

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リンパ網内系学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	3 位 (全 11 個 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であるため
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	未治療および再発または治療抵抗性 CLL 患者に対する、化学療法との併用において、第 1 サイクルでは化学療法開始の前日 (day 0) に 375 mg/m ² (体表面積)、第 2 サイクル以降は化学療法の初日 (day1) に 500 mg/m ² (体表面積) を投与する。リツキシマブと化学療法との併用療法を合計 6 サイクル行う。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)	

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。)

イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(上記の基準に該当すると考えた根拠) (文献番号 1,2)

慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) は、単一な小型円形から軽度の異型をもつ成熟 B リンパ球の悪性腫瘍である。異常リンパ球が血液中、骨髄またはリンパ組織に、進行性に増殖する疾患である。通常、血液中のリンパ球数が $5,000/\text{mm}^3$ を超える。CLL は主に中高年にみられ、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。予後不良因子として従来因子の他に① IgVH 遺伝子変異陰性、② CD38 発現、③ ZAP70 発現があげられ、これらの症例に予後不良の染色体異常を示すものが多い。

CLL においては、クームス陽性溶血性貧血、免疫性血小板減少症および免疫グロブリン値の低下などの免疫学的異常が疾患の管理を困難にさせ、骨髄での腫瘍細胞の増殖のため汎血球減少症となり、出血や感染症を併発して死亡することが多い。

また、中等度または高悪性度の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫を発現するリヒター症候群に移行した場合の予後は不良であり、Richter 症候群発症後の生存期間は短い。

さらに CLL 患者では他の悪性腫瘍のリスクが増加することが認められている。

よって、慢性リンパ性白血病 (CLL) は、適応疾患の重篤性の「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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

医療上の有用性について、上記イおよびウに該当すると考えられる。慢性リンパ性白血病の標準的治療薬であるフルダラビンとシクロホスファミドの併用療法 (FC 療法) との比較試験が行われ、FC 療法にリツキシマブを併用した場合に、奏効率および無増悪生存期間の延長が確認されており、合わせて増悪のリスクが低下することが確認されている(文献番号 3,4)。

	<p>また、米国の”National Cancer Institute, Physician Data Query” (文献番号 5)、 National Comprehensive Cancer Network Guidelines, CLL/SLL” (文献番号 6)、および米国血液学会 (the American Society of Hematology) の教育プログラム (Education program book) (文献番号 7,8)、カナダの British Columbia Cancer Agency (文献番号 9) に掲載されていることから、欧米において標準的療法に位置づけられており、リツキシマブが既に適応を取得している非ホジキンリンパ腫において、日米欧の医療環境に相違がないことから国内においても有用性が期待できる。</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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) 効能・効果</p>	<p>RITUXAN[®] (Genentech, Inc.) (文献番号10)</p> <p>1. 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発または治療抵抗性、低悪性度またはろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対して、初回化学療法との併用による治療、および、リツキサン併用化学療法で完全寛解または部分寛解した患者に対する単剤維持療法。 非進行期 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP 療法後の単剤療法。 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP またはアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。 <p>1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p><u>リツキサン[®]注 (リツキシマブ) とフルダラビンおよびシクロホスファミド (FC) の併用による、未治療および既治療の CD20 陽性 CLL に対する治療。</u></p>

			<p>1.3 関節リウマチ (RA) リツキサン[®]注(リツキシマブ)とメトトレキサートの併用による、少なくとも1剤以上のTNF拮抗剤の効果が不十分な中等度～重症の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療。</p> <p>1.4 Wegener 肉芽腫 (WG) 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) とグルココルチコイドの併用による、Wegener 肉芽腫 (WG) および 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者の治療。</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 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]。投薬は静脈内への輸注のみとすること [Dosage and Administration(2.7) (2.6) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与: 50 mg/hr 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分毎に50 mg/hr ずつ最大400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 2回目以降の投与: 100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30分毎に100 mg/hr ずつ最大400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 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、減速または中止前の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 推奨投与量は375mg/m²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"> ・ 再発または治療抵抗性、低悪性度またはろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する投与 1週間に1回投与を、4回または8回繰り返す。 ・ 再発または治療抵抗性、低悪性度またはろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する再投与 1週間に1回投与を、4回繰り返す。 ・ 未治療のろ胞性、CD20陽性、B細胞性

			<p>NHL に対する投与</p> <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。リツキサン併用化学療法に完全寛解または部分寛解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療法を開始し、8 週毎に 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 6~8 サイクルの CVP 療法完了後、6 か月毎に週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回までとする。 ・ びまん性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回までとする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p><u>推奨投与量:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>FC 化学療法開始前日に 375 mg/m² を投与し、その後の 2-6 サイクル目は各サイクルの初日 (day 1) に 500 mg/m² を投与する(28 日毎)。</u> <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 および 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、メチルプレドニゾロン 100 mg または相当量のグルココルチコイドを、各投与の 30 分前に静注することが推奨される。 ・ 2 回投与後の再投与は、24 週毎、または臨床評価に基づいて投与可能だが、16 週間間隔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 Wegener 肉芽腫 (WG) および 顕微鏡</p>
--	--	--	--

			<p>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"> ・ リツキサンの 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 1000 mg/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 1mg/kg/day を経口投与 (80 mg/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またはリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中およびリツキサンの 4 週間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。</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 の静注また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>WG および MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンの併用して投与する [Dosage And Administration(2.6) 参照]</p> <p>CLL 患者では、投与中および投与終了後 12 か月間、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) およ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、WG および MPA 患者にも、リツキサン投与中およびリツキサン最終投与後 6 か月間以上継続することが推奨される。</p> <p>2.8 投与に際しての準備</p> <p>適切な無菌操作を採用のこと。注射用剤は、投与に先立って、異物や変色を目視で検査する必要がある。異物混入や変色を認めたら使用しないこと。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液 USP または 5%ブドウ糖液 USP で希釈して用いること。穏やかにバッグを反転し混和すること。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。バイアルに残った溶液は破棄する。</p>
		備考	

	英国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited) (文献番号 11)
		効能・効果	<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 のろ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ろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法。</p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性も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 のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾン）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><u>マブセラと化学療法との併用で、未治療および再発／治療抵抗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、も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。</u></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、TNF 拮抗剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分もしくは忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用療法は、関節破壊の進行を遅らせる効果があることが X 線診断により示されている。また、身体機能改善効果も示されている。</p>
		用法・用量	<p>4.2 薬量学および投与方法</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。</p> <p>薬量学</p> <p>非ホジキンリンパ腫</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</p>

			<p>ある。</p> <p>ろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>併用療法</p> <p>化学療法との併用により、未治療または再発／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。</p> <p>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</p> <p>未治療ろ胞性リンパ腫</p> <p>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 か月毎に（寛解導入療法のマブセラ最終投与から 2 か月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>再発または治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発また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 か月毎に（寛解導入療法のマブセラ最終投与から 3 か月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>単剤療法</p> <p>再発または治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>化学療法抵抗性または化学療法後に 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治療の推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。</p> <p>再発また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治療の推奨投与量：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</p>
--	--	--	---

			<p>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>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p><u>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およ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 および/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、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。</u></p> <p><u>未治療および再発または治療抵抗性 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/m^2 (体表面積)、第 2 サイクル以降は day1 に 500 mg/m^2 (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。</u></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 回投与後に治療コースを施行する場合は、前回の投与を起点として 24 週間後に判断する。残存する疾患活動性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遅らせる。</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>マブセラの投与で頻発する infusion related reaction の発現率を減らし、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与を完了する (投与方法参照)。</p>
--	--	--	---

		<p>各コースの初回投与 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr と して 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を 上げる。</p> <p>各コースの 2 回目投与 2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与 を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を 上げることができる。</p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	MabThera 100mg/500mg 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	
仏国	販売名 (企業名)	MabThera 100mg/500mg 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	
加国	販売名 (企業名)	RITUXAN [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.) (文献番 号 12)
	効能・効果	<p>適応症と臨床使用 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキシマブ (リツキシマブ) の適応症は以 下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発または治療抵抗性、低悪性度またはろ 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、ビンクリスチンおよびプレド 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 ンクリスチンおよびプレドニゾン) との併 用療法。 ・ CHOP または 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 たる胞性非ホジキンリンパ腫患者に対す る維持療法。

		<p>・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またはCVPとリ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維持療法。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p><u>リツキサン (リツキシマブ)の適応症は以下のとおり。</u></p> <p>・未治療または既治療のB細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B または C の患者に対するフルダラビンおよびシクロホスファミドとの併用療法。</p> <p><u>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、未治療または既治療 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、フルダラビンおよ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)。</u></p> <p><u>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、有効性および安全性の相違に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS および ADVERSE REACTIONS を参照。</u></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の適応症は以下のとおり。</p> <p>・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もしくは忍容性が認められない成人患者における疾患の兆候および症状の緩和。</p> <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あることがX線診断により示されている。</p>	<p>・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またはCVPとリ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維持療法。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p><u>リツキサン (リツキシマブ)の適応症は以下のとおり。</u></p> <p>・未治療または既治療のB細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B または C の患者に対するフルダラビンおよびシクロホスファミドとの併用療法。</p> <p><u>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、未治療または既治療 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、フルダラビンおよ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)。</u></p> <p><u>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、有効性および安全性の相違に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS および ADVERSE REACTIONS を参照。</u></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の適応症は以下のとおり。</p> <p>・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もしくは忍容性が認められない成人患者における疾患の兆候および症状の緩和。</p> <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あることがX線診断により示されている。</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>投与量および投与方法</p> <p>リツキサン (リツキシマブ) 投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において (Serious Warnings and Precautions 参照)、重篤な infusion-related reactions への対処の経験があるまたは対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与</p>	<p>投与量および投与方法</p> <p>リツキサン (リツキシマブ) 投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において (Serious Warnings and Precautions 参照)、重篤な infusion-related reactions への対処の経験があるまたは対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与</p>

