

(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	II-264
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	造血細胞移植後の CD20 陽性 EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児患者を対象としてリツキシマブ 375 mg/m ² を週 1 回、4 週間投与する。症状により適宜増減するが、投与回数上限は 8 回とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 今回成人を対象とする同内容の開発要望が造血細胞移植学会より提出されている。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本邦における「小児の造血細胞移植後の EB (Epstein-Barr) ウイルス関連リンパ増殖性疾患」の年開発症数は極めて少なく、年間 10 例前後と推定され (年間発症数の推定は、「5.備考<その他>」参照)、また、どの医療機関でいつ発生するかを予測することは不可能である。加えて、急性の致命的疾患であるため発症後早急に治	

	<p>療を開始する必要がある、治験に参加するために転院することは困難である。</p> <p>それ故、国内で治験を実施する場合には、造血細胞移植を実施している殆どの医療機関を対象とする必要がある、事実上治験の実施は不可能である。</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、分類し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><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>適応疾患の重篤性に関する体系的な報告は国内には見当たらない。しかし、以下の海外の報告を参考にすると、小児においても、成人の EB ウイルス関連—移植後リンパ増殖性疾患 (EBV-PTLD) 同様に、発症率は低いが発症率の高い重篤な疾患と考えられる。</p> <p>Ocheni S らの報告^{企業見解参考文献1)}(要望書参考文献67)によると、過去8.5年間にドイツ、ハンブルグのエッペンドルフ大学病院で同種造血幹細胞移植を施行した成人 (n = 713) 及び小児 (n = 141) の全854例について遡及調査を行い、エプスタイン・バーウイルス再活性化 (Epstein-Barr virus reactivation, EBV 再活性化) 及び EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患 (EBV associated post transplant lymphoproliferative disorder, EBV-PTLD) が、人・年発症率として、それぞれ 1.8%及び 1.3%であったことを報告している。</p> <p>成人 713 例における EBV 再活性化と EBV-PTLD は各々 11 例と 7 例、小児 141 例におけるそれらは各々 4 例と 4 例、全症例 854 例では 26 例に認められていた。</p> <p>小児と成人を区別した転機の集計結果が本報告書中には記載されていないが、全症例では、観察期間中央値が 758 日 (範囲 24 日 - 2,751 日) 時点で、EBV 再活性化症例の 67%が死亡 (15 例中 10 例が死亡)、また、EBV-PTLD 発症症例の 82%が死亡 (11 例中 9 例死亡) しており、26 症例のうち 7 例 (27%) が生存しているに過ぎなかった。</p> <p>従って日本造血細胞移植学会より提出された未承認薬・適応外薬要望書の通り、小児の EBV 感染による同種造血細胞移植後の移植</p>

後リンパ増殖性疾患（PTLD）は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。

2. 医療上の有用性

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

1) 同種造血細胞移植や固形臓器移植後の EBV-PTLD は、世界的にみても患者数が極めて限られる疾患であり、小児のみならず成人 EBV-PTLD についても治療法の臨床的有用性をランダム化比較試験により検証した報告はない。従って、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン^(要望書参考文献3) や固形臓器移植後の PTLD の治療に関する British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and British Transplantation Society (BTS) のガイドライン^{企業見解参考文献2)} (要望書参考文献番号20)、及び教科書的総説(以下「ガイドライン等」と略す)に掲載され、EBV-PTLD の標準的治療法と目されているものは、小～中規模の前方視的臨床試験や後方視的調査成績に基づくものである。しかし、当該ガイドライン等にはリツキシマブによる治療が推奨されている。

リツキシマブの CD20 陽性 EBV-PTLD に対する有効性は、EBV により異常増殖した B 細胞を免疫学的に傷害して排除することによりもたらされるものであり、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本剤の有効性と安全性に日本人患者と欧米人患者間で差異が認められていないことから、CD20 陽性 EBV-PTLD においても欧米人患者に対する有効性と安全性が日本人患者においても期待できると推察される。

ガイドライン等における治療法は、成人 PTLD と小児 PTLD を区別した記載になっておらず、小児も成人同様に治療されることが考えられることから、小児の EBV-PTLD に対するリツキシマブの医療上の有用性は、「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」に該当すると考えられる。

2) ガイドライン等に記載されている PTLD の主たる治療法は、以下の通りである。

①免疫抑制剤減量療法

EBV-PTLD は、移植細胞や臓器の拒絶反応防止目的で使用される免疫抑制剤による細胞性免疫の低下に起因するため、先ず免疫抑制剤の減量が試みられる。

②抗ウイルス剤投与

PTLD は、EBV (ヘルペスウイルス科に属する DNA ウイルス) 感染による疾病であり、抗ウイルス剤が投与される。

③手術除去・放射線照射療法

限局性病変の場合には、手術による病変の切除や局所に対する放射線療法が施行される。

④化学療法

免疫抑制剤を減量・中止しても寛解しない場合には、悪性リンパ腫の治療に準じた CHOP 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone の 4 剤併用療法) などが実施される。

⑤インターフェロン療法

ウイルス感染で誘導される抗ウイルス系サイトカインである I 型インターフェロン (インターフェロン α 及び β) による治療が試みられることがある。

⑥ドナーリンパ球輸注療法や養子免疫療法

ドナーの多くが EBV に感染しており、その T 細胞に EBV 特異的細胞傷害があるため、単にドナーリンパ球を輸注する治療法が試みられることがある^{企業見解参考文献 3)} (要望書参考文献番号 6 1)。また、EBV に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (EBV specific cytotoxic T-cell) を培養し、患者に戻す養子免疫療法が研究的に実施されている。

⑦リツキシマブ

CD20 陽性 B 細胞性の PTLD に対して単剤療法あるいは化学療法剤との併用療法で使用されている。

これらの治療法のうち、日本で健康保険の適用対象となるのは、免疫抑制剤減量療法と手術・放射線療法のみであるが、PTLD は、拒絶反応や移植片対宿主病 (graft versus host disease, GVHD) が発症して免疫抑制療法を行うことが必須となっている患者に発症することが多いことを考慮すれば、①免疫抑制剤減量療法が実施可能な症例は極めて少数となることが予想される。

また、②抗ウイルス剤投与については、EBV に対して承認されている抗ウイルス剤はなく、有効性に関するエビデンスが低い^{企業見解参考文献 2)} (要望書参考文献番号 2 0)。③手術・放射線療法は、造血細胞移植後に

	<p>発症する PTLD の患部がびまん性に全身に広がることが多いことや、実施条件が患者の状態や年齢に大きく依存することから、その適用可能な患者の割合が限られる。④化学療法には正常組織傷害性があり、正常組織傷害性の高い治療を移植後の全身状態不良の患者に実施することは困難である場合が多い。⑤インターフェロン療法は、その治療法自体に免疫賦活作用もあるため、この治療法を実施した場合 GVHD を発症する危険性を含んでいる。⑥ドナーリンパ球輸注療法や養子免疫療法については、実施可能施設数が限られており、また、未だ研究段階にある。</p> <p>残るのは⑦リツキシマブであるが、本剤は未承認であることから、本邦には適切な治療法が存在しないということになる。</p> <p>治療対象を小児に限定した場合も以上の状況は変わらないことから、「ア 既存の治療法がない」にも該当すると考えられる。</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

<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		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<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		
		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		
英国		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			
	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	
		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	
		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		
	効能・効果 (または効		

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

追加事項なし。

<海外における臨床試験等>

学会要望書の各文献報告の記載に以下の安全性関連情報を追加。

学会要望書の1)への追加

Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. 「B細胞性の移植後リンパ増殖性疾患に対するリツキシマブの有効性と安全性: 多施設共同前方視的臨床第2相試験 (フランス・ベルギー、多施設共同前方視的臨床試験)」 企業見解参考文献4) (要望書参考文献8)

結果から「忍容性と安全性」部分を抜粋。

安全性の解析はリツキシマブを最低1回以上投与された46例を対象に行われた。Common Terminology Criteria (CTC) グレード3-4の有害事象計55件が26例(57%)の患者に見られた。このうち高血圧と筋肉痛を伴う紫斑病の2件のみが、リツキシマブ投与に関連すると治験責任医師により判断された。リツキシマブ投与とは無関係に、最も多く見られた有害事象は移植片拒絶(22%)、腹痛(20%)及び呼吸困難(17%)であった。移植後1日目から50日目の期間に2例(4%)の患者で4件の治療中止に至る有害事象が観察された。また、計52件の重篤な有害事象が29例の患者に見られた。このうち、PTLDの発現に関連する腸管穿孔と、リツキシマブ最終投与後2ヶ月目に生じた筋肉痛を伴う紫斑病の2件が、リツキシマブ投与に関連する重篤な有害事象である

と治験責任医師により判断された。治験終了後、好中球減少症の発現が 2 例の患者にあり、うち 1 例の患者にはタクロリムスの過量投与歴があった。

学会要望書の 3) への追加

A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. 「固形臓器移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) 患者の化学免疫療法 (cyclophosphamide, prednisone, rituximab) についてのパイロットスタディ (米国、前方視的多施設共同試験)」企業見解参考文献 5) (要望書参考文献 16)

結果から「CPR (シクロホスファミド/プレドニゾン/リツキシマブ) 毒性」部分を抜粋。

全ての患者で忍容性良好であり、赤血球または血小板あるいは G-CSF の投与を必要とする患者はいなかった。NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria) グレード 2 以上のヘモグロビン数異常、グレード 2 以上の血小板数異常、あるいはグレード 3 以上の好中球数異常を示した患者はいなかった。感染症関連の毒性はグレード 1 か 2 のみであった。発熱性好中球減少症あるいは合併する感染症の悪化により入院を要した患者はいなかった。3 例の患者がリツキシマブ投与後に免疫グロブリンレベルの減少を経験した。3 例の患者には全例 IgM レベルの減少が見られたが、うち 2 例では IgG レベルの減少を伴った。1 例の患者が IgG レベルの大幅な減少を示したため (121mg/dL)、2 回にわたるガンマグロブリンの静注投与を受けた。

