌学会のガイドライン

ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma.<sup>2)</sup>

マントル細胞リンパ腫

### (1) 高齢患者に対する推奨治療

- ・ 寛解導入療法として化学療法にリツキシマブを併用する（レベル1）
- ・ R-CHOP などのリツキシマブ併用化学療法奏効例に対しては、リツキシマブ維持療法（リツキシマブの1回投与を2ヵ月毎に腫瘍進行まで繰り返す）を推奨する（レベル1）

(2) 若年患者に対する推奨治療

- ・ 寛解導入療法とし化学療法にリツキシマブを併用する（レベル1）
- ・ 寛解導入療法としての大量シタラビンは、R-CHOP に比較して有用である（レベル1）
- ・ 初回寛解導入時に自家末梢血幹細胞移植を併用する（レベル1）
- ・ 寛解導入療法で部分寛解（PR）を達成した例においては、全身放射線照射を行う事で無増悪生存期間の改善が見込まれる（レベルIV）
- ・ 微小残存病変（MRD）を指標とした治療戦略は、臨床試験以外では推奨されない（レベルIII）

<日本におけるガイドライン等>

一般社団法人 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン<sup>7)</sup>

(リツキシマブに関連する部分のみ抜粋)

- 初発進行期 MCL の治療として、化学療法とリツキシマブとの併用は治療効果を増強するので、リツキシマブを併用することが推奨される。
- 初発進行期 MCL に対する R-CHOP 療法は、奏効割合を改善したが奏効期間は短く、長期の治療成績は改善していない。一方、治療強度（dose intensity）を高めた強化型化学療法では、長期治療成績の改善が得られており、これらの実施が可能な65歳以下の比較的若年者には強化型化学療法が推奨される。
- 初回治療奏効後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は無増悪生存期間を延長するので、地固め療法として実施することが推奨される。
- 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を含む強力な化学療法の適応がない場合は、R-CHOP 療法またはその類似療法が推奨される。
- 再発・治療抵抗性 MCL に対して下記の治療法は高い奏効割合が報告されており、いずれも救済療法として推奨される。
  - ・ フルダラビン、クラドリビン、ベンダムスチンの各単剤療法
  - ・ 上記薬剤とリツキシマブまたは他の抗腫瘍薬との併用薬
  - ・ 放射免疫療法薬（90Y イブリツモマブチウキセタン）単剤療法

(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

独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDeram III から検索された報告（検索実施日：2013年12月12日）を中心に、本邦において本剤をマンツル細胞リンパ腫に対する

維持療法に使用した報告を調査した。その結果、関連する計3例の報告が得られており、一覧を以下に示した。

文献	症例	寛解導入療法	用法・用量	転帰	有害事象
8	74歳 男性	THP-CVP 2コース R+THP-CVP 4コース	375 mg/m <sup>2</sup> /回の週1回4回投与を1コースとし、半年毎3コース施行。	寛解維持	なし
9	68歳 男性	R併用化学療法	375 mg/m <sup>2</sup> /回を週1回、2回投与。	3年間寛解維持	なし
10	53歳 男性	CyclOBEAP, Fludarabine+CY	375 mg/m <sup>2</sup> /回の週1回4回投与を1コースとし、半年毎3コース施行。	21ヵ月間寛解維持	なし

CY: cyclophosphamide; CyclOBEAP: doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, bleomycin, PSL Flu: fludarabine; R: rituximab; THP-CVP: pirarubicin, cyclophosphamide, vindesine, PSL

#### (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) マントル細胞リンパ腫に対する維持療法

##### <要望用法・用量について>

1) マントル細胞リンパ腫患者に対する化学療法奏効例に対し、リツキシマブの1回当たり375 mg/m<sup>2</sup>を8週間間隔で腫瘍増殖を認めるまで繰り返す。

##### <臨床的位置づけについて>

前述の通りマントル細胞リンパ腫(MCL)は治癒が困難な疾患である。MCLでは強力な化学療法であるほど治療成績が改善される傾向があるため、治療に忍容性を持つ若年症例ではシタラビン大量療法など薬剤強度を高めた強化型化学療法や自家造血幹細胞移植を含む治療が勧められるが、高齢者や合併症を有する例など忍容性に懸念のある症例は対象とはならず、R-CHOPやCHOP-likeレジメンが中心となる。

しかしながら、CHOP-likeレジメンは強化型化学療法に比較して寛解期間が短く、高齢のMCLは若年例に比較して依然として予後不良である。また、再発・再燃例に対する救済化学療法の有効性も低いことから、リツキシマブによる維持療法は、奏効期間、および生存期間の延長が期待され、治療戦略上極めて重要である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

マントル細胞リンパ腫はホジキンリンパ腫のうち僅か3%を占め、本邦における患者数は約600人と極めて希な疾病であることから、治験の実施は困難であり公知申請による適応拡大が望ましい。

## 5. 備考

### <その他>

- 1) 現在、国内において低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブの維持療法試験が進行中であり、本試験終了後に適応拡大申請が予定されている。本試験では、リツキシマブ併用寛解導入化学療法後の奏効例に対し、リツキシマブ維持療法としてリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> の 8 週間毎 12 回投与（2 年間）が施行されており、本試験から本邦におけるリツキシマブ維持療法の安全性評価が可能になると予想される。従って、リツキシマブの低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する維持療法承認時に、マントル細胞リンパ腫に対する維持療法も承認となることが望ましい。

## 6. 参考文献一覧

- 1) Non-Hodgkin's Lymphoma version 2.2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2013.
- 2) Dreyling M, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2013;00:1-21.
- 3) Kluin-Nelemans HC, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. N Eng J Med 2012;367:520-531.
- 4) Forstpointner R, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003-4008.
- 5) Kahl BS, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin oncology Network. Ann Oncol 2006;17:1418-1423
- 6) Chang JE, et al. VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology network study. Br J Haematol 2011;155:190-197.
- 7) 一般社団法人 日本血液学会 編「造血器腫瘍 診療ガイドライン」2013 年版 金原出版株式会社
- 8) 太田育代、他. マントル細胞リンパ腫に対するリツキシマブ治療後に発症した進行性多巣性白質脳症. 臨床血液 2010;51(12):1786-1788.
- 9) 辻正徳、他. Rituximab 投与にて著効し、寛解を維持している blastic mantle cell lymphoma. 臨床血液 2005;-46(8):923-992.
- 10) Ken Ishiyama, et al. Complete and Durable Remission of Refractory Mantle Cell Lymphoma with Repeated Rituximab Monotherapy. Int J Hematol 2005;81(4):319-322.