			<p>はしないこと (Administration 参照)。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion-related reaction が発現する可能性がある (WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照)。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与 12 時間前から投与終了まで、降圧剤の投与中止を考慮すべきである。解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) および抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。CLL を対象とした ML17102 試験においては、ほとんどの症例に対して、リツキサン投与前に高用量コルチコステロイドの静脈内投与が行われた。</p> <p>臨床的に重篤な不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中および投与後に心機能のモニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者に対して、リツキサン投与中および投与後にモニタリングを行う。</p> <p>リツキサンの調整</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。リツキサンは、保存剤または静菌剤を含まない。適量のリツキサンを採取し、最終濃度が 1~4mg/mL となるよう、輸注バッグ内で、0.9% 生理食塩液 USP または 5%ブドウ糖液 USP で希釈する。泡立ちを避けるため、穏やかにバッグを反転させ混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に異物や変色について目視確認する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度またはろ胞性非ホジキンリンパ腫： 初回治療</p> <p>リツキサンの単剤投与における推奨投与量は 375mg/m² とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day1、8、15 および 22)。</p> <p>CVP 療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は 375mg/m² とし、8 サイクル繰り返す。化学療法の day 1 において、CVP 療法のコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを静脈内投与する。</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するリツキサンの推奨投与量は、375mg/m² を 3 か月毎に投与し、疾患の増悪を認めるまでまたは最大 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>リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は 375mg/m² とし、化学療法の day 1 において、CHOP 療法の糖質コルチコイド静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキシソルピシンおよびビンクリスチン）を投与する。</p> <p>慢性リンパ性白血病:</p> <p>未治療および既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m²（体表面積）を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²（体表面積）を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、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（アロプリノール）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 および/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、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>リツキサン投与量の減量は推奨しないが、CLL ML17102 試験の 47% の症例において、投与延期および/または減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤の標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持療法で投与する場合、標準的方法に則り、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する</p> <p>Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合</p> <p>リツキサンは、ゼヴァリン治療レジメに必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は 250mg/m² の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に行</p>
--	--	--	---

			<p>う。第 2 回目投与はリツキサシ 250mg/m² とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタシの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリシの処方情報全文については、ゼヴァリシの製品モノグラフを参照。</p> <p>投与方法</p> <p>静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>リツキサシを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションが infusion-related events を減弱する可能性がある。CLL ML17102 試験において、ほとんどの症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサシ希釈溶液は、50 mg/hr で静脈内投与を開始する。リツキサシは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応または infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応または infusion-related events を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する (WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照)。症状が改善した後、減速または中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与: 100 mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかつた場合</p> <p>投与できなかつた場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数および治療間隔を遵守するよう、専門医の判断により、後日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>投与量</p> <p>リツキサシによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサシの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>Infusion-related reactions の発現率を減らし、重篤度を軽減するために、リツキサシ投与 30 分前にメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与を完了する (WARNINGS</p>
--	--	--	--

		<p>AND PRECAUTIONS 参照)。 RA 患者に対する再治療 再治療の必要性については、残存病変または DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化を基に、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。 先行治療の 16 週間以内にリツキサンの再治療は行わない。 投与方法 各コースの初回投与: 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。 各コースの 2 回目投与: 2 回目投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	MABTHERA [®] (Roche Products Pty Limited) (文献番号 13)
	効能・効果	<p>効能効果 非ホジキンリンパ腫 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、再発または治療抵抗性の低悪性度またはろ胞性 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>慢性リンパ性白血病 <u>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</u></p> <p>関節リウマチ 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また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>
	用法・用量	<p>投与量および投与方法 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</p>

			<p>つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</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/解熱剤およ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>再発または治療抵抗性の低悪性度またはろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤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>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 か月毎投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間まで継続する。</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><u>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤およ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。</u></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/m^2 を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 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 $25 \times 10^9 / \text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reactions および/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、化学療法剤の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/h とする。過敏症状や infusion-related events が発現しない場合、30 分毎に 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h 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、減速または中止前の 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/h で開始することができ、その後、30 分毎に 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h 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/解熱剤およ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 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、また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。疾患の兆候およ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か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なかった。再治療の有効性およ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 またはアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。さらに、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/h として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h 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 100 mg/h で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p>						
<p>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</p>	<p>備考</p>	<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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1749 1382 2027"> <thead> <tr> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> </tr> </tbody> </table>	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)
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)							

的使用内容を記載する。)		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>

2011年7月15日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)において、“rituximab”と“chronic lymphocytic leukemia”の2つのキーワードを用いて検索を

行った。その結果、647報の文献が得られた。その中より、フルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブの併用療法（FCR療法）について、欧米の慢性リンパ性白血病の適応拡大に関わる承認申請に用いられた pivotal study（未治療、既治療各1報）に関わる文献2報を選択し、その他に pivotal study で用いられた用法・用量で行われた2つの単一アーム試験（未治療、既治療各1試験）に関する文献4報を選択した。また、フルダラビンとリツキシマブの併用療法に関する文献4報（1試験と関連報告）と、さらに用量設定に関わる文献2報を選定した（合計12報）。

- 1) 未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対するフルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ（FCR）療法について（ML17102試験、CLL8試験）（文献番号3）

未治療、CD20 陽性慢性リンパ性白血病（CLL）患者 817 例を、フルダラビン（25 mg/m²/日、day 1-3）とシクロホスファミド（250 mg/m²/日、day 1-3）を併用する群（FC 群、n=409 例）と、フルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ（第1サイクル 375 mg/m²を day0 投与し、第2-第6サイクル 500 mg/m²を day1 に投与）を併用する群（FCR 群、n=408 例）に 1:1 の割合でランダム化し、オープンラベル、多施設共同の国際共同ランダム化臨床第Ⅲ相試験の結果について報告された（NCT00281918）。

CLL と確定診断された Binet C、または Binet A および B で活動性疾患が確認された 30 歳から 81 歳の症例で、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の全身状態 (PS) が 0-1、Cumulative illness rating scale が 6 以内、クレアチニンクリアランスが 1.17 mL/s 以上の症例を対象とし、明らかな自己免疫性血球減少症や活動性の合併症を有する症例は除外した。抗ウイルス薬および顆粒球コロニー刺激因子による予防処置は推奨しなかった。Pneumocystis jirovecii に起因する肺炎の予防処置は、重篤な白血球減少症が 7 日間を超えて継続する場合に推奨した。

3 サイクル終了後に効果判定を行い、部分寛解または完全寛解を認めた症例は治療を継続し、不変または増悪を認めた症例は試験を中止して担当医の判断により他治療へ移行、これらの症例は無効例として無増悪生存期間（progression free survival; PFS）および全生存期間（overall survival; OS）の解析に含めた。

治療完了後の初回有効性評価は、先行治療コースの開始 1 か月時点で実施した。評価結果は 2 か月以降に実施された最終評価により確定した。その後の 1-3 年目は 3 か月毎に、4-5 年目は 6 か月毎に、8 年目までは 1 年毎に追跡評価を行った。

治療効果および増悪の評価は、National Cancer Institute's Working Group Criteria 1996 年版に基づいて担当医が評価し、担当医から独立した医学的検閲委員会で確認した。有害事象および重篤な有害事象は Common Toxicity Criteria (version 2) に基づき記録した。

2008 年 1 月に、予め計画していた中間解析を実施し、主要評価項目である PFS が、FCR 群において早期試験終了の閾値を有意に超えたことから、効果安全性評価

委員会の勧告に基づき正式に試験を終了した。この時点で、全ての症例の登録および治療は終了していた。

主要評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) で、ランダム化から増悪またはあらゆる原因による死亡までの期間とした。副次的評価項目は、無イベント生存期間 (event-free survival)、全生存期間 (overall survival; OS)、無病生存期間 (disease-free survival)、無増悪期間 (duration of remission)、新たな CLL 治療開始または死亡までの期間、分子学的完全または部分寛解率、生物学的サブグループにおける奏効率と生存期間、治療関連有害事象発現率、医療経済学的効果、生活の質 (QOL) への影響とした。

予定症例数は、主要評価項目である PFS に基づいて算出した。本試験開始前に報告されているデータに基づき、FC 療法群および FCR 療法群の PFS 中央値は、それぞれ 40 か月 (2 年 PFS 率 66% に相当) および 54 か月 (2 年 PFS 率 74% に相当) と推定された。検出力 80% にて両側 log-rank test (有意水準 5%) によるハザード比を 0.741、中間解析を 1 回実施すると仮定した場合、最小イベント数として 357 イベントが必要であった。中間解析は、最小イベント数の 3 分の 2 (238 イベント) 発生後に実施し、探索的な解析も実施した。

2003 年 7 月から 2006 年 3 月までに本試験への登録を行った。FCR 群と FC 群の間の患者背景において、FC 群で B 症状を有する症例が多かったほかは、両群間に差はなかった。遺伝子学的情報 (FISH および IGHV 変異) が得られた症例は 624 例 (74%) であり、その患者特性について登録全例との差はなかった。

平均治療サイクルは FCR 群が 5.2 (範囲 0-6)、FC 群が 4.8 (範囲 0-6、 $P=0.006$) であり、FCR 群の 26%、FC 群の 34% が予定された 6 サイクルを実施できなかった。FCR 群における計画した治療サイクルの実行性が良いことは、試験中止に至る無効例が少数だったことにより裏付けられている。