学会要望書の 4) への追加

Prevention of Epstein-Barr virus–lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. 「同種造血幹細胞移植後に発生する Epstein-Barr ウイルス関連性リンパ増殖性疾患の分子学的モニタリング及びハイリスク患者に対するリツキシマブによる先制治療 (preemptive-rituximab) (米国、前方視的多施設共同試験)」企業見解参考文献 6) (要望書参考文献 23)

結果から安全性関連部分を抜粋。

CTC グレード 3-4 の有害事象に相当する日和見感染が、慢性 graft versus host disease (GVHD) に罹患した 8 例の患者全てにおいて観察された。対照的に、慢性 GVHD に罹患しなかった患者 7 例のうち 3 例が、リツキシマブ投与の後に CTC グレード 3-4 の感染症を発症した (p=0.03)。4 例のリンパ球減少症の患者が多菌性 (2 例) を含む肺炎を発症した (細菌性 2 例、真菌性 4 例、ウイルス性 1 例)。この 4 例全患者が集中的な免疫抑制療法を必要とする慢性 GVHD 罹患中であつた。投与から 4 週以内の好中球減少症 ($0.5 \times 10^9/\text{mL}$ 以下) は 15 例中 2 例の患者のみに生じ、両名とも GVHD を発症していた。先制治療

が無効で DLI (donor lymphocyte infusion, ドナーリンパ球輸注) を受けた 1 例は特発性器質化肺炎を発症し、細菌性肺炎の合併により悪化した。

学会要望書の 5) への追加

Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients. 「ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の移植後 B 細胞性リンパ増殖性疾患:32 症例の回顧的解析 (フランス、後方視的多施設共同調査)」企業見解参考文献 7) (要望書参考文献 1 2)

結果から「リツキシマブ治療」部分を抜粋。

リツキシマブ投与は WHO グレード 3-4 に当たる毒性を提示すること無しに、良好な忍容性を示した。

学会要望書の 6) への追加

Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. 「小児の幹細胞移植後の移植後 B リンパ増殖性疾患における抗 CD20 キメラ抗体リツキシマブ (フランス、後方視的多施設共同調査)」企業見解参考文献 8) (要望書参考文献 2 4)

結果から安全性関連部分を抜粋。

ほぼ全ての投与患者においてリツキシマブは高い忍容性を示したが、1 例 (患者 8) のみにおいて、初回投与時に発熱と寒気が観察された。症状は投与時間を延長することにより改善し、その後の 8 週間の投与においては何らの有害事象も見られなかった。1 例の患者が寛解到達後にブドウ球菌感染による敗血症のため死亡した。

学会要望書の 8) への追加

Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. 「非血縁臍帯血移植歴を有する患者に対する骨髄非破壊的前処置に抗胸腺細胞グロブリン投与を追加することにより EBV 関連合併症が顕著に増大する危険性 (米国、ミネソタ大学、単一施設の後方視的調査)」企業見解参考文献 9) (要望書参考文献 2 6)

結果から「EBV 関連事象」「骨髄破壊的前処置 (MA) 後の EBV 関連事象」「骨髄非破壊的前処置 (NMA) 後の EBV 関連事象」部分を抜粋。

355 例の患者のうち、unrelated umbilical cord blood transplantation (UCBT) 後中央値 133 日目 (範囲、52 - 407 日) において EBV 関連合併症を発症したのは 15 例であった。4 例はウイルス血症で 11 例は骨髄、リンパ節、扁桃腺、肝臓、皮膚、筋肉あるいは肺での PTLD であった。EBV-PTLD を発

症した 11 例のうち、5 例は UCBT 後 113 日から 1,668 日に渡って生存した。リツキシマブを投与された 9 例のうち 5 例は治療が奏効し生存できた。1 年後、EBV-PTLD 関連合併症と診断された患者の 45% が生存していた (95% 信頼区間、15-75%)。EBV 血症と EBV-PTLD の最終的な発現率は、過去の報告と同程度の 4.5% であった。骨髄破壊的前処置 (myeloablative, MA) の場合 3.3%、骨髄非破壊的前処置 (nonmyeloablative, NMA、ミニ移植) の場合 7.4% であった。単変量解析の結果では、年齢、性別、CMV 血清状態、移植時の UCB 量、事前の自家移植歴、疾病 (悪性か良性か) は、いずれも EBV 関連の合併症発生率とは有意な相関を示さなかった。しかしながら、HLA ミスマッチが合併症発症リスクの増大に相関していた ($p=0.03$)。Antithymocyte globulin (ATG) が投与された患者の EBV 関連合併症の発生割合 (204 例中 14 例、7%) は、ATG が投与されなかった患者 (131 例中 1 例、0.8%) と比較して高かった ($p=0.02$)。ATG の投与を受けた患者の急性 GVHD 発症率は有意に低かった。一方、EBV 関連合併症の発症率は、グレード II-IV の急性 GVHD を発症した患者と発現しなかった患者を比較した場合、両者間で差はなかった (7/149=4.6% vs 8/186=4.3%)。

MA を受けた 240 例の患者のうち、EBV 血症または EBV-PTLD を発症した患者の割合は 3.3% (95% 信頼区間、1.0 - 5.6%) であったが、発症例 8 例はいずれも ATG の前投与を受けていた患者 (174 例) であり、NMA 患者 (166 例) においては生じなかった (発生率としては有意差無し、 $p=0.08$)。EBV 関連合併症発症までの期間の中央値は 102 日 (範囲、52 - 407 日) であった。ATG 投与を受けた患者はグレード II-IV の急性 GVHD または慢性 GVHD を発症し難いようであった。初期好中球生着率、患者の生存率について ATG 投与の有無による相違は見られなかった。

NMA を受けた 95 例の患者のうち、EBV 血症または EBV-PTLD を発症した患者の割合は 7% であった (95% 信頼区間、2 - 14%) が、ATG 投与を受けた患者の発症リスクは有意に高かった (21% vs 2%、 $p<0.01$)。ATG 投与を受けた 30 例のうち、5 例が EBV-PTLD を発症し、1 例が EBV 血症を発症した。ATG 前投与を伴う NMA を受けた患者の傾向として、高齢、男性、過体重、2 単位の UCB 移植実施等が見られた。EBV 関連合併症発症までの期間の中央値は 133 日であり (範囲、54 - 603 日)、EBV-PTLD 発症までの期間の中央値も同様に 133 日であった (範囲、54 - 247 日)。ATG 投与を受けた患者はグレード II-IV の急性 GVHD を発症し難いようにみえた。初期好中球生着率、慢性 GVHD 発症率、及び患者の生存率について ATG 投与の有無による相違は認められなかった。多変量 Cox 回帰分析からは、NMA 患者における EBV 関連合併症の発症リスク増加因子としては、ATG 投与のみが認められた (相対リスク 15.4、95% 信頼区間 2 - 116、 $P<0.01$)。事前の CMV 血清状態、HLA マッチング、GVHD 予防処置は、いずれも EBV 関連合併症の予測因子とはならなかった。

学会要望書の10)への追加

Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant. 「造血幹細胞移植後に中枢神経系に限定して発症した EBV 関連 PTLD へのリツキシマブ髄腔内投与の継続的治療効果 (英国、マンチェスター子供病院、症例報告)」企業見解参考文献10) (要望書参考文献28)

症例報告から安全性関連情報部分を抜粋。

Hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) 後 central nervous system (CNS) 孤発 PTLD が進行した 2 例の小児患者に対して、髄腔内へのリツキシマブ投与を行った。症例 1: 4 歳男子、移植後 5 ヶ月目に PCR により全身性の EBV 再活性化を認め、免疫抑制剤減量及び 375 mg/m²/週×4 回のリツキシマブ投与を実施したところ、血中ウイルスは 1,000 コピー/mL まで低下した。7 ヶ月後、EBV 関連 CNS-PTLD を発症し、再度免疫抑制剤減量及び 375 mg/m²/週×4 回のリツキシマブ投与が行われた。さらにシクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン全身投与と、メトトレキセート、ヒドロコルチゾン、及びリツキシマブ (20mg/週、計 6 回) の髄腔内投与を追加した結果、緊急を要する有害事象を発現することなく、CNS ウイルス量は正常化し、寛解が得られた。症例 2: 4 歳男児が移植 6 週間後に EBV 関連 CNS-PTLD を発症し、メトトレキセート、ヒドロコルチゾン、シタラビンの髄腔内投与を行った。さらに免疫抑制剤の減量及び EBV 特異的 cytotoxic T-lymphocyte (CTL) 投与を受け、一旦は改善したものの、6 週間後に再発した。リツキシマブ (20mg)、メトトレキセート、ヒドロコルチゾン、シタラビンの髄腔内投与、及びメトトレキセートの全身投与を行ったところ、症状は改善し、ウイルス量も正常化した (有害事象はメトトレキセート全身投与に関連する出血性腸炎と汎血球減少症のみ)。

<日本における臨床試験等>
追加事項なし。

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

追加事項なし。

(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 企業見解参考文献11) .