累積薬剤投与量中央値については、FC 群がフルダラビン 778.2mg、シクロホスファミド 7,735mg であったのに対し、FCR 群はフルダラビン 774.0mg ($p=0.6$)、シクロホスファミド 7,650mg ($p=0.8$) であった。Binet A および B の症例 (平均 5.28 [範囲 0-6]) では、Binet C の症例 (平均 4.52 [範囲 0-6]、 $p<0.0001$) と比べて多くの治療サイクルが実施されていた。3 つの薬剤について、予定投与量より 10% を超えて減量した症例の割合は、FCR 群で 47%、FC 群で 27% であった ($p<0.0001$)。800 例中 207 例において、第 1 サイクルから第 3 サイクルまでの間に減量 (>10%) が行われており (FC 群 19% vs. FCR 群 33%、 $p<0.0001$)、800 例中 216 例について第 4 サイクルから第 6 サイクルまでの間に減量 (>10%) が行われていた (FC 群 20% vs. FCR 群 34%、 $p<0.0001$)。これらの減量は、治療に関連する血液毒性に起因しており、特に好中球減少症および白血球減少症が原因となっている (FCR 群 62% vs. FC 群 64%)。

完全寛解率は FCR 群で有意に高く、多くの症例が治療に奏効し、全ての Binet ステージにおいて完全寛解率が高かった。治療に奏効しなかった症例の割合は、FCR 群で低かった (FCR 群 10% vs. FC 群 20%、 $p<0.0001$)。

PFS は FC 群と比較して FCR 群で延長されていた（中央値、FCR 群 51.8 か月 [95%CI 46.2-57.6] vs. FC 群 32.8 か月 [95%CI 29.6-36.0]、 $p<0.0001$ ）。ランダム化後 3 年時点において、FCR 群で増悪を認めた症例が少なかった。増悪のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 44%低下した（ハザード比 0.56、95%CI 0.46 - 0.69、 $P<0.0001$ ）。PFS の改善は全ての Binet ステージの症例で確認された。FC 群では Binet ステージ B または C の PFS 中央値はそれぞれ 32.5 か月（28.4 - 36.6 か月）と 33.0 か月（25.0 - 41.2 か月）であったが、FCR により PFS が改善したことにより、Binet ステージ B の 522 例の PFS 中央値は 51.8 か月（47.8-56.0）（HR 0.50 [95% CI 0.39-0.65]、 $p<0.0001$ ）、Binet ステージ C の 252 例の PFS 中央値は 40.7 か月（HR 0.73 [95% CI 0.51 - 1.04]、 $p=0.081$ ）に改善した。

FCR 群の Binet ステージ C の症例では、FC 群の症例と比較し、予後不良因子の割合が高くなっていることが確認された（全て $p>0.05$ ）：65 歳以上（35% vs. 26%）、IGHV 変異無し（54% vs. 48%）、 β_2 マイクログロブリン値 3.5mg/L 超（52% vs. 44%）。

薬剤投与量の 10%を超える減量は、FCR 群の Binet ステージ C の症例で多く（49% vs. 28%、 $p=0.001$ ）、その多くは好中球減少症および白血球減少症に起因したものであった（62% vs. 55%）。

ランダム化後 3 年時点において、FC 群の Binet ステージ B または C の症例を FCR 群のそれと比較した場合、無増悪状態の症例が少なかった。Binet ステージ A の症例は少なく（ $n=40$ ）、意味のあるサブグループ解析は実施できなかったが、FCR 群に有意な改善は認められなかった。

FCR 群では、全生存期間に関わる有意な有用性が認められた。治療後の死亡は、FCR 群（16%）と比較して FC 群（21%）でより多く認められた。死亡例の多くは、増悪によるものであり（FC 群 56%、FCR 群 51%）、その他の原因として二次腫瘍（FC 群 15%、FCR 群 8%）、心筋梗塞等の CLL とは関連ない死亡（FC 群 17%、FCR 群 26%）であった。

ランダム化後 3 年時点において、FC 群と比較し FCR 群の多くの症例が生存しており、25%の症例が死亡するまでの期間については、FCR 群が 62.5 か月、FC 群が 46.8 か月であった（ $p=0.012$ ）。死亡のリスクは FC 群と比較して FCR 群（ $n=355$ ）で 33%減少した（HR 0.67 [95%CI 0.48-0.92]、 $p=0.012$ ）。

FCR 群の有用性は奏効率および無増悪期間について、65 歳未満の症例および 65 歳以上の症例いずれにおいても確認されたが、生存期間についてはその有用性が確認されていない。さらに Cox regression 解析において、年齢は PFS および全生存期間の独立した予後因子ではなかった。

副次的評価項目の解析において、多くの項目に FCR 群の有用性が確認された。

階層モデルを使用して定義されるほとんどの遺伝子サブグループにおいて、del(17p)の症例または異常がない症例を除き、FCR 群の多くの症例に完全寛解が得られた。

del(11q)、トリソミー12、および IGHV 無変異の症例において、FCR 群では完全

寛解がそれぞれ 3.5 倍、3.7 倍および 2.2 倍に改善した。ランダム化後 3 年時点において、完全寛解に至った 268 例の 76%が無増悪状態を維持していたが、部分寛解または無効例では、549 例中 45%であった ($p<0.0001$)。また、完全寛解が得られた 268 例中 95%が生存しており、部分寛解または無効例では 549 例中 82%であった ($p<0.0001$)。

FCR 群では、del(17p)、del(11q)、del(13q)、トリソミー12 を含む多くの遺伝子サブグループにおいて PFS が有意に延長した。del(17p)サブグループでは、PFS が短かった (FCR 群 11.3 か月 [範囲 10.3-12.2] vs FC 群 6.5 か月 [範囲 0.8-12.2]、HR 0.47 [95%CI 0.24 - 0.90]、 $p=0.019$)。IGHV の変異がない場合については、PFS が短いことの予測因子になる。FCR 群は、Binet ステージ A および B (Binet ステージ C ではない)、del(13q)、del(11q)、IGHV 無変異を含む多くのサブグループの全生存期間を改善した。

del(17p)、化学療法 (FC 療法)、IGHV 無変異、血清 β_2 マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超および白血球数 $50 \times 10^9/L$ は、PFS 短縮の予測因子であった。全生存期間の予測因子は、化学療法 (FC 療法)、Del(17p)、血清 β_2 マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超および血清チミジンカイネース値 10 U/L 超、および ECOG PS が 1 を超える場合であった。

del(17p)の存在は、PFS および全生存期間に対する大きな負の予後因子である。del(17p)を有する症例は、他の細胞遺伝学的異常を有するサブグループと比較し、治療内容に関係なく、全生存期間が有意に短いことが確認されている ($p<0.0001$)。

本試験の治療に用いた薬剤について、1 種類以上の薬剤が 1 回以上投与された全ての症例を安全性の解析対象とした。治療中にグレード 3 または 4 の有害事象を 1 回以上発現した症例の総数は、FC 群と比較し、FCR 群で多かった。副作用 (血小板減少症、貧血、感染症、腫瘍崩壊症候群) の頻度は、両群で有意な差はなかったが、好中球減少症と白血球減少症については、FCR 群で発現が高かった。

800 例中 138 例 (17%) が、有害事象により治療を途中で中止した。65 歳以上の症例は 65 歳未満の症例に比較して、有害事象が発現した症例が多かった。血液毒性は、FCR 群の 65 歳以上の症例で多く発現したが、感染症の発現は増加していない。細菌感染は 65 歳以上の症例で多かった。

顆粒球コロニー刺激因子は、86 サイクル中で投与され、投与期間中央値は、FC 群が 7 日、FCR 群が 6 日であった。G-CSF は、FCR 群でより多く使用された ($n=75$ vs. $n=11$)。また、G-CSF は、40 サイクル中で好中球減少症の兆候が認められなくとも予防的に投与されており、46 サイクル中で有害事象 (好中球減少症または白血球減少症) に対して投与された。

FC 群の 10 例 (3%) および FCR 群の 8 例 (2%) の死亡が治療に関連していた。FC 群の 6 例および FCR 群の 5 例が感染症 (敗血症 6 例、肺炎 3 例、B 型肝炎 1 例、クリプトスポリジウム胃腸炎 1 例) により死亡した。7 例 (FC 群 3 例、FCR 群 4 例) の死亡は、第 3 サイクルより前であった (致死的な敗血症 6 例、突発性の心臓死 1 例)。

2) 既治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者に対するフルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ (FCR) 療法について (BO17072 試験、REACH 試験) (文献番号 4)

CLL に対する治療歴がある患者 (552 例) を対象とした、国際多施設共同 (17 かの医療機関 88 施設)、オープンラベル、ランダム化臨床第Ⅲ相試験において、リツキシマブとフルダラビンおよびシクロホスファミドの併用療法を 6 サイクル行う群 (R-FC 群、276 例) とフルダラビンとシクロホスファミドのみの併用療法群 (FC 群、276 例) にランダム化した。被験者は、国、CLL に対する先行治療 (アルキル化剤抵抗性、アルキル化剤感受性、フルダラビン [他のヌクレオシドアナログを含む] 投与歴)、診断からランダム化までの時間 (<2、<5 または <10 年)、および β_2 マイクロglobulin (\leq 正常値上限 [ULN]、> ULN) により層別化した。

主要評価項目である無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) を FC 群と比較した場合に、FCR 群では延長することが検証された。副次的評価項目は、無イベント生存期間 (event-free survival)、無病生存期間 (disease-free survival)、全生存期間 (overall survival)、全奏効率 (overall survival, ORR)、完全奏効 (complete response, CR) 率、奏効期間 (duration of response, DR)、分子生物学的寛解率、新たな CLL に対する治療開始までの期間、安全性、生活の質 (QOL) として両群を比較し、また、リツキシマブ、フルダラビンおよびシクロホスファミドの薬物動態も検討した。治療前の予後因子と治療効果の関連を、予め設定した患者のサブセットにより評価した。安全性および有効性に関する中間解析結果は、独立データモニタリング委員会で評価した。

18 歳以上の、CD20 陽性の National Cancer Institute Working Group の基準を満たす CLL 患者で、クロラムブシル単剤 (±プレドニゾン/プレドニゾロン)、フルダラビン単剤 (他のヌクレオシドアナログを含む)、アルキル化剤を含む併用療法 (アルキル化剤とヌクレオシドアナログとの併用療法を除く) の 1 種類の先行治療を受けた患者を対象とした。また、先行治療のアルキル化剤に感受性または治療抵抗性であってフルダラビンに感受性 (奏効状態が ≥ 6 か月継続) を示す被験者とした。先行治療として、インターフェロン、リツキシマブ、他のモノクローナル抗体の投与症例、または幹細胞移植を実施した症例は除外した。

十分な肝機能 (ビリルビン $<2 \times$ ULN)、腎機能 (測定クレアチニンクリアランス ≥ 60 mL/min、但し、短期間の 50 mL/min は許容)、骨髄機能 (好中球 $\geq 1 \cdot 10^9$ /L; 血小板 $\geq 50 \cdot 10^9$ /L) を有する患者、Eastern Cooperative Oncology Group による全身状態 (PS) が 1 以下、6 か月を超える生存が見込まれる患者を対象とした。除外基準として、aggressive B 細胞性悪性腫瘍への移行症例、ヌクレオシドアナログによる重篤な有害事象を発現した症例、臨床的に有意な自己免疫性溶血性貧血を有する症例、過去 2 年以内に悪性腫瘍に罹患した症例、重篤な合併症を有する症例 (HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、重篤な肺疾患または心疾患、直前に心筋梗塞を発症した症例、コントロール不可能な糖尿病または高血圧、治療が必要な発作性疾患、1 か月を超える

全身コルチコステロイド投与が必要な合併症を有する症例)、妊娠授乳婦および直前に治験薬を投与した症例は除外した。

R-FC 群、FC 群ともに、フルダラビン 25 mg/m²/日とシクロホスファミド 250 mg/m²/日を3日間静注し、これを28日毎に6サイクル繰り返した。R-FC 群は、リツキシマブを、第1サイクル1日目(化学療法開始の前日)に375 mg/m²を点滴静注し、第2サイクル以降は1日目(化学療法と同日)に500 mg/m²を点滴静注した。Premedication としてアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤を経口投与した。第2サイクルから第6サイクルの投与前リンパ球数が $\geq 25 \times 10^9$ 個/Lの症例は、担当医の判断によりリツキシマブ投与を2日に分割することを許容した。必要に応じて抗生物質、輸血、造血成長因子を含む支持療法を施行した。全ての症例に対して、腫瘍崩壊症候群に対する予防的処置(アロプリノールまたはラスブリカーゼ)および感染症予防処置(コトリモキサゾールおよびアシクロビル/ガンシクロビル)を行った。化学療法の減量(≤ 2 種類、それぞれ25%減量まで)および投与延期(≥ 1 週間)は、重大な grade 3 および grade 4 の有害事象が発現した場合に行った。腎機能が低下した症例(クレアチニンクリアランス < 70 mL/min)は、フルダラビンの25%減量を行った(クレアチニンクリアランスが ≤ 30 mL/minの場合は試験中止)。

疾患の状態は定期的な血球数測定、臨床検査、コンピュータ断層撮影(CT)により、治療期間および治験登録後33か月目まで評価した。その後の評価は、5年目までは6か月毎に、8年目までは1年毎に、臨床検査と血球数測定を行った。効果判定は、放射線診断による best response および増悪の評価を追加した National Cancer Institute Working Group 1996 基準を用いて行った。効果の判定は、効果が認められた後 ≥ 8 週目にCTスキャンで確定し、CRについては骨髓生検で確認することを必要とした。全てのCTスキャンおよび有効性データは、第三者による評価を行った。分子生物学的寛解は、CR確認時および6か月後(CRが維持されている場合)に、末梢血および骨髓を用いて評価した。クローナルなIgVH遺伝子再構成が、標準的手法によるPCR法(感度(閾値) 1×10^{-4})より確認できなかった場合に、分子学的寛解症例とした。有害事象(AEs)については、全試験期間を通じて臨床的事象および臨床検査値を評価し、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(第2版)を用いて重篤度を判定した。QOLは、Functional Assessment of Cancer Therapy-General(FACT-G) questionnaire(第4.0版)を用いて、治療前、第3サイクルおよび第6サイクル後、1年目の時点で評価した。

予定症例数は、推定登録期間を55月、対照群のPFS中央値を20か月として550例とした。なお、症例数は、 $\alpha=5\%$ (推定イベント数の2/3が発現後に1回の間解析を実施するとして調整)、検出力80%において、29%のリスク軽減(ハザード比[HR]=0.714)に相当し、R-FC群のPFS中央値(28か月)が40%改善することを示すための284イベントに必要な症例数とした。

2003年7月から2007年8月の間、552症例が試験に登録されランダム化された(n=276/群)。ランダム化された6例(FC群4例、R-FC群2例)は治療を受けなかった。治療前の被験者の背景には、2群間で偏りはなかった。

規定の 6 サイクルの治療を完了した症例は、FC 群 (61.4%) と比較し、R-FC 群 (67.5%) で多かった。全体として途中で治療を中止したほとんどの症例は有害事象が原因であったが、FC 群では、効果が認められなかったことにより治療を中止した症例が多かった (FC 群 5% vs R-FC 群 1%)。90%を超える症例では第 1 サイクルのフルダラビン (25mg/m²/日) とシクロホスファミド (250mg/m²/日) の投与量が規定の 90%以上であったが、治療の進行に伴いこの割合は減少し、第 4 サイクルではフルダラビンは 67%でシクロホスファミドが 73%、第 6 サイクルではフルダラビンは 59%でシクロホスファミドが 64%であった。FC の投与量に 2 群間で大きな差はなかった。リツキシマブを投与したほとんどの症例において、各サイクルの投与量が規定量の 90%を超えており、第 1 サイクルでは、96%の患者が規定量の 90%を超えていた。追跡期間中央値は 25 か月であり、FC 群の症例 (n=69、25%) では、R-FC 群の症例 (n=47、17%) と比較し、CLL に対する新たな治療への移行例が多かった。これらの症例について、1 回目の CLL に対する新たな治療でリツキシマブを投与した症例の割合は、FC 群で 49%、R-FC 群で 30%であった。

ほとんど全ての症例で有害事象が発現したが、両群ともにその 70%は grade 1 または grade 2 であった。また、有害事象による治療中止例の割合は 2 群間で同様であった。全体として、全ての grade、grade 3、grade 4、重大な有害事象および致死的な有害事象の発現は、FC 群と比較し R-FC 群で高かった。二次腫瘍 (R-FC 群 7% vs FC 群 5%) および B 型肝炎 (一次感染および再活性化) を発現した症例は、FC 群に比較して R-FC 群で多かった (R-FC 群 3% vs FC 群 <1%)。両群における致死的な有害事象は感染症によるものであった。しかし、R-FC 群で grade 3 または grade 4 の好中球減少症の発現が高かったが、全体の感染症発現 (FC 群 51% vs R-FC 群 49%) および grade 3 または grade 4 の感染症 (FC 群 19% vs R-FC 群 18%) の発現は 2 群間で差がなかった。これは、R-FC 群において、コロニー刺激因子の使用が多く (R-FC 群 58% vs FC 群 49%)、細菌およびウイルスに対する予防的処置が義務づけられたことによると考えられる。有害事象の発現率および重篤度は、両群とも腎機能が低下している高齢者で高くなる傾向があった。過去の単一アーム試験の報告とは異なって、治療前のリンパ球数が多い症例または臨床病期が進んだ症例において、R-FC 群における明らかな有害事象 (特に、infusion-related events または腫瘍崩壊症候群) の増加は認められなかった。リツキシマブによる infusion-related reactions の発現率と重篤度は、非ホジキンリンパ腫 (NHL) で報告されたものと同様であった。総合的に、R-FC 療法の忍容性が認められた。

QOL スコアは、スクリーニング時において高く (スコア中央値 FC 群 79.5/112、R-FC 群 80.0/112)、その後も試験期間を通じて本質的な変化はなかった。2 群間の差は、各評価時において軽微であり、明らかな傾向は認められなかった。

主要評価項目は PFS であり、FC 群と比較して R-FC 群で有意に改善、HR は 0.65 (増悪または死亡のリスクが 35%低下) であり、PFS 中央値は 20.6 か月から 30.6 か月へと、10 月延長した ($P<0.001$)。ほとんどの副次的評価項目 (DR、新たな CLL 治療開始までの期間、CR および ORR) でも有意な改善が認められた。これらの結

果は、独立した評価委員会（IRC）においても確認され、統計学のおよび臨床的に R-FC 群の有用性を示していた。追跡期間中央値 25 か月時点での生存期間は、2 群間で有意な差はないが、この時点での死亡例発現率は 10%未満である。

微小残存病変(minimal residual disease: MRD)の評価は CR が得られた症例を対象に行い、末梢血 MRD は、FC 群で 39 例中 32 例、R-FC 群で 67 例中 37 例評価された。R-FC 群（16/37 例、43%）は、FC 療群（10/32 例、31%）と比較し、より多くの MRD 陰性化が確認された。骨髄中の MRD は、12 例のみで評価が行われ（FC 群 4 例、R-FC 群 8 例）、2 群間で差はなかった。