Chapter 66 Infectious Mononucleosis and Other Epstein-Barr Virus-Related Disorders

【抜粋】

Posttransplant lymphoproliferative Disease p.1604

Anti-B-cell monoclonal antibodies have been used successfully, including anti-CD21 and anti-CD23 and, more recently, antiCD20 (企業見解参考文献7、12) . Chemotherapy has also been used successfully for PTLD. Chemotherapy is attractive because it kills proliferating B cells and is immunosuppressive enough to treat or prevent GVHD or organ rejection. However, at conventional doses used in the treatment of Non Hodgkin's lymphoma (NHL), posttransplant patients have more end-organ toxicity and susceptibility to infection, with as many as 35% of patients dying of toxicity caused by the therapy. A low-dose chemotherapy approach has been shown to be at least as effective in treating PTLD in children following organ transplant with little toxicity.

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology (企業見解参考文献13) .

Chapter 25 Lymphoproliferative Disorders and Malignancies Related to Immunodeficiencies

MALIGNANCIES IN THE POSTTRANSPLANT PATIENT p.758-759

【PTLD の治療法に関する記載は限定的であるため省略】

Posttransplant Lymphoproliferative Disease p.759-761

【治療法に関する記載が限定的であるため省略】

Posttransplant Lymphoproliferative Disease following Blood or Marrow Transplantation p.761

The incidence of PTLD has been reported to be low, between 1.0% and 1.6%. Any factor(s) that either stimulate B-cell proliferation and/or decrease or delay T-cell immunity will increase the risk of PTLD. For allogeneic bone marrow transplantation (BMT) recipients, the risk of PTLD has consistently been found to be strongly associated with human leukocyte antigen (HLA) disparity, T-cell depletion of the stem cell graft and use of antithymocyte globulin (ATG). Data from the University of Minnesota that included 43 cases of PTLD found that patients were diagnosed at a median of 0.3 years post-stem cell transplantation (SCT) (range 0.1 to 7.3 years) and that the incidence plateau by 5-years post BMT. All but one case was diagnosed in patients receiving an allogeneic BMT. Only 9 of the 43 patients diagnosed with PTLD survived, and in 15 patients the diagnosis of PTLD was made post mortem. Median survival was 36 days and the 1-year

survival rate was 25%.

It has been demonstrated that T-cell depletion (TCD) methods that specifically remove T cells [e.g., sheep red blood cell (SRBC) rosetting and use of anti-T-cell monoclonal antibodies] confer a higher risk of PTLD, than methods that "panlymphocyte" deplete the stem cell graft (e.g., CAMPATH-1 monoclonal antibodies or elutriation). Because "panlymphocyte" depletion methods decrease the number of EBV-infected B cells as well as T cells, this may delay B-cell proliferation until EBV-CTL function recovers. The use of CD34 positive selection has become a popular method for TCD of allogeneic PBSC. Early results suggest that the incidence of PTLD is similar to other pan-lymphocyte depletion methods. However, PTLD has recently been reported following the use of highly immunosuppressive therapy with CD34 selected autologous peripheral blood stem cells rescue to treat autoimmune disease or malignancy.

It is important to note that the diagnosis of PTLD in the BMT setting is not always obvious, demonstrated by the fact about a third of cases have been diagnosed on post-mortem examination 企業見解参考文献 1 4). PTLD in the BMT setting may frequently present with a disseminated or fulminant form of the disease that lacks a well-defined tumor mass or adenopathy. For this reason, methods of reliably identifying patients who are at high risk before they develop disease, such as semiquantitative viral load determination utilizing PCR methods on peripheral blood to detect EBV infection/reactivation are frequently utilized. There are many reports that correlate increased viral load with the development of PTLD. However, there are no blinded, prospective studies, to determine the predictive value of quantitative PCR for the development of PTLD. One must be cautious in interpreting EBV viral load results, because there is great variability between different methods and/or laboratories, necessitating the use of one laboratory to monitor a particular patient. High viral loads with symptoms, that is, fever and adenopathy, appear to predict development of PTLD. In an asymptomatic patient, however, a single elevated EBV level appears to correlate poorly with the development of PTLD. However, it appears that recipients of T-cell depleted grafts, high viral loads are predictive of PTLD, even in an asymptomatic patient. Persistent positive EBV PCR, especially persistent increases in viral load may be a relatively good predictor for the development of PTLD. Unfortunately, some patients have developed PTLD without any detectable EBV in the peripheral blood or developed PTLD so rapidly that weekly screening has failed to identify patients early.

Preemptive therapeutic approaches, such as the anti-CD20 monoclonal

antibody rituximab, have been utilized by some investigators as a means to reduce B-cell proliferation until EBV-CTL activity recovers in patients who have evidence of persistently increased EBV viral loads 企業見解参考文献 15) . For some patients, a simple reduction in immunosuppressive therapy, if possible, may result in improvement of EBV viral load levels, although this has rarely been successful in treating established PTLD after BMT. Currently, there are no standardized treatment approaches for BMT recipients who have developed PTLD and frequently a combination of methods have been utilized. Surgical resection and/or radiotherapy can be effective for localized PTLD, but this is uncommonly observed following BMT. Success has been reported in a very small number of patients treated with IFN-alpha. Cytotoxic chemotherapy has been frequently utilized in solid organ transplantation (SOT) patients with PTLD, but its usefulness after BMT has been limited owing to concerns regarding toxicity when administered early after BMT. Several reports demonstrate that a majority of patients treated with rituximab will respond and complete remission (CR) has been achieved in many patients 企業見解参考文献 7、15) . Donor leukocyte infusion (DLI) has been demonstrated to be successful in the treatment of BLPD post BMT. However, severe graft-versus host-disease (GVHD) has occurred and DLI is not always successful at controlling PTLD. To circumvent the GVHD problem, investigators have inserted a suicide gene, that is, herpes thymidine kinase, into DLI, or produced *ex vivo* EBV specific CTL. These strategies have proven very successful at treating PTLD, but these approaches are not feasible for most centers, owing to the cost and regulatory oversight.

【以下略】

<日本における教科書等>

1) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 企業見解参考文献 16) .

【抜粋】

1 4 造血幹細胞移植 4. 移植前後の管理 p.262

c) 感染症

Epstein-Barr virus (EBV) は移植後リンパ増殖疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD) の原因となる. 同種移植後 1~6 ヶ月頃に発症することが多く, 症状としては発熱, リンパ節腫脹, 肝脾腫などがみられるが, 初期には発熱のみで, 不明熱として扱われる場合もあり, 本疾患を念

頭におく必要がある。検査所見では、末梢血、骨髄に異型リンパ球の出現や、B細胞の増加が特徴的である。治療法として、抗CD20抗体であるrituximabの投与や、造血幹細胞移植ドナーからのリンパ球輸注(donor lymphocyte infusion, DLI)が有効である。

2) 石井 小児 EB ウイルス関連リンパ増殖症の病態と管理 p.419-424 企業見解参考文献17)

【抜粋】

EBV 関連リンパ増殖症 (EBV-LPD)

EBVは初感染後にB細胞に潜伏感染するが、移植やHIVなど宿主の免疫が低下するとB細胞LPDをきたすことがある。EBV感染症をLPDという範疇で分類すれば、伝染性単核症は急性B細胞LPDとなるが、種々の原因で免疫能が低下すると慢性型B細胞LPDを発症する。特にHSCT後や臓器移植後に発症しやすく、同種HSCT後はドナーB細胞、臓器移植後はレシピエントB細胞に由来することが多い。発生頻度は年齢や移植臓器によりさまざまであり、成人に比較して小児に多い。病変部位はリンパ節のほか、肝、腎、腸管などである。

またEBVはT/NK細胞にも感染し、T/NK細胞LPDをきたすことがある。

B細胞LPD、T/NK細胞LPDともにその治療は感染細胞の根絶にある。ともに予後不良であるが、T/NK細胞LPDの予後は特に悪い。化学療法に加えHSCTの併用で治療効果が期待できるが、前処置を含め今後の検討課題と言える。なおB細胞LPDに対しては抗CD20抗体(rituximab)が有効という報告がある。

3) 脇口 EB ウイルス感染症 p.212-215 企業見解参考文献18)

【抜粋】

3) 移植後リンパ増殖 (PTLD)

①免疫抑制薬の減量：PTLDは臓器移植に対する免疫抑制薬による細胞性免疫低下の結果、EBウイルス感染B細胞が増殖するものである。本症の初期はlatency IでEBNA抗原がフルに表出されており、細胞性免疫が回復すれば細胞増殖が効率的に抑制される。しかし、本症の進行は速く、診断時にはlatency Iの例も少なくないことから、より有効な治療の開発が望まれる。

②ドナーリンパ球輸注：EBウイルス抗体陽性ドナーには、強力なEBウイルス特異的CTLメモリー細胞が存在する。免疫抑制を受けていない正常な機能をもつリンパ球を大量に輸注することで、治療効果が得られることが多い。原理は上記の免疫抑制薬減量と同じである。

4) 抗B細胞抗体、副腎皮質ステロイド薬とガンシクロビルの併用

潜伏 EB ウイルスを増殖感染に誘導して、EB ウイルス感染細胞破壊を促進させるとともに、抗ウイルス薬の効果を増強させるものである。遺伝子組み換え抗 CD20 抗体 (Rituximab、リツキサシ) は、CD20 陽性非ホジキンリンパ腫の治療薬として開発された。メトトレキサートとシクロホスファミド併用によるバーキットリンパ腫に対する化学療法は有効で、治癒率も飛躍的に向上しつつあるので、抗 CD20 抗体の併用は不要と考えられる。移植後リンパ増殖症 PTLD は CD20 を表出しており、進行が早く、免疫抑制薬の減量やドナーリンパ球輸注の効果が得られない例も少なくない。

Daibata らは、EB ウイルス関連 B 細胞リンパ腫培養液にデキサメサゾンと Rituximab を加えると、潜伏感染している EB ウイルスが増殖感染に誘導されてリンパ腫細胞の破壊が観察され、これにガンシクロピルを追加することによって、ほとんどのリンパ腫細胞を破壊することに成功した企業見解参考文献 19)。さらに、実験動物でも EB ウイルス感染 B 細胞特異的な腫瘍細胞死の誘導に成功している。この実験系で使用された試薬は、いずれも保険診療で認可されている薬剤であり、早期の臨床応用が期待できる。

(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) Lymphoma, non-Hodgkin's, childhood: Treatment - Health Professional Information [NCI PDQ] 企業見解参考文献 20)

Lymphoproliferative Disease Associated With Immunodeficiency in Children

Regardless of the etiology of the immune defect, immunodeficient children with lymphoma have a worse prognosis than does the general population with non-Hodgkin lymphoma (NHL). If the disease is localized and amenable to complete surgical resection and/or radiation therapy, the outcome is quite favorable; however, most NHL in this population is disseminated and requires systemic cytotoxic therapy. These patients usually tolerate cytotoxic therapy poorly, with increased morbidity and mortality due to increased infectious complications and often increased end-organ toxicities. However, more indolent low-grade lymphomas (e.g., mucosa-associated lymphoid tissue MALT] lymphomas) have developed in patients with common variable immunodeficiency or other immunodeficient states. (Refer to the PDQ summary on Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment for more information about MALT lymphomas.)