R-FC 療法の PFS（および ORR）に関わる有用性は、主要なサブグループにおいて示された。Binet B および Binet C の症例において R-FC 療法は有用であり、リンパ球数高値症例、腎機能低下症例、また、del(11q)、IgVH 無変異または ZAP-70 陽性の予後不良症例においても同様であった。PFS に対する単変量および多変量 Cox regression 解析では、R-FC 療法が FC 療法と比較して有用であることが改めて確認された。年齢、性別、臨床病期、PFS に対する予後指標に関する尤度比検定においては、有意な相関は確認されなかった。

3) 米国 M.D. Anderson Cancer Center における未治療慢性リンパ性白血病患者に対するフルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ（FCR）併用療法の検討

米国 M. D. Anderson Cancer Center から、未治療の慢性リンパ性白血病患者（CLL）を対象とした、フルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ（FCR）の併用療法に関する単一アーム試験の結果が報告されている。(文献番号 14) 本試験では、2 つの pivotal study で使用された FCR 療法の用法・用量で検討が行われている。

フルダラビンとシクロホスファミド（FC）の併用療法は、CLL に対する治療に有用であり、リンパ腫細胞系統において *in vitro* でリツキシマブと併用することで相乗効果が認められていることから、未治療 CLL 患者の完全寛解（CR）率を 50%以上改善することを目的として、フルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブの併用療法（FCR）を開発した。

本試験は、初回治療の進行期 CLL 患者 224 例（1999 年 7 月から 2001 年 4 月）を対象として FCR 療法の単一アームで実施し、残存病変を測定するためフローサイトメトリーを使用した。また、本試験の有効性および安全性は、過去に行われた FC 療法による治療成績と比較した。

主な患者背景は、年齢中央値が 58 歳、Rai ステージ III または IV の症例が 75 例（33%）であった。CR 率は 70%（95%CI 63%-76%）、結節性病変の部分寛解（nodular partial remission、nPR）が 10%、部分寛解（PR）率が 15%であり、全奏効率は 95%（95%CI 92%-98%）であった。フローサイトメトリーによる評価を行った 3 分の 2 の症例で、骨髄中の CD5 および CD19 陽性細胞数が、治療後 1%未満となった。4 年時点の無増悪期間（time to progression, TTP）について解析し、69%の症

例で効果を維持していた。

Grade 3 と 4 の好中球減少症が、治療サイクルの 52% で発現し、重篤および軽微な感染症は、それぞれ治療サイクルの 2.6% と 10% に認められた。全体の 3 分の 1 の症例で感染症が 1 回以上確認され、10% の症例に原因不明の発熱を認めた。

その後も本試験は継続され、初回治療の進行期 CLL 患者 300 例が登録され、追跡期間中央値が 6 年の時点において最終解析が行われた。(文献番号 15)

全奏効率は 95%、CR 率が 72%、nPR が 10%、血球減少による PR が 7% であり、残存病変による PR は 6% であった。治療開始 3 か月以内に 2 例 (<1%) が死亡した。6 年時点の全生存率および奏効維持生存期間 (failure-free survival, FFS) は、それぞれ 77% および 51% であり、奏効症例 (n=285) の無増悪期間 (TTP) 中央値は 80 か月であった。治療前の患者背景について独立した治療効果不良因子として認められたものは、年齢 70 歳以上、 $\beta 2$ マイクログロブリン正常値 2 倍以上、白血球数 $150 \times 10^9/L$ 以上、17 番染色体異常、LDH が正常値 2 倍以上であった。治療前の患者背景について、完全寛解期間の短縮に関わる独立した因子は認められなかった。遅発性の感染症を発現するリスクは、奏効 1 年目が 10%、奏効 2 年目が 4% であり、3 年目以降は 1.5%/年であった。フルダラビンを基本とした治療を受けた患者に対する多変量解析において、FCR 療法は生存期間を決定する最も重要な因子として見いだされた。

4) 米国 M.D. Anderson Cancer Center における再発または治療抵抗性慢性リンパ性白血病患者に対するフルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブ (FCR) 併用療法の検討

米国 M.D. Anderson Cancer Center で実施された、再発または治療抵抗性の慢性リンパ性白血病 (CLL) を対象とした、フルダラビン、シクロホスファミドとリツキシマブ (FCR) の併用療法に関する単一アーム試験の結果が報告されている。(文献番号 16) 本試験では、2 つの pivotal study で使用された FCR 療法の用法・用量で検討が行われている。

FCR 療法については、既治療患者において有効性、安全性および忍容性が確認されており、本試験では、既治療患者の完全寛解 (CR) 率を改善させ、骨髄中の効果の質について評価する。177 例 (1999 年 11 月から 2001 年 12 月) の既治療 CLL 患者を対象に、リツキシマブ 375 mg/m^2 を第 1 サイクルでは 1 日目 (day 1) に、第 2 サイクルから第 6 サイクルまでは各サイクルの 1 日目に 500 mg/m^2 を投与し、フルダラビン (25 mg/m^2) およびシクロホスファミド (250 mg/m^2) を第 1 サイクルの 2 日目から 4 日目に投与し、第 2 サイクルから第 6 サイクルでは各サイクルの 1 日目から 3 日目まで投与した。各サイクルは 28 日毎に繰り返した。

CR は 177 例中 25% に確認され、結節性部分寛解 (nodular partial remission, nPR) および部分寛解 (PR) は 16% と 32% であり、全奏効率は 73% であった。CR を認めた 37 例中において微小残存病変の解析を行い、12 例 (32%) において、骨髄中の分

子学的寛解が確認された。

骨髄抑制が最も代表的な有害事象であった。

その後も本試験は継続され、最終報告として、288 例の結果（1999 年 12 月から 2008 年 4 月）、並びに FCR 療法が最も効果的な患者集団を特定することを目的として、2 回以上の再発症例、先行治療でのフルダラビンおよびアルキル化剤の併用療法の使用例、先行治療でのリツキシマブの使用例における FCR 療法の効果について探索的な検討を行った結果が発表された。（文献番号 17）

284 例に対して FCR 療法が行われ、1996 年版 National Cancer Institute - Working Group (NCI-WG) の基準に従い効果および増悪を判定し、生存期間を追跡した。全奏効率は 74% であり、CR 率は 30% であった。推定全生存期間中央値は 47 か月であり、全症例の無増悪生存期間は 21 か月であった。サブグループ解析において、先行治療が 3 種類以下の症例、先行治療でのリツキシマブ使用の有無に関わらずフルダラビン感受性の症例、第 17 番染色体異常がない症例が、FCR 療法に最も適していることが示された。

- 5) 未治療慢性リンパ性白血病に対するフルダラビンとリツキシマブの併用療法について：米国 Cancer and Leukemia Group B (CALGB) の CLAGB9712 試験の結果。

未治療 CLL 患者に対し、フルダラビンとの併用によるリツキシマブの有効性、安全性および最適な投与スケジュールについて検討するため、ランダム化第 2 相試験を実施した。（文献番号 18）

104 例の患者について、1 か月毎のフルダラビン投与に合わせてリツキシマブを投与するサイクルを 6 サイクル繰り返し、第 6 サイクル終了の 2 か月後にリツキシマブを週 1 回 4 週間投与する同時投与方法（concurrent regimen、n=51 例）と 1 か月毎のフルダラビン投与を 6 サイクル繰り返した後、第 6 サイクル終了の 2 か月後にリツキシマブを週 1 回 4 週間投与する連続投与方法（sequential regime、n=53 例）の 2 つの群にランダム化した。

寛解導入療法期間中、同時投与群では、連続投与群と比較し、より多くの grade 3 および grade 4 の好中球減少症（74% vs. 41%）および infusion-related toxicity（20% vs. 0%）を認めた。リツキシマブによる地固め療法については、両群とも忍容性が認められた。その他の毒性については、2 群間で同様であった。同時投与群の全奏効率は 90%（完全奏効[CR]率 47%、部分奏効率[PR]43%、95%信頼区間[CI]0.82-0.98）であり、連続投与群では、77%（CR 率 28%、PR 49%、95%CI 0.66-0.99）であった。追跡期間中央値 23 か月時点において、奏効期間中央値および生存期間は、いずれの群でも中央値に達していなかった。

上記のとおり、CALGB9712 試験において、慢性リンパ球性白血病（CLL）に対するフルダラビンとリツキシマブの併用療法で有望な初期試験結果が得られたことから、標準的フルダラビン治療の有効性との比較が後方視的に行われた。（文献番号 19）

Cancer and Leukemia Group B および米国 Intergroup により実施された 2 つの多施設共同臨床試験である CALGB9712 試験 (フルダラビン+リツキシマブ、n=104) と CALGB9011 (フルダラビン、n=178) に登録された症例で、患者背景が類似している症例について後方視的に比較を行った。治療前の患者背景による多変量解析において、フルダラビン単独療法と比較し、フルダラビンとリツキシマブの併用療法が有意に PFS ($P < 0.0001$) と OS ($P < 0.0006$) を延長した。2 年 PFS 率は、フルダラビンとリツキシマブの併用療法が 0.67 で、フルダラビン単独療法が 0.45 であり、2 年全生存率はそれぞれ 0.93 と 0.81 であった。感染症の発現は、2 つの治療法で同様であった。なお、本報告は後方視的解析結果であり、支持療法や患者の遺伝子学的背景の相違が解釈に影響する可能性があり、本解析結果を確認するためには前視的なランダム化比較試験が必要である。

また CALGB 9712 試験では、未治療 CLL 患者に対してフルダラビンとリツキシマブによる治療を実施する際の、治療効果を予測する新たな予後因子について検討されている。(文献番号 20)