In the era of highly active antiretroviral therapy, children with human immunodeficiency virus and NHL should be treated with standard

chemotherapy regimens for NHL, but careful attention to prophylaxis against and early detection of infection is warranted. Patients with primary immunodeficiency can achieve complete and durable remissions with standard chemotherapy regimens for NHL, though again toxicity is increased. Recurrences in these patients are common and may not represent the same clonal disease. Immunologic correction through allogeneic stem cell transplantation is often required to prevent recurrences. In posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD), first-line therapy is the reduction of immunosuppression, as much as can be tolerated. Rituximab, an anti-CD20 antibody, has been used with some success, but data for its use in children are sparse. In one study, ten children with PTLD were treated with standard chemotherapy regimens for pediatric NHL, with a resulting 70% disease-free survival (DFS). Another study treated 36 children with PTLD who had failed other therapies with a low-dose chemotherapy regimen, resulting in 70% DFS.

Standard Treatment Options

- Standard chemotherapy regimens for specific histology.
- Low-dose cyclophosphamide and prednisone.

Treatment Options Under Clinical Evaluation

- COG-ANHL0221: Addition of rituximab to low-dose cyclophosphamide and prednisone.
- Adoptive immunotherapy with either donor lymphocytes or *ex vivo*-generated Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-cells have been effective in treating PTLD following blood or bone marrow transplant; however, this has not been shown to be as effective or practical in patients with PTLD following solid organ transplant.

Information about ongoing clinical trials is available from the NCI Web site.

<日本におけるガイドライン等>
追加事項なし。

(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

<国内臨床試験>
国内では臨床試験は実施されていない。

<臨床使用実態>

単一例及び数例に対する使用成績が、論文（文献）や学会発表として以下の通り報告されている。

また、市販直後調査で報告を受けた症例報告が1件あり本項の最後に記載する。

【症例報告－論文報告】

1) Successful prolonged rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder following living donor liver transplantation in a child.

Hayashida M, Ogita K, Matsuura T, et al.

Pediatr Transplant. 2007 ;11(6):671-5. 企業見解参考文献 2 5)

胆道閉鎖症により肝臓移植を受けた1歳女児。肝移植後6日目にPTLDを発症し腹壁及び腸間膜リンパ節の肥大をCT画像にて確認、免疫抑制剤の投与を中止して外科的処置を行った。PTLDはCD20強陽性のB細胞性であり、多形性PTLDと診断された。リツキシマブ単剤 375 mg/m²の週1回投与による治療を行ったが、血中EBVロードは速やかに減少し、合計34回投与後に完全寛解に到達した。汎血球減少症が認められたが、それ以外の副作用は認められなかった。

2) Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for posttransplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease.

Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, et al. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 129-130. 企業見解参考文献 2 6) (要望書文献 3 2)

再生不良性貧血のため同種骨髄移植後にハイリスクのEBV-PTLDを発症した20歳男性患者に対してリツキシマブ 375mg/m²×8回の2コースを投与して寛解を得た。但し、2.5年にわたり低ガンマグロブリン血症が続き、ガンマグロブリン製剤の投与が必要となった。すなわち、骨髄移植前の免疫グロブリン値は正常値範囲内であったが最も減少した際のIgG、IgA及びIgMは各々318mg/dL、7mg/dL及び3mg/dLであった。患者には、サイトメガロウイルス性網膜炎の既往があったため、高力価の抗サイトメガロウイルス免疫グロブリン製剤を使用した。サイトメガロウイルス性網膜炎は安定状態を維持しており、他の感染症は認められなかった。

3) CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia.

Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, Doisaki S, Nishio N, Ito Y, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Ito M, Kojima S.

Int J Hematol. 2011; 93(6):779-81. 企業見解参考文献 2 7)

CD20陰性のEBV-PTLDにはリツキシマブが無効であったという名古屋大学小児科、病理学からの発表。原文abstractの関連部分は以下の通り。

Here, we report a 10-year-old girl with aplastic anemia who developed CD20 negative EBV-PTLD after unrelated bone marrow transplantation that was refractory to rituximab treatment. Similar to other types of lymphoma, the absence of CD20

antigen is likely to be characteristic of rituximab-refractory EBV-PTLD.

4) Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome.

Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al.

Pediatr Nephrol. 2005 20(11):1660-3. 企業見解参考文献 28)

A 12-year-old Japanese boy who underwent kidney transplantation with a kidney from his mother developed severe proteinuria immediately after the operation. Because his original disease was nephrotic syndrome (focal segmental glomerulosclerosis, or FSGS) and electron microscopic examination of the renal biopsy showed foot process fusion, we diagnosed this as a recurrence of nephrotic syndrome to the transplanted kidney. Four months after the transplantation, posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) developed, which was pathologically diagnosed as diffuse large B cell lymphoma. Treatment consisting of a reduction in immunosuppression resulted in improvement in PTLD a month after the start of treatment. However, relapse occurred 2 months after the first onset of PTLD, which we treated with rituximab (CD-20 monoclonal antibody 375 mg/m²) once weekly for a total of four doses. The PTLD resolved immediately after the rituximab treatment was started, and, interestingly, urinary protein levels also improved at the same time. Three years later, the boy shows no signs of PTLD, and no proteinuria has been detected. These findings suggest that rituximab may be an effective treatment for recurrence of nephrotic syndrome after transplantation and that activated B cells may play a pivotal role in the recurrence of nephrosis after renal transplantation.

5) 生体腎移植後の EBV 慢性持続感染による慢性肝炎に Rituximab が著効した 1 例
太田和秀、清水正樹、中井明子、他 (金沢大学大学院 小児科、他)

日本小児腎不全学会雑誌 26 巻 Page265-268 (2006). 企業見解参考文献 29)

14 歳女兒、生体腎移植後に Epstein-Barr Virus (EBV)に感染(初感染)し、その後、EBV による慢性持続感染状態および EBV 関連慢性肝炎を呈した。移植後リンパ増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorder ; PTLD) には至らなかったが、EBV 慢性持続感染状態および EBV 関連慢性肝炎状態がかなり長期に持続した。Rituximab 400mg (375mg/m²) を毎週 1 回 4 週施行。Rituximab は、20mg/hr → 40mg/hr → 60mg/hr と徐々にスピードを上げ、ゆっくりと注意深く点滴静注した。治療施行直後は、EBER-1 陽性細胞を含めた末梢血 B リンパ球が完全に末梢血中から消失した。治療 4 ヶ月後より末梢血での B リンパ球と EBER-1 陽性細胞が増え始めたが、EBER-1 陽性細胞は PBMC 中 0.02~0.04%、B リンパ球中 0.5~1.0%にとどまっている。10 ヶ月後に施行した肝生検では著明な改善を認めている。副作用としては、1 回目の点滴静注中に一時的な微熱と頭痛を認めたのみであった。

6) Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules.

Shimazaki N, Mori T, Shimada H, et al. J Periatr Hematol Oncol 2004; 26: 124-127. 企

業見解参考文献 3 0) (要望書文献 3 3)

慢性骨髄性白血病により臍帯血幹細胞移植 (CBSCT) を受けた 6 歳女兒が、臍帯血幹細胞移植 23 日後に急性の移植片対宿主病 (GVHD) を発症、プレドニゾロンとタクロリムスが投与されていたが、移植 53 日後に GVHD が grade IV に増悪、プレドニゾロンパルス療法とウサギ抗胸腺グロブリン (ATG) 療法が施行され、発症から 2 ヶ月後に GVHD が寛解したため、プレドニゾロンとシクロスポリンの経口投与に切り替えられた。臍帯血幹細胞移植 12 ヶ月後の CT 像上で左肺に結節を認め、更にその 2 ヶ月後、右肺に 2 つの結節を確認した。肺の結節は次第に大きくなり、肺結節の存在確認 4 ヶ月後に行った肺結節生検により、CD20、CD79a、EBV 核抗原 2 (EBNA2) 及び latent membrane protein 1 (LMP-1) 陽性の大型未熟細胞の瀰漫性浸潤が確認され、EBV 関連型 PTL (EBV-PTL) と診断された。しかし、リンパ節腫脹やその他の病変は認められなかった。生検採取病変の病理組織学的診断は、瀰漫性大細胞型 B 細胞リンパ腫又は EBV 関連性 monomorphic PTL であった。リアルタイム PCR で測定した末梢血中 EBV ロードは 42 コピー/10 μ L であった。

そこで、プレドニゾロンを徐々に減量し、リツキシマブ (375 mg/m² × 週 1 回 4 週) を投与したところ、リアルタイム PCR による末梢血中 EBV DNA の定量値はリツキシマブ 1 回投与後にゼロとなり、4 ヶ月後には CT 画像上の肺結節が著しく縮小、完全寛解した。リツキシマブ投与後 8 ヶ月の時点で、EBV-PTL は寛解を継続しており、患者の GVHD は安定している。本症例報告により、肺結節に関しては鑑別診断が必要であること、及び臍帯血幹細胞移植後の EBV-PTL に対してリツキシマブが有効であることが示唆された。

7) 先天性免疫不全に合併したエプスタイン・バールウイルス関連リンパ増殖性疾患にリツキシマブが奏効した 1 例

山本将平、外山大輔、佐々木寛、磯山恵一 (昭和大学藤が丘病院 小児科)

日本小児血液学会誌 2008 22 pp161-166. 企業見解参考文献 3 1)

2 歳 3 ヶ月の女兒。先天性免疫不全症に合併した EBV-LPD に対し、初期治療後にリツキシマブ単独療法が奏効した。2006 年 3 月下旬より両側頸部リンパ節腫脹を認めたため、4 月上旬に当科を受診、EBV 抗体価の結果から、EBV 初感染後に発症した EBV-LPD が疑われた。頸部リンパ節腫脹による気管の圧排を認めたため、直ちに prednisolone (PSL) を開始。翌日には 39°C の発熱を認め、白血球数 9 万、LDH 3,000 と著増した。急性増悪と考え、交換輸血による血球減量後に HLH94 に準じた初期治療を開始した。治療反応性は良好であり、組織は、EBV のモノクローナルな増殖を伴ったびまん性のリンパ芽球がみられ、CD79a、EBER 陽性であり、IgH の再構成を認めた。以上より先天性免疫不全症に合併した B 細胞型の EBV-LPD と診断した。意識障害があり、髄液検査で中枢神経浸潤と判定し髄注を施行した。エトポシド (VP-16) を含んだ 4 週間の初期治療後に

頸部リンパ節腫脹は改善したが、EBV ゲノム量は著変なく、意識障害も遷延した。多剤併用化学療法必要性が示唆されたが、免疫不全症下での化学療法後の合併症を懸念し、EBV の B 細胞への感染を確認し、リツキシマブ単独療法（リツキシマブ 375mg/m²/week ×4）を選択した。リツキシマブ開始後、速やかに画像上の腫瘍縮小がみられ、意識障害も改善した。また、EBV ゲノム数は著明に減少した。合計 2 コースのリツキシマブ単独療法を施行し、画像上の寛解を認め、EBV ゲノム数は 66 コピー/μg DNA まで減少した。リツキシマブ投与による特記すべき有害事象は認めなかった。

【症例報告－学会発表】

1) 非血縁者間骨髄移植後二次性生着不全に対して臍帯血移植にて救命し得た特発性再生不良性貧血の一例； A case of aplastic anemia rescued by UCBT following the secondary graft failure after UBMT.

阿部泰子、坂口公祥、小倉妙美、他（静岡県立こども病院、血液腫瘍科）

臨床血液 2009 50 No. 9 pp1106. 企業見解参考文献 3 2)

非血縁者間骨髄移植（UBMT）後早期に二次性生着不全を来たし、非血縁者間臍帯血移植（UCBT）を行った 13 歳女性。EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患を発症し、Rituximab を投与した後、day60 頃から急激な汎血球減少を来した。G-CSF やドナーリンパ球輸注に反応は乏しく、最重症型となり頻回輸血を要し、day125 からは抗生剤に反応しない発熱性好中球減少症を合併したため、準緊急的に UCBT による再移植を行った。UCBT 後の生着は day33 に認められ、8 ヶ月経過しているが無病生存中である。

【注】 リツキシマブ投与量の記載無し、汎血球減少、発熱性好中球減少以外の副作用情報の記載なし。

2) Rituximab/CHOP 療法にて十二指腸完全閉塞をきたした生体肝移植後 PTLD の一例
星野 健、森川康英、大野道暢、他（慶応大学 外科・小児科・病理診断部）、

日本小児血液学会雑誌 2004 18 No. 4 pp387. 企業見解参考文献 3 3)

男児、胆道閉鎖症による肝臓移植後の十二指腸近傍に発生した PTLD(bulky mass)に対し、Rituximab を 4 回(375mg/m²/dose)投与、EBV-DNA 陰性化。ただし腫瘍がやや増大傾向を示したため、化学療法（CHOP）を施行。2 クール終了後、腫瘍は著明に縮小したものの、十二指腸の完全閉塞をきたし、その後手術により腫瘍の摘出を行い（十二指腸部分切除も同時施行）、2 ヶ月後の現在は再発無し。

3) 小児生体部分肝移植後の PTLD の発見経路について：早期発見、早期治療のための戦略（第 22 回日本小児がん学会 第 48 回日本小児血液学会 第 4 回日本小児がん看護研究会 同時期開催にて口演発表）

星野 健、山田 洋平、岡村 淳他（慶応大学 小児外科・小児科）

小児がん：小児悪性腫瘍研究会記録 43(3), 477, 2006-11-24.

日本小児血液学会誌 2006 20 pp342. 企業見解参考文献 3 4)

生体肝移植小児症例 52 例のうち、組織学的に PTLD と確定診断された 3 例についての報告。【症例 1】胆道閉鎖症 (BA) のため 10 ヶ月時に生体肝移植を施行した男児。術後 2.5 ヶ月時、肝グラフィ内に 15mm 大の hyperechoic mass を認め、生検にて PTLD の確診を得た。免疫抑制剤 (プログラフ) の中止のみで腫瘍は消失したが、その後、急性拒絶反応のためにプログラフを再開したが、術後 10 年、PTLD の再燃はみられていない。【症例 2】BA 術後患児、生後 8 ヶ月時に生体部分肝移植施行。術後 4 ヶ月より、EBV-PCR が高値 (10,000copy 以上) となり、これが持続したが、各種画像診断にて、明らかな PTLD の所見は得られず、外来にて定期的な画像診断を行いながら経過観察をしていた。移植後約 3 年より CRP の軽度上昇を認め、精査目的にて入院。CT にて腹部在中に長径 8cm 大の腫瘤性病変が指摘された。上部消化管内視鏡にて十二指腸水平部の粘膜は腫瘍に置換されていた。この部の生検を施行し、malignant lymphoma, diffuse large B-cell type と診断された。【症例 3】BA 術後患児、生後 14 ヶ月時に生体部分肝移植施行、術後 3 ヶ月より、EBV-PCR が高値 (10,000copy 以上) となった。画像診断では、明らかな PTLD の所見は得られなかったが、上部消化管内視鏡検査にて、胃、十二指腸に lymphoid hyperplasia 様の polymorphic lesion を認め、生検にて PTLD と診断された。以上の 3 例のうち、後者 2 例には抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab) を含めた化学療法を施行し、前 2 者は寛解を維持しており、後者は現在治療中(経過良好)である。

4) 腎移植後 EBV 関連 PTLD を発症した不完全型 Denys-Drash 症候群の 1 例

上山 潤一、堀向健太、呉 彰、他 (鳥取大学、他)

日本小児科学会雑誌 2007 111 No. 2 pp250. 企業見解参考文献 3 5)

6 歳男児、WT1 遺伝子異常症 (不完全型 Denys-Drash 症候群)。メサンギウム硬化症から慢性腎不全に至り CAPD を導入、ABO 適合生体腎移植施行。免疫抑制剤は CyA、IMF、mPSL。その後急速な左鼠径部リンパ節腫脹を認め、同部位生検施行で EBV 関連 PTLD (NHL, diffuse large B cell, stage III) と診断、直ちに免疫抑制剤を減量したが腫瘍は増大し、移植腎温存を優先して Rituximab (375mg/m² × 8) 投与を施行。治療関連合併症も極めて軽度であり 10 ヶ月後も寛解維持。

5) 心臓移植後に PTLD を発症した 2 小児例 (第 22 回日本小児がん学会 第 48 回日本小児血液学会 第 4 回日本小児がん看護研究会 同時期開催にて口演発表)

楠木重範、太田秀明、橋井佳子、他 (大阪大学 小児科、ほか)

小児がん: 小児悪性腫瘍研究会記録 43(3), 476, 2006-11-24.