CALGB 9712 試験で治療を行った 88 症例について、予後因子に関する詳細な評価を行った。*Ig V_H* 変異によりリスク分類を行ったが、完全寛解率と *Ig V_H* に変異がない場合、または間期細胞遺伝学的に高リスクである場合との間に関連は認められなかった。しかし、無増悪生存期間中央値 ($P=0.048$) および全生存期間中央値 ($P=0.01$) は、*Ig V_H* 変異がある症例と比較し、*Ig V_H* に変異がない症例において短かった。Döner の階層的分類法を使用したところ、高リスク群分類 [del(11)(q22.3)または del(17(q13.1))] から低リスク群分類への移動するに伴い、PFS および OS が有意な延長が認められた。本検討から、免疫化学療法による治療を行う場合、*Ig V_H* の変異がない ($\geq 98\%$) 症例、または del(17p)や del(11q)を含む間期細胞遺伝学的に高リスクの症例においては、PFS および OS が短いことが示された。

さらに CALGB9712 試験では長期追跡が行われ、PFS と OS、および治療に関連する骨髄腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasm, t-MN) 発生リスクについて報告された。(文献番号 21)

本試験に登録された 104 例の追跡期間中央値は、117 か月 (範囲 66 - 131 か月) であった。OS 中央値は 85 か月であり、5 年時点で 71% の症例が生存していた。PFS 中央値は 42 か月であり、増悪が認められていない症例の割合は、5 年時点で 27% であった。約 10 年の追跡時点で奏効状態を維持している症例は 13% と推測された。多変量解析において、免疫グロブリン重鎖可変領域の変異は PFS および OS に有意に影響することが示されたが、細胞遺伝学的異常は OS のみに有意に影響することが示された。再発前に、t-MN を発現した症例はなかった。

OS は登録から死亡日までの期間とし、最終観察時点の生存確認は打ち切りとした。PFS は登録から疾患の増悪または死亡の日までとし、最終観察時に生存が確認でき増悪を認めない症例は打ち切りとした。増悪を確認する前に他の治療に移行し本試験を中止した 2 例については、他治療移行時点で打ち切りとした。

PFS と OS の推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行い、分子マーカーの状態による

生存曲線の差の比較は log-rank 検定を用いた。分子マーカーと効果の関連に関する追加的解析として、治療効果における IgVH 変異および予後不良因子の細胞遺伝学的マーカーである del(17p13.1)/del(11q22.3)について、年齢、性別、Rai ステージ (high/intermediate)、WBC 数、乳酸脱水素酵素 (LDH) および脾腫で調整し、その影響について比例ハザードモデルを用いて評価した。ハザード比および 95%CI は定法により算出した。P<0.05 の場合に統計学的有意とした。全ての解析は、CALGB の統計専門家が行った。

6) 慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブ投与量の段階的増量に関わる臨床試験(文献番号 22)

慢性リンパ性白血病 (CLL) は、ろ胞性リンパ腫と比較し奏効率が劣る。これに関しては、CLL 患者の B 細胞表面の CD20 発現頻度が低いことや、リツキシマブの投与後の血中リツキシマブ濃度が低く維持されることが確認されており、血中に腫瘍細胞が多く存在する CLL 患者に対しては、375 mg/m² では十分な効果が得られないと考えられるため本試験が実施された。

CLL 患者 (n=40) またはその他の B 細胞性白血病患者 (n=10) の合計 50 例が本試験に登録された。全ての症例について、治療開始前の評価として、罹患歴を含む主治医診断、血球数と分画、血小板数、肝臓および腎臓機能の検査、骨髓穿刺および生検並びに免疫学的表現型の検査を行った。選択基準は、(1)診断結果の確認、(2)肝・腎機能の状態 (クレアチニン < 2.0 mg/100mL、ビリルビン < 2.0 mg/100mL) および(3)全身状態 (performance status、Zubrod scale) ≤ 3 とした。Rai ステージ分類については、IIIおよびIVの症例を適格としたが、ステージ 0 から II までの症例は、白血病の症状である 6 か月間における体重減少が ≥ 10%、感染症が確認されない状態での 38°C 以上の発熱、極度の倦怠感、重度または進行性の肝脾腫、または重度または進行性のリンパ節腫大を認める活動性疾患を示す場合は適格とした。

全ての症例に対して、初回リツキシマブ 375 mg/m² を 6 時間から 12 時間かけて静注した。ジフェンヒドรามミンおよびアセトアミノフェンを前投与し、リツキシマブの投与は 50 mg/h で開始し、最大 400 mg/h まで投与速度を上げた。発熱や悪寒などの症状を認めた場合、投与を一時中止して支持療法を行った。中止後の再投与は、低速から開始して速度上昇を行った。

2 回目から 4 回目の投与量として、高用量のリツキシマブを一定量で投与した。投与量は 500、650、825、1,000、1,500 および 2,250 mg/m² とした。上記の前投与および投与速度を用いて、週 1 回 4 回投与を行った。臨床第 I 相試験の逐次漸増試験法 (3+3 法) を用いて、最低投与量を投与した 3 例において grade 3 または 4 の毒性が発現しなかった場合、次の投与量で投与を行い、3 例中 1 例に grade 3 または 4 の毒性が発現した場合、同じ投与量を追加の 3 例に投与し、3 例中 2 例において grade 3 または 4 の毒性が発現した場合、最大耐量とした。

効果判定基準は、National Cancer Institute Working Group の基準を用いた。完全奏効は、全ての触知可能な病変が消失し、好中球数を含む血球数が 1.5×10⁹/L を

超え、血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超え、ヘモグロビンが $11g/dL$ を超えて正常化し、骨髄穿刺におけるリンパ球の割合が 30%未満であり、骨髄生検で浸潤が認められない状態とした。結節性部分奏効 (nodular PR) は、骨髄においてリンパ結節が認められるが、それ以外の規定は完全奏効と同一である場合とした。部分奏効は、触知可能病変の 50%以上の縮小を認め、以下の 1つ以上の兆候を認めた場合とした。それらは、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上以上または治療前から 50%以上改善、血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超えるまたは治療前から 50%以上改善、ヘモグロビンが $11g/dL$ を超えるまたは輸血をしない場合において治療前から 50%以上改善を認めた場合である。また、部分奏効の判定において、骨髄の評価は不要とした。CLL 以外の B 細胞性白血病患者の効果判定は、CLL と同様の基準を用いた。

統計解析において、患者特性と治療効果の関連の解析に χ^2 検定を用いた。定量値のカットオフポイント、異常値と定義されるものまたは一般的に用いられるものとした。生存および無増悪生存期間の分布は、Kaplan and Meier 法により推定した。生存期間は、リツキシマブによる治療開始日からあらゆる原因の死亡までとした。無増悪生存期間は、リツキシマブによる治療日から再発確認日までとした。

CLL と診断された症例は 40 例、マントル細胞リンパ腫が 4 例、辺縁帯リンパ腫が 4 例、および多型白血病が 2 例であった。CLL 症例は全て既治療例であった。辺縁帯リンパ腫の 2 例は未治療例であった。CLL 症例の 53%がフルダラビン治療抵抗性であり、43%がアルキル化剤治療抵抗性であり、33%がいずれの薬剤に対しても治療抵抗性であった。年齢中央値は 66 歳 (範囲 44 - 87 歳) であった。多くの症例 (80%) が進行期であった。WBC の最高値は $334 \times 10^9/L$ であった。

48 例 (94%) において初回リツキシマブ投与時に副作用が確認された。ほとんどの事象は、grade 1 または grade 2 の発熱および悪寒であった。軽度の呼吸困難および無症候性の血圧低下、悪心が一部の症例で確認された。重篤な (grade 3 から 4) 事象が、6 例に確認された (12%)。6 例全例において、発熱、悪寒、呼吸困難、低酸素血症を発現し、5 例においては、重篤な血圧低下を発現し、1 例においては重篤な血圧上昇を発現した。6 例中 3 例は、WBC 値が非常に高く、全例ともマントル細胞リンパ腫であった。WBC 値が最も高かった症例 ($334 \times 10^9/L$) は CLL であり、初回投与では軽度な事象のみであった。CLL 以外の症例および WBC 値が中央値より低い症例においても、重篤な事象が発現した。CLL 以外の 10 例中 5 例 (50%) において重篤な事象が発現したが、CLL の 40 例では 1 例 (2%) のみであった。重篤な事象を発現した 6 例においてはリツキシマブ投与を一時的に中止し、輸液、ステロイド剤、アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンの投与による対症療法が行われた。

対症療法は、1 例を除き数日間継続するものはなかったが、1 例は集中治療室へ 24 時間収容された。その患者は、マントル細胞リンパ腫の 68 歳女性であり、先行治療の回数は 6 レジメンであった。当該症例は赤血球および血小板依存型であり、全身状態 (PS) は 3 であった。WBC 数が $200 \times 10^9/L$ で治療を開始し、治療中の血圧が 71/34 に低下、大気下酸素飽和度が 88%に低下したため、治療を中止し ICU に収容された。

胸部 X 線検査で、心臓または肺の浮腫は確認されなかった。対症療法を実施した後に症状は消失し、次の日に ICU から退室した。本症例のみに腫瘍崩壊が認められたが、程度は軽度であった。3 日目に WBC 数は $41 \times 10^9/L$ になり、クレアチニン値は 0.9 mg/dL から 1.5 mg/dL に上昇し、リン酸はピーク値 (5.9 mg/dL) を示した。WBC 数は、5 日目に $19.8 \times 10^9/L$ に減少したが、リツキシマブの 2 回目投与日である 8 日目には $91 \times 10^9/L$ に上昇した。約 5 時間投与を行い、血圧は $86/46$ に低下し、その時の腋窩体温は 38.9°C であった。本症例は、再度 ICU に収容され (24 時間未満)、次回以降のリツキシマブ投与を中止した。