日本小児血液学会誌 2006 20 pp341. 企業見解参考文献 3 6)

リツキシマブ+化学療法施行の PTLD 発症小児 2 例。【症例 1】5 歳 5 ヶ月女児、拡張型心筋症のため心臓移植施行。その後、高熱、汎血球減少を認めたため入院となり、頸部リンパ節生検にて PTLD (Polymorphic PTLD, CD20 陽性 B cell type) と診断。vincristin, rituximab により寛解となり、以後 cyclophosphamide(CY)、塩酸ピラルピシン(THP)を使用した化学療法を 5 クール施行。7 歳 2 ヶ月の現在も無病生存中。【症例 2】3 歳男児。拡張型心筋症のため心臓移植施行後、cyclosporine、azathioprine を使用して

いたが、骨髄抑制を認めたため azathioprine を MMF に変更。腹痛を主訴に入院となり、腹部 CT にて腹腔内腫瘍を認め PTLD(diffuse large B-cell lymphoma)と診断。rituximab, CYにて寛解となり、化学療法を6クール施行後無病生存中。

【注】 Rituximab の投与量、安全性についての既述なし。

6) Rituximab が有効であった肝移植後リンパ増殖性疾患の1例

森有希恵、茶山公祐、宮村能子、他（岡山大学 小児医科学・消化器腫瘍外科）

日本小児科学会雑誌 2009 113 No. 3 pp574. 企業見解参考文献 37)

1歳2か月女児。先天性胆道閉鎖症のため、日齢50日で手術を施行されたが改善が乏しく、月齢11か月時に母親をドナーとして生体肝移植を施行され、以後免疫抑制剤の投与を受けていた。発熱、下痢、嘔吐を主訴に当院を受診、所見上顔面は蒼白、腹部膨満により腹部CTを施行し上腸管壁の肥厚を認めた。末端血単核球中のEBウイルスDNAが 4.3×10^6 PBMCと著明に増加。FDG-PETで腸管壁へのびまん性集積像がみとめられたため、EBウイルスによる移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)と診断。Rituximabを投与後、臨床症状は改善し腹部CTやFDG-PETの異常所見も改善した。また、末梢血中EBV-DNAの減少も確認された。

【注】副作用についての記述はない。

7) 肺に限局し緩徐な経過を示したEBウイルス関連PTLDの1例: rituximabによる治療経験

森鉄也、嶋田博之、島崎紀子、他（慶應義塾大学 小児科、血液内科）

日本小児血液学会雑誌 2003 17 No. 4 pp222. 企業見解参考文献 38)

6歳女児。慢性骨髄性白血病(芽球期)に対する非血縁CBSCT後12か月時に肺CTで左S5領域に腫瘍陰影を認めた。さらに2か月後、右S9, S10領域にも新たな腫瘍陰影を認めた。発熱、胸痛、リンパ節腫大は明らかでなく、各種検査で肺以外に病変を認めなかった。当初、肺炎による陰影と考えたが各種病原体検査で有意な所見は得られず、抗細菌・抗真菌剤の投与に反応なく、腫瘍径は徐々に増大した。CBSCT後16か月時にCTガイド下で腫瘍の針生検を行った。病理組織像はdiffuse large B-cell lymphomaに相当するmonomorphic PTLDに合致するもので、異型細胞はCD20, CD79a, EBNA2 (EBV nuclear antigen 2), LMP1 (latent membrane protein 1) 陽性であった。血清EBV抗体価は陰性、末梢血EBV定量PCRは90copy/10 μ Lであった。EBV関連PTLDと診断し慢性移植片対宿主病(GVHD)に対して投与していた免疫抑制剤を減量し、rituximab 375mg/m²/once weeklyを開始した。初回rituximab投与後に末梢血EBV定量PCRは陰性化、4回の投与終了後のCTで腫瘍の著しい縮小を認めた。Rituximabによる治療終了後10か月の時点でPTLDの再燃を認めていない。

【注】副作用についての記述はない。

8) 末梢血リンパ球 lineage 別にEBウイルスゲノムコピー解析を行った移植後リンパ増殖性疾患の3症例 Analysis of lineage-specific EBV-DNA load in peripheral blood from

three patients with PTLD

清水崇史、矢部みはる、矢部普正、他（東海大学病院小児科・細胞移植科）

臨床血液 2010 51 No. 9 pp1004. 企業見解参考文献 3 9

3 症例のリンパ球 lineage 別の EBV コピー数と Rituximab 治療後の経過につき検討。症例 1 と症例 2 は Fanconi 貧血、症例 3 は副腎白質ジストロフィーの患児で、3 例とも前処置に ATG を使用した。移植後、それぞれ症例 1 は FK 脳症、症例 2、3 は GVHD のためステロイド投与を行った。3 症例ともに末梢血はドナータイプ 100%で、全血 EBV-PCR の高値と 39-40℃台の高熱を認めた。症例 1/2/3 の EBV コピー数は、全血：1.2/0.4/1.2 × 10⁵copy/μg、CD19: 14.4/11.2/2.4 × 10⁵copy/μg、CD3: 0.4/0.05/1.6 × 10⁵copy/μg、CD56: 0.2/0.1/0.4 × 10⁵copy/μg で、症例 3 では T 細胞にもコピー数の著明な増加を認めた。症例 1/2/3 の末梢血リンパ球サブセットでは、CD19: 17.9/8.8/28.2%、CD20: 5.7/9.3/24.8%、と、症例 1 では CD19 と CD20 の割合に解離がみられ、CD20 陰性 EB-LPD が疑われた。3 症例とも、免疫抑制剤の中止と同時に、Rituximab 375mg/m² 1 回の投与を行った。症例 1 では 1 回目投与後も EBV コピー数はさらに上昇したが、3 回の投与により、著明な改善が得られた。症例 2 は 1 回の投与のみで軽快し、症例 3 では B+T 細胞に EB ウイルス感染している可能性があるため、Rituximab 投与と同時にホスカピルの投与を行い、B、T 細胞双方の EBV コピー数の著明な減少が得られた。

【注】副作用についての記述はない。

9) 腎移植後 PTDL の再発時に rituximab 投与が著効した 1 例

竹田 雅、藤澤正人、石田敏郎、他（神戸大学 泌尿器科・小児科）

移植 2004 39 No. 3 pp330. 企業見解参考文献 4 0

12 歳男児、平成 13 年 6 月に母親をドナーとする生体腎移植を施行し、免疫抑制は FK, Mz, ステロイドの 3 剤併用、術前抗 EBV 抗体価は陰性。10 月より著明なアデノイド肥大と多発性消化管潰瘍を認め、病理組織学的に PTLD (post transplant lymphoproliferative disorder) と診断。免疫抑制剤の減量と、ganciclovir、γ-globulin の投与により一旦寛解。その後、原病 (FSGS) 再発疑いで免疫抑制剤を再度増量したところ、アデノイド肥大を再び認め、病理所見で PTLD 再発と診断。病変細胞の表面マーカーで CD20 陽性であったため、rituximab 投与を開始。初回投与後数日目より病変部の消退傾向があり、2 週目には寛解した。rituximab は 4 週間投与後中止したが、現在:までに再発を認めていない。

【注】副作用についての記述はない。

1 0) Timing for rituximab to prevent EB virus-lymphoproliferative disease after allo-SCT

Tanak C, Yamasaki K, Okada K, et al.

臨床血液 2010 51 No. 9 pp1158. 企業見解参考文献 4 1

lymphoproliferative disease (LPD). To prevent LPD. preemptive rituximab administration based on monitoring of EBV DNA load

is recommended. However, the optimal timing of preemptive rituximab administration has not been determined. In this study, out of 58 children who received allo-SCT between 2005-2009, full analysis of plasma EBV DNA load was performed in 29 children with myeloablative intensity conditioning (MIC) (n=14), or reduced intensity conditioning (RIC) (n=15). A viral load of more than 1000 EBV genome equivalents (gEq)/ ml was found in 10 patients; 4/ 14 with MIC, 6/ 15 with RIC (p=0.52), 5/ 10 with ATG, 5/ 19 without ATG (p=0.20), 4/11 with haplo-identical donor, 6/18 with matched donor (p=0.86). None of them received preemptive rituximab therapy. Six patients were with viral reactivation more than 10000 EBV gEq/ ml, one with MIC and 5 with RIC (p=0.08). Two of them developed LPD and received rituximab therapy; one showed complete response, and the other worsened to CNS-LPD. The other 4 achieved complete clearance of EBV DNA from plasma in three weeks and did not develop LPD without rituximab. 23 patients with an EBV load less than 10000 EBV gEq/ ml did not develop LPD. For the patients with viral reactivation more than 10000 EBV gEq/ ml, preemptive rituximab administration should be considered based on close monitoring.

【注】副作用についての記述はない。大阪市立総合医療センター他からの発表。

1 1) 先天性 T 細胞機能不全症に伴う B 細胞型 EBV-LPD に対し、rituximab が著効した女児例 (第 22 回日本小児がん学会 第 48 回日本小児血液学会 第 4 回日本小児がん看護研究会 同時期開催にてポスター発表)

山本 将平、外山 大輔、佐々木 寛、磯山 恵一

小児がん: 小児悪性腫瘍研究会記録 2006 43 No. 3 pp670. 企業見解参考文献 4 2)

先天性 T 細胞機能不全症に伴う B 細胞型 EBV-LPD に対し、rituximab が著効した昭和大学藤が丘病院の症例。2 歳女児、頸部リンパ節腫脹を主訴に受診、頸部リンパ節腫脹、発熱、肝脾腫を認めたため、入院。入院時検査所見は、白血球増多、高 LDH 血症、可溶性 IL-2R 高値、尿中 β -2-MG 高値を認めたが、フェリチンは正常値であった。末梢血単核球中 EBV ゲノム量は 3.8×10^6 コピー/ μ gDNA と著増。骨髄では血球貧食像なし、リンパ節組織には腫瘍細胞のびまん性増殖を認め、EBER-ISH は陽性であった。免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成を認めた。末梢血中の EBV 感染細胞は CD19 陽性の B 細胞であった。EBV クロナリティーは組織、血液ともにモノクローナルな増殖を認めた。免疫学的検査では、T 細胞、NK 細胞の活性低下を認めた。以上より、先天性 T 細胞機能不全症に伴う、B 細胞型の EBV-LPD と診断した。入院後、著明な白血球増加、高尿酸血症を認めたため、交換輸血を施行後、治療を開始、リンパ節腫脹は著明に縮小し、全身状態も改善したが、8 週間の初期治療終了後の EBV ゲノム量は 2.3×10^6 コピー/ μ g DNA と軽度の減少であった。B 細胞型の EBV-LPD である事、先天性免疫不全症の存在が示唆されたため、後療法として、rituximab 単独療法を開始した。計 4 週間の治療終了後、EBV ゲノム量は 1.4×10^2 コピー/ μ g DNA と著減した。

【注】副作用についての記述はない。

1 2) Rituximab に対し異なる治療反応性を示した移植後リンパ増殖性疾患の 3 例
吉原宏樹、森 鉄也、島崎紀子 (慶応大学 小児科・小児外科)

日本小児血液学会雑誌 2004 18 No. 4 pp387. 企業見解参考文献 4 3)

Rituximab による治燥に異なる反応を示した PTLD の 3 例。症例 1: 6 歳女児。慢性骨髄性白血病に対する臍帯血幹細胞移植 16 か月に肺腫瘍(径約 2cm)、EB ウイルス血症 (90 copies/ μ L を認め、PTLD (CD20+. diffuse large B-cell lymphoma) と診断、免疫抑制剤の減量、rituximab の投与により寛解。症例 2: 7 歳男児。Wiskott-Aldrich 症候群に対する臍帯血幹細胞移植 3 か月後に骨破壊を伴う副鼻腔腫瘍 (径不明) を認め、PTLD (CD20+, polymorphic/monomorphic PTLD) と診断、rituximab の投与により寛解。症例 3: 3 歳男児、胆管閉鎖症に対する生体部分肝移植 3 年後に十二指腸腫瘍(径約 10cm)、EB ウイルス血症 (540,000 copies/ 10^6 WBC) を認め、PTLD (CD20+. diffuse large B-cell lymphoma) と診断、免疫抑制剤の中止、rituximab の投与により末梢血中 EB ウイルスは陰性化した。十二指腸腫瘍の縮小は見られず、化学療法 (CHOP 2 コース)、腫瘍摘出術を行い寛解した。Rituximab 投与に伴う深刻な有害事象はなかった。

【注】 Rituximab の投与スケジュールについては記載無し。

1 3) 非血縁者間同種骨髄移植後に発症した EBV 関連リンパ増殖症に対する Rituximab の効果

Bustos Itzel、谷ヶ崎博、濱麻人、小島勢二 (名古屋大学 小児科)

日本造血細胞移植学会 2006. 企業見解参考文献 4 4)

非血縁者間同種骨髄移植後に発症した EBV-LPD に対する Rituximab の有効例 3 例。症例 1) 3 歳女児、特発性再生不良性貧血 (再不貧)。 症例 2) 17 歳男性、再不貧。症例 3) 11 歳女性、Fanconi 貧血。前処置として症例 1, 2: ATG 10mg/kg、CY 200mg/kg、TBI 5Gy。症例 3: ATG 10mg/kg、CY 40mg/kg、Flu 180mg/m²、TLI 4Gy。GVHD 予防として FK 506+sMTX。結果は症例 1, 2 は day30 頃より、症例 3 は day53 より末梢血 EBV ゲノムコピー数は 1×10^4 , 6.7×10^5 , 1.8×10^6 /ml とそれぞれ増加し発熱、頸部リンパ節腫大を認めた。リンパ節生検の組織像病理像から EBV-LPD と診断し FK506 を減少したが効果がみられなかったため Rituximab (375mg/m²) を投与した。症例 3 で投与中の悪寒、発熱を認めたが、他に重篤な合併症はみられなかった。例 2 においてはテトラマー法で EBV 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の出現は確認できなかった。投与後 2 週間以内に末梢血 EBV ゲノムコピー数は低下し頸部リンパ節腫大も縮小した。末梢血リンパ球における B 細胞比率は投与 7 日後には 1% に低下し、2 ヶ月持続、その後の EBV-LPD の再熱はみられてない。Rituximab の投与スケジュールの記載はない。

【症例報告－製造販売後調査で報告された症例】 (社内資料)

リツキシマブの市販に際して直後調査では本剤を使用した症例全例の報告を求めていたが、その直後調査中に報告された症例が 1 例あり、以下の通り。

症例番号 1255、12 歳の男児。移植後リンパ増殖性障害、合併症としてエプスタン・バー（EB）ウイルス感染。リツキシマブ投与 4 回、併用剤無し。効果 CR。副作用無し。

（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＞

EBV-PTLD は、世界的にみても発症数が少なくランダム化比較試験により検証された臨床成績は存在しないが、以下により、免疫抑制剤の減量療法が無効の EB ウイルス関連 PTLD を効能効果とすることは妥当であると考えられる。

- 1) PTLD の多くは EB ウイルスの感染に起因しており、増殖する細胞は約 90% が B 細胞性である。
- 2) 海外における前方視的臨床試験成績や後方視的調査で有効性が確認されている。
- 3) NCCN のガイドラインで推奨されている。

但し、固形臓器移植後の PTLD にも有効性が認められており、英国のガイドライン（British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and British Transplantation Society (BTS) のガイドライン）には固形臓器移植後の PTLD に対してリツキシマブの使用が推奨されている^{企業見解参考文献 2}（要望書参考文献 20）。また、NCCN のガイドラインは造血細胞移植後 PTLD と固形臓器移植後 PTLD の双方に対するガイドラインである（両者の区別は記載されていない）。従って、適応を造血細胞移植後の PTLD のみに限定する必要はないと考えられる。

＜要望用法・用量について＞

小児に対する確立された用法・用量はないが、これまでに報告されている文献では、1 回 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与する方法が採用されているものが多く、有効かつ安全に投与されているため、要望内容は妥当であると考えられる。但し、1 クールの投与回数は 4 回が妥当と考える。

＜臨床的位置づけについて＞

移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）は、主として臓器移植後の免疫抑制に起因して発生するリンパ球あるいは形質細胞の増殖性疾患の総称であり、WHO の病理組織学的分類によると、①Early lesions (EL、早期病変)、②Polymorphic PTLD、③Monomorphic PTLD、④Classical Hodgkin lymphoma type PTLD (cHL-PTLD) の 4 種類に大別されている。

リツキシマブの臨床的使用は、以下の通り位置付けられると考えられる。なお、PTLD の治療法に関してガイドライン等では小児と成人を区別しておらず、小児、成人ともに同様の臨床的位置づけになると考えられる。

- ① Early lesions で免疫抑制剤の減量療法で有効性が認められない場合

EB ウイルスが陽性の早期病変の場合、抗 EB ウイルス剤の投与と免疫抑制剤の減量療法が第一選択であり、これにより約 70%の PTLD は軽快する。しかし、免疫抑制剤の減量療法で有効性が認められない症例、あるいは免疫抑制剤の減量により GVHD が発症あるいは増悪する症例に対しては、抗ウイルス剤の投与とともにリツキシマブ単剤による治療が推奨される。

② Polymorphic PTLD で病変が限局性の場合

手術除去と放射線照射療法が主体であるが、リツキシマブ単剤による治療も考慮される。

③ Polymorphic PTLD で病巣が全身に及ぶ場合

免疫抑制剤の減量療法（可能な場合）、抗 EB ウイルス剤の投与とともにリツキシマブ併用化学療法が推奨される。

④ Monomorphic PTLD

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）あるいは Burkitt リンパ腫のように非ホジキンリンパ腫の場合には、リツキシマブ併用化学療法が推奨され、非ホジキンリンパ腫でない場合にはリツキシマブ単剤療法も考慮される。

⑤ 古典的ホジキンリンパ腫型 PTLD の場合

通常ホジキンリンパ腫の治療法に準じ、リツキシマブ併用化学療法が推奨される。

PTLD が CD20 陽性 B 細胞性の増殖であって、その治療に対するリツキシマブ使用の位置付けが以上の通りであるならば、小児を対象とした場合の臨床的位置付けに関しても、成人の PTLD 同様に要望内容は妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 化学療法剤との併用でリツキシマブを評価する場合、併用する化学療法の有効性と安全性も評価に影響するため無作為化比較試験によらないと評価は困難であるが、本疾患に限っては、症例数の確保が困難なためか、世界的にみても過去に無作為化比較試験は行われていない（小児の PTLD のみならず成人の PTLD でも行われていない）。

従って、リツキシマブ単剤療法により有効性と安全性を評価せざるをえないと考えられる。具体的には、NCCN 等のガイドラインでリツキシマブ単剤療法が推奨されている以下の組織型（かつ低リスクの症例）を対象とした寛解率の確認と有害事象の程度及び頻度を確認する試験が想定される。

① 免疫抑制剤減量療法が奏効しない Early lesions 症例

② Polymorphic PTLD

③ Monomorphic PTLD（既承認の病理組織型は除く）

しかし、国内における小児の PTLD 発症数は、造血細胞移植後に発症する PTLD の場合、年間 10 例前後と推定される（年間発症数の推定は、「5. 備考<その他>」参照）。また、小児の固形臓器移植数は少ないため、固形臓器移植後の PTLD を含めたとしても、その発症数は僅かに増えるのみである。更に、疾病の性質上、移植実施前に発症を予想することは不可能であり、どの医療機関でいつ発生するかを予測することが困難である。加えて、本症の発症は急性であり、また致死性が極めて高いために、治療にも高度の緊急性が要求される。それ故、造血細胞移植を実施しているほぼ全ての医療機関を対象とした治験となることが予想され、そのような治験を実施することは事実上不可能である。

2) WHO 分類によると EB ウイルス陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) は、EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患のサブタイプとされる^{企業見解参考文献 2 1}。DLBCL は既承認の適応症であるため、EBV の感染に起因した（すなわち EBV 陽性が確認される）DLBCL を対象として特別使用成績調査を実施、リツキシマブ及びそれを含む治療法の成績を評価する方法も考えられる。但し、調査に要する期間は相当長期に及ぶと考えられ、加えて、DLBCL に対しては化学療法との併用療法が主体であるため、リツキシマブそのものの有用性を評価したことにはならない。

以上からすると、要望書で出されている通り、論文や学会で発表されている治療成績に基づく承認申請に頼らざるを得ないと考えられる。

なお、医療機関の協力が得られるならば、これまで PTLD に対してリツキシマブが使用された全症例（有効症例のみならず無効症例も含めた全症例）について遡及調査を行い、その成績を評価する方法が考えられる。医療機関の同意と協力が必要と考えられる。