リツキシマブの再投与を、他の 5 例中 4 例に試みた。CLL の 1 例については治療継続を拒否した。1 例目は、芽球性マンテル細胞リンパ腫の 77 歳男性であり、先行治療の 3 レジメンで効果が認められず、全身状態 (PS) は 3 であった。本症例は、長期間のプレドニゾン治療を受けていた。WBC 数が $229 \times 10^9/L$ で治療を開始し、投与が 3/4 終了した時点で重篤な事象が発現したため対症療法を行った。4 日後、真菌による進行性の肺炎を発現して入院した。本症例は、 $2,250 \text{ mg/m}^2$ で 2 回目と 3 回目の投与を受けたが、副作用は僅かであった。リツキシマブとは関連のない発熱を認め、血中に 50 個のサイトメガロウイルス陽性細胞を確認した。本症例は、4 回目の投与前に肺炎で死亡した。3 例目は、マンテル細胞リンパ腫であり、 $2,250 \text{ mg/m}^2$ で投与を行い忍容性が確認された。4 例目は、マンテル細胞リンパ腫であり、WBC 数が $35 \times 10^9/L$ で治療を開始し、増量を行わず 375 mg/m^2 の週 1 回 4 週間投与を実施し、問題は発生しなかった。PLL の症例は、2 回目の投与を 375 mg/m^2 で行い問題を認めず、 $1,500 \text{ mg/m}^2$ で投与を行い、忍容性を確認した。

2 回目以降の投与について、 500 mg/m^2 から $1,500 \text{ mg/m}^2$ の投与では、35 例中 3 例のみに grade 1 の事象を認め、その内容は、無症候性の血圧低下、悪心、倦怠感であった。 $2,250 \text{ mg/m}^2$ の 12 例中 8 例 (67%) で有意な副作用の発現が認められ、その内容は、grade 1 - 2 の発熱、悪寒、悪心および倦怠感であった。増量投与は $2,250 \text{ mg/m}^2$ で終了したが、この投与量で grade 3 および 4 の事象は確認されなかった。発熱と悪寒は、主に $2,250 \text{ mg/m}^2$ の初回投与で発現したが、倦怠感および悪心は 3 回目および 4 回目投与時に発現した。リツキシマブ $2,250 \text{ mg/m}^2$ 投与時のリンパ球絶対数中央値は、 $19 \times 10^9/L$ ($0.7\text{-}74 \times 10^9/L$) であった。リンパ球絶対数は、grade 1 または 2 の事象の発現に関連はなかった。 $2,250 \text{ mg/m}^2$ の 2 回目投与時に、grade 1 または 2 の事象が 4 例に発現したが、リンパ球絶対数中央値は $2.2 \times 10^9/L$ ($0.9\text{-}26 \times 10^9/L$) であった。

各投与量のグループをひとまとめにした場合の全奏効率は 40% であった。CLL 症例の奏効率は 36% であり、全ての奏効例が部分奏効であった。PLL の 1 例に完全奏効を認め、結節性部分奏功 (nodular PR) を辺縁帯リンパ腫の 1 例に認めた。投与量別の奏効率について、低用量 ($500\text{-}825 \text{ mg/m}^2$)、中用量 ($1,000\text{-}1,500 \text{ mg/m}^2$)、高用量 ($2,250 \text{ mg/m}^2$) で比較したところ、それぞれの奏効率は 23%、44%、80% であり、有意な用量依存性を認めた ($P=0.007$)。CLL 症例における解析では、それぞれの奏効率は 22%、43%、75% であった ($P=0.03$)。CLL 症例の骨髄に対するリツ

キシマブの効果は、高用量以外ではほとんど認めなかった。治療に奏効した症例において、骨髄中のリンパ球割合中央値は、治療前が 67% (範囲 27 - 93%) であり、治療後は 49% (範囲 25 - 97%) であった。2,250 mg/m² より低用量で投与した症例の骨髄中のリンパ球割合中央値は、治療前が 73% であり、治療後が 64% であった。2,250 mg/m² を投与した奏効例においては、治療前が 65% であり、治療後が 34% であった。

CLL 以外の症例におけるリツキシマブの効果については、マントル細胞リンパ腫の 2 例については効果が認められず、4 週間投与も完了できなかった。そのうちの 1 例目は肺炎で死亡し、2 例目は 2 回投与後重篤な毒性を発現した。3 例目のマントル細胞リンパ腫では、末梢血では完全奏効を認めたがリンパ節腫大が確認された。リンパ節生検の結果、転移性の扁平上皮癌であることが確認されたため評価不能とした。4 回投与を終了した評価可能例 7 例のうち 6 例で効果を認めた (奏効率 86%)。2 例については、重篤な毒性により増量投与を行わず、初回投与およびその後の 4 回投与が全て 375 mg/m² で行われた。この 2 例はともに効果は認められたが、増量投与を行わなかったことから、全奏効率の評価には含めなかった。

リツキシマブの効果を複数の因子について分析した。因子としては、年齢、 $\beta 2$ マイクロglobulin、脾腫、肝腫大、WBC 値、リンパ節の大きさ、リンパ節の数、Rai ステージ、フルダラビン投与歴を用いた。リンパ節の大きさと治療効果の間に関連はなかったが、リンパ節のかさばり病変を有する症例が少なく、3 例のみが 5cm を超えるリンパ節を有していた。Rai ステージ I または II の症例では、Rai ステージ III または IV の症例と比較し、奏効率が改善する傾向が認められた (60% vs 35%, $P=0.06$)。フルダラビン感受性は、リツキシマブの効果と有意に関連する唯一の因子であった。フルダラビン感受性の 16 例中 9 例においてリツキシマブの効果を認め、フルダラビン治療抵抗性の 20 例では 4 例のみに効果が認められた (56% vs 20%, $P=0.02$)。フルダラビン感受性症例 (16 例中 9 例、56%) とフルダラビン治療抵抗性症例 (20 例中 13 例、65%) の分布は、各投与量で同様であった ($P=0.59$)。

先行治療が多く行われた患者集団ではあったが、骨髄抑制の発現は稀であった。好中球減少症は $10^9/L$ 未満と定義したが、27% の症例で認められ、重篤な好中球減少症 ($0.5 \times 10^9/L$) は 11% で認められた。10% の症例において、治療中の血小板数が 50% を超えて減少した。原因不明の敗血症または発熱が 10% に発現した。77 歳の女性が *E. coli* による尿敗血症を発現し、3 例が細菌感染陰性の発熱性好中球減少症を発現し、1 例がリツキシマブ 3 回投与後 5 日目に細菌感染陰性の発熱を発現した。肺炎を有する症例のみが、治療開始時に感染症を認められていた。

軽微な感染症は、10% の症例に認められ、気管支炎、胃腸炎、尿路感染症およびカテーテル部位の局所感染症であった。1 例が帯状疱疹を発現した。

奏効例の無増悪生存期間中央値は 8 か月であり、最長は 15 か月であった。生存期間は中央値に達していない。1 年生存率は 80% であった。治療中 1 例が肺炎で死亡したが、この症例は、治療開始時には治療抵抗性のマントル細胞リンパ腫であり、死亡は原疾患の増悪に関連していた。

7) 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫に対するリツキシマブの週 3 回投与スケジュールの検討(文献番号 23)

リツキシマブは、慢性リンパ性白血病 (CLL) /小リンパ球性リンパ腫 (SLL) に対する活性が低く、有意な *infusion-related toxicity* の発現に関連することが報告されている。リツキシマブ投与方法を変更することで毒性を軽減し、薬物動態を適正化することを検討した。

Walter Reed Army Medical Center および Johns Hopkins Oncology Center で本検討等を実施した。改訂 National Cancer Institute (NCI) 基準に則り、組織学的に CLL もしくは International Working Group 分類で小リンパ球性リンパ腫(SLL)と診断された患者を対象とした。1 つ以上の先行治療で効果が認められなかった症例を対象とし、先行治療数は制限しなかった。未治療例は、直接抗グロブリン試験が陽性、自己免疫性貧血、自己免疫性血小板減少症、または合併症により適切な化学療法を選択できない症例については登録を可能とした。選択基準としては、Eastern Cooperative Oncology Group の performance status が ≤ 3 であり、生存可能期間が 12 か月以上あること、CLL に対する先行治療の有害事象が回復していること、経口または静注の抗生物質治療を必要としない活動性の感染症がないこととした。臨床検査値としては、CD20 陽性の腫瘍性リンパ球を認め、血清クレアチニン値が ≤ 3 mg/dL とした。妊婦およびリツキシマブによるアレルギー反応を認めた症例は除外した。対象症例としては、アルキル化剤またはフルダラビン抵抗性で、当該薬剤で奏効（部分奏効、完全奏効）が得られないまたは最終治療終了後 6 か月以内に再発を認めた症例とした。治療効果は、改訂 NCI 基準により判定した。

全ての症例について、試験登録 30 日以内に、治療前のスクリーニングとして、病歴確認、通常診断、臨床検査、X 線診断を行った。これには、血球数と分画の確認、電解質、BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、カルシウム、リン酸、乳酸脱水素酵素、尿酸、総ビリルビン、ALT、AST、免疫グロブリン、直接抗グロブリン試験、胸部 X 線診断、骨髄穿刺および生検、および胸部、腹部および骨盤部のコンピュータ断層撮影が含まれる。