5. 備考

<その他>

同種造血細胞移植後のリンパ増殖性疾患患者数の推定

小児の同種造血細胞移植後のリンパ増殖性疾患の発症率に関する本邦の調査結果は見当たらない。しかし、海外の体系的調査結果をみると、その発症率は成人も含めて 1%程度と推定される^{企業見解参考文献 2 2}（要望書参考文献 1）。

本邦において最近 5 年間（2005 年～2009 年）に実施された同種造血細胞移植の数は、「日本造血細胞移植学会平成 22 年度全国調査報告書」^{企業見解参考文献 2 3}（要望書参考文献 6 9）によると次ページの表 1 の通りであり、年間 2～4%の率で増加している。この 5 年間の実数から 2012 年の同種造血細胞移植数を外挿推定する

と約 3,300 件となる。同調査によればこのうち 15 歳未満の症例は次ページの表 2 の通り 20%以下であることから、小児の同種造血細胞移植は年間約 660 例以下と見積もられる^{企業見解参考文献 2 3)}。

ここから、同種造血細胞移植後のリンパ増殖性疾患患者数は、年間 10 例以下と推定される。

表 1 造血細胞移植実施件数

移植内容	調査報告に記載された件数					外挿推定
	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2012 年
全造血細胞移植	3,934	4,190	4,209	4,306	4,438	
自家移植	1,364	1,576	1,554	1,481	1,506	
同種移植	2,570	2,614	2,655	2,825	2,932	3,300

* 同種移植件数は、公表値である「全造血細胞移植」件数から「自家移植」件数を減じた件数。

表 2 年齢別造血細胞移植件数（1991 年～2009 年）

	15 歳未満	15 歳以上 (含 不明)	全年齢
全造血細胞移植	8,112	36,837	44,949
自家移植	2,805	14,200	17,005
同種移植*	5,307	22,637	27,944
[構成比**]	[19%]	[81%]	[100%]

* 同種移植件数は、公表値である「全造血細胞移植」件数から「自家移植」件数を減じた件数。

** 全年齢に対する構成比

なお、PTLD は造血細胞移植後のみならず心、肝、肺、膵、腸、等の固形臓器移植後にも発症する。しかし、小児の固形臓器移植は数が少なく、最も多い腎移植においても年間 100 件以下である^{企業見解参考文献 2 4)}。小児の場合 PTLD の発症率が成人よりも高い傾向にはあるが、数%程度であり、多くても年間 10 例を超えることはない^{と推定される。}

6. 参考文献一覧

1) Ocheni S, Kroeger N, Zabelina T, et al. EBV reactivation and post-transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. Bone Marrow Transplant 2008; 42: 181-186 (要望書参考文献 6 7) .

2) Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149: 693-705 (要望書参考文献 2 0) .

3) Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Haematol.* 2002; 118: 728-740 (要望書の参考文献 6 1) .

4) Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-3057 (要望書参考文献 8) .

5) Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003; 9(10 Pt 2): 3945S-3952S (要望書参考文献 1 6) .

6) van Esser JWJ, Niesters HGM, van der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-4369 (要望書参考文献 2 3) .

7) Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 113-116 (要望書参考文献 1 2) .

8) Faye A, Quartier P, Reguerre Y, et al. Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112-118 (要望書参考文献 2 4) .

9) Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2006; 108: 2874-2880 (要望書参考文献 2 6) .

1 0) Bonney DK, Htwe EE, Turner A, et al. Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2011 May 16 [Epub ahead of print] (要望書参考文献 2 8) .

1 1) Greer JP, Foerster J, Rodgers JM et al. *Wintrobe's Clinical*

Hematology 12th 2009: 1604, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

1 2) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, history and mechanism of action. American Journal of Transplantation 2006; 6: 859-866.

1 3) Pizzo PA and Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th edition. 2006: 761, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

1 4) Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 1352-1358.

1 5) Kuehnle I, Huls MH, Liu Z, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. Blood 2000; 95: 1502-1505 (要望書参考文献 4 5) .

1 6) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 2 版. 南江堂, 2009: 262.

1 7) 石井 小児 EB ウイルス関連リンパ増殖症の病態と管理. 血液内科 2011; 63: 419-424.

1 8) 脇口 小児の治療指針 感染症 EB ウイルス感染症. 小児科診療 増刊号 2006; 69: 212-215.

1 9) Daibata M, Bandobashi K, Kuroda M, et al. Induction of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by synergistic action of Rituximab and dexamethasone renders EBV-positive lymphoma cells more susceptible to ganciclovir cytotoxicity in vitro and in vivo. Journal of Virology 2005; 79: 5875-5879.

2 0) Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - National Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) 編 . [NCI PDQ] <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page10>.

2 1) Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117: 5019-5032.

2 2) Curtis RE, Travis LB, Philip A, Rowlings PA, et al. Risk of Lymphoproliferative Disorders After Bone Marrow Transplantation: A Multi-Institutional Study. Blood 1999; 94: 2208-2216 (要望書参考文献 1) .

2 3) 平成 22 年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植学会. http://www.jshct.com/report_2010/ (要望書の参考文献 6 9) .

2 4) 日本移植学会編、臓器移植ファクトブック 2010、25 頁 (PDF 版) . http://www.asas.or.jp/jst/report_top.html.

2 5) Hayashida M, Ogita K, Matsuura T, et al. Successful prolonged rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder following living donor liver

transplantation in a child. *Pediatr Transplant*. 2007; 11: 671-675.

26) Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, et al. Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for posttransplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 129-130. (要望書参考文献 3 2)

27) Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, et al. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2011; 93:779-81.

28) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1660-1663.

29) 太田和秀、清水正樹、中井明子、他. 生体腎移植後の EBV 慢性持続感染による慢性肝炎に Rituximab が著効した 1 例. *日本小児腎不全学会雑誌* 2006; 26: 265-268.

30) Shimazaki N, Mori T, Shimada H, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After a Cord Blood Stem Cell Transplantation Presenting with Pulmonary Nodules. *J Periatr Hematol Oncol* 2004; 26: 124-127. (要望書参考文献 3 3)

31) 山本将平、外山大輔、佐々木寛、磯山恵一. 先天性免疫不全に合併したエプスタイン・バールウイルス関連リンパ増殖性疾患にリツキシマブが奏効した 1 例. *日本小児血液学会誌* 2008; 22: 161-166.

32) 阿部泰子、坂口公祥、小倉妙美、他. 非血縁者間骨髄移植後二次性生着不全に対して臍帯血移植にて救命し得た特発性再生不良性貧血の一例; A case of aplastic anemia rescued by UCBT following the secondary graft failure after UBMT. *臨床血液* 2009; 50: 1106a.

33) 星野 健、森川康英、大野道暢、他. Rituximab/CHOP 療法にて十二指腸完全閉塞をきたした生体肝移植後 PTLD の一例. *日本小児血液学会雑誌* 2004; 18: 387a.

34) 星野 健、山田 洋平、岡村 淳、他. 小児生体部分肝移植後の PTLD の発見経路について: 早期発見、早期治療のための戦略. *小児がん: 小児悪性腫瘍研究会記録* 2006; 43: 477, 2006-11-24 及び *日本小児血液学会誌* 2006; 20: 342a.

35) 上山 潤一、堀向健太、呉 彰、他. 腎移植後 EBV 関連 PTLD を発症した不完全型 Denys-Drash 症候群の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 2007; 111: 250a

36) 楠木重範、太田秀明、橋井佳子、他. 心臓移植後に PTLD を発症した 2 小児例. *小児がん: 小児悪性腫瘍研究会記録* 2006; 43:476, 2006-11-24 及び *日本小児血液学会誌* 2006; 20: 341a.

37) 森有希恵、茶山公祐、宮村能子、他. Rituximab が有効であった肝移植後リンパ増殖性疾患の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 2009; 113: 574a.

38) 森鉄也、嶋田博之、島崎紀子、他. 肺に限局し緩徐な経過を示した EB ウイルス関連 PTLD の 1 例: rituximab による治療経験. *日本小児血液学会雑誌* 2003; 17: 222a.

39) 清水崇史、矢部みはる、矢部普正、他. 末梢血リンパ球 lineage 別に EB ウイ

ルスゲノムコピー解析を行った移植後リンパ増殖性疾患の 3 症例 (Analysis of lineage-specific EBV-DNA load in peripheral blood from three patients with PTLD) . 臨床血液 2010; 51: 1004a.

4 0) 竹田 雅、藤澤正人、石田敏郎、他. 腎移植後 PTDL の再発時に rituximab 投与が著効した 1 例. 移植 2004; 39: 330a.

4 1) Tanaka C, Yamasaki K, Okada K, et al. Timing for rituximab to prevent EB virus-lymphoproliferative disease after allo-SCT. 臨床血液 2010; 51: 1158a

4 2) 山本 将平、外山 大輔、佐々木 寛、磯山 恵一. 先天性 T 細胞機能不全症に伴う B 細胞型 EBV-LPD に対し rituximab が著効した女児例. 小児がん: 小児悪性腫瘍研究会記録 2006; 43: 670a.

4 3) 吉原宏樹、森 鉄也、島崎紀子. Rituximab に対し異なる治療反応性を示した移植後リンパ増殖性疾患の 3 例. 日本小児血液学会雑誌 2004; 18: 387a.

4 4) Bustos Itzel、谷ヶ崎博、濱麻人、小島勢二. 非血縁者間同種骨髄移植後に発症した EBV 関連リンパ増殖症に対する Rituximab の効果. 第 28 回日本造血細胞移植学会プログラム・抄録集 2006; 28: 演題番号 PS18-3 .