アロプリノール 300 mg 経口投与を治療開始 14 日前に開始した。リツキシマブ投与前に、ジフェンヒドラミン (50 mg 静注) およびアセトアミノフェン (650 mg 経口) を投与した。初回投与は、リツキシマブ 100 mg (体重/体表面積に関係なく) を 4 時間以上 (25 mg/h 一定) かけて投与した。悪寒を認めた場合、リツキシマブの投与を一時的に中止し、必要に応じてメペリジン 25 mg (静注) およびプロメタジン 12.5 mg (静注) を投与した。一過性の気管支痙攣を認めた場合、リツキシマブの投与を一時的に中止し、ヒドロコルチゾン 100 mg (静注) およびアルブタノール (または他の β_2 作動薬) 吸入を行った。他の *infusion-related side effects* (呼吸困難、低酸素血症および低血圧症) が発現した場合、リツキシマブの投与を一時的に中止し、適切な支持療法を行った。これらの事象が grade 1 以下に改善した後、中止前の 1/2 の投与速度でリツキシマブ投与を再開した。Cohort I および Cohort II において、2 回目から 12 回目のリツキシマブ投与は、週 3 回を 4 週間繰り返した。それぞれの

cohort における規定投与量を全量投与した (cohort I は 250 mg/m²、cohort II は 375 mg/m²)。リツキシマブの投与は、50 mg/h より開始し、30 分後に 100 mg/h に速度を上昇し、最大 400 mg/h で投与した。Cohort III の全症例においては、投与 1 回目と 2 回目は上述の方法で投与したが、3 回目以降の投与は、50 mg/h で 15 分間投与し、残りの量を 45 分で投与した。

本試験の用量制限毒性は、grade 3 以上の非血液毒（蕁麻疹を認めない一過性の気管支痙攣で支持療法により軽快する場合を除く）と定義した。Cohort III における重大な毒性は許容できないと考えられたため、一過性の気管支痙攣も用量制限毒性に含めた。Grade 2 の毒性であっても、不可逆性の腎臓、肺（慢性）、中枢、心臓および局所の毒性は、用量制限毒性に含めた。血液毒性は、改訂 NCI 基準に従って grade を判定し、非血液毒性は、NCI Common Toxicity Criteria により判定した。

効果を判定するため、治療終了時に詳細な臨床的評価（リンパ節の診断、肝臓および脾臓の計測、血球数と分画の検査）を行った。その後、2 か月間の観察を行い、追加の詳細な臨床的評価（上述と同様）を行い、骨髄生検および穿刺、胸部、腹部および骨盤部の CT 評価を行った。判定基準は、改訂 NCI-sponsored Working Group Guidelines を使用した。NCI-sponsored Working Group Guidelines では、効果が 2 か月間継続することが要求されている。しかし、CLL に対する NCI working group guidelines では CT スキャンによる評価が要求されていないため、本試験の所見は奏効とした。リンパ節の 2 方向積和（CT スキャンおよび触知で測定）を評価した。治療終了 2 か月後の評価において、NCI guidelines に規定された基準以外に、治療前と比較し 50% を超える縮小が認められた症例は、部分奏効とした。CT スキャンによる 2 方向積和で、縮小が 50% 未満の場合は不変とした。奏効期間は、奏効を確認した日から、奏効中の最後の観察（打ち切り）、改訂 NCI 基準による増悪（イベント）、症状を有する CLL/SLL に対する治療が必要となった時（イベント）、あらゆる原因の死亡日（イベント）とした。無増悪生存期間は、治療開始から最後の観察日まで（打ち切り）、改訂 NCI 基準による増悪（イベント）、症状を有する CLL/SLL に対する治療が必要となった時（イベント）、あらゆる原因の死亡日（イベント）とした。生存期間は、治療開始から最後の観察日まで（打ち切り）、または死亡日までとした。

1999 年 1 月から 1999 年 8 月の間に 33 例の症例を登録した。年齢中央値は 66 歳（範囲 50 - 80 歳）で、26 例は Working Formulation Criteria による慢性リンパ性白血病であり、7 例は小リンパ球性リンパ腫であった。先行治療数の中央値は 2 レジメン（範囲 0 - 6）であり、17 例（52%）はフルダラビン治療抵抗例であった。改訂 Rai ステージにおいて、24 例（73%）は高リスクに該当し、改訂 NCI 基準による治療開始基準を満たしていた。

試験に登録された全 33 例について、主に、初期 2 回のリツキシマブ投与時の infusion-related toxicity の評価が可能であった。20 例において、初回投与時に 1 つ以上の infusion-related side effect を認めた。20 例中 13 例は、一過性の低酸素血症、低血圧または呼吸困難であり、投与中止および支持療法が必要であった。2 例（7%）に grade 3 (n=1) または grade 4 (n=1) の事象が発現した。Grade 4 の事象を発現

した症例が、唯一試験を中止した症例である。この症例は、年齢 73 歳、アルキル化剤およびフルダラビン治療抵抗性の CLL 症例であり、全身状態 (PS) は 3、血小板減少症が認められており、治療開始前に深部静脈血栓に対して低分子量ヘパリンを使用していた。初回投与時に、重大な低酸素血症、呼吸困難および頻脈を発現し治療を中止した。治療中止後に症状は改善したが、day 3 に喀血と進行性の呼吸困難を発現した。この肺症状 (喀血) が死亡の原因となっており、リツキシマブと死亡との関連性は、「多分あり (probable)」と判定された。2 回目以降の投与時の輸注関連症状は減少、軽度な infusion-related events が 12 例に発現した (grade 1 が 8 例、grade 2 が 3 例、grade 3 が 1 例)。この 12 例は、初回投与時にも infusion-related events を発現していた。最小の infusion-related events (grade 1 の悪寒、n=2) を、2 回目投与以降にリツキシマブを分割投与していない初期 9 例に認めた。これは、リツキシマブが急速に投与でき、医療機関の滞在時間を短縮できる可能性を示唆している。3 回目以降の投与で 1 時間の投与を行った 23 例については、2 回目投与後 infusion-related reactions は認めなかった。

血液毒性は、1 週目に頻繁に認められた。血液検査値の変動は通常一過性であり、臨床的に重大なものはなかった。血小板減少症については例外で、6 例中 3 例で、初回投与で $50 \times 10^9/L$ 未満から $20 \times 10^9/L$ に血小板が減少した 6 例において、3 例が $20 \times 10^9/L$ 未満に減少した。血小板減少症は一過性であり、この 3 例については、リツキシマブ治療を継続したにも関わらず 5 日目に治療前の血小板数に回復した。但し、1 例には血小板輸血を行った。同様に、一過性の貧血および好中球減少症が治療第 1 週目に認められたが、多くの症例において、血球減少症は治療中に、治療前値以上に改善するか、治療前値へと回復している。Infusion-related toxicity 以外の毒性は少数であった。治療 1 週間後の血液毒性は少数であった。

CLL および SLL 患者にリツキシマブを投与した後、炎症性サイトカインである TNF- α および IL-6 の増加を認めた。リツキシマブの投与によるこれらのサイトカインの上昇およびサイトカイン値の変動と infusion-related events との関連性を評価するため、リツキシマブの初期 2 回の投与期間中に IL-6、IL-8、TNF- α および IFN- γ 血中濃度を測定した。これらのサイトカインの血中濃度は、初回および 2 回目の投与時に低血圧、低酸素血症または呼吸困難を発現した症例と相関しており、投与を中止し支持療法を行う必要があった。これらの症状が発現することにより、リツキシマブの投与を遅らせて入院を必要とすることから、サイトカインに関するデータを試験する前に、プロスペクティブに選択した。全てのグループについて、治療前と比較し、炎症性サイトカインの有意な上昇を認めた。炎症性サイトカインの TNF- α ($P=0.007$)、IL-6 ($P=0.058$)、IL-8 ($P=0.02$)、IFN- γ ($P=0.011$) は、infusion-related reactions を発現した症例において、発現していない症例と比較し、初回投与および 2 回目投与期間中、有意に高かった。一方、補体 (CH50 および C3) の変動は、infusion-related reactions と関係なかった。注目すべきは、2 回目投与で同様の infusion-related side effects を発現した 6 例では、これらのサイトカインの血中濃度が上昇していたが、infusion-related side effects を発現していない症例では、初

回投与に関わるサイトカイン放出が消失していた。

重篤な初期 infusion reactions を予測する因子を特定するため、過去に関連性を認めた因子について単変量解析を行った。その結果、高齢者（中央値 72 歳 vs 62 歳、 $P=0.02$ ）のみが、重篤な infusion related toxicity とより高い頻度で関連性があった。疾患、先行治療、血中腫瘍細胞絶対数、リンパ節浸潤および CD20 陽性などの他の各因子については、初回リツキシマブ治療における infusion-related reactions との関連性は確認されなかった。有意ではないが、infusion-related events が発現した症例では、INF- γ (88 pg/mL vs 23 pg/mL、 $P=0.39$)、TNF- α (中央値 28 pg/mL vs 18 pg/mL、 $P=0.15$)、IL-8 (1.6 pg/mL vs 0.1 pg/mL、 $P=0.12$) の血漿中濃度が治療前より高かった。

33 例中 4 例については、以下の理由により有効性の評価ができなかった。1 例は、肺出血により治療 3 日目に死亡し、1 例は治療 2 週目に敗血症性関節炎を発現し、1 例については、治療終了 1 か月目に敗血症と消化管出血により死亡し、最後の 1 例については、治療 4 週目以降に特発性血小板減少性紫斑病を発現して別の治療が必要となった。29 例について評価を行った結果、全奏効率は 52% であり、部分奏効は 14 例、1 例が完全奏効であった。効果が認められなかった症例においては、11 例が不変であり、3 例が治療終了 2 か月後の評価における増悪である。Intent to treat 解析における全奏効率は 45% (95%CI 28 - 64%) であった。奏効例 15 例の奏効期間中央値は 10 か月 (95%CI 6.8 - 13.2 か月、範囲 3 - 17 か月+) であった。効果は 8 例において継続しており、奏効期間はそれぞれ 4 か月、6 か月、7 か月、7 か月、9 か月、10 か月、12 か月、17 か月であった。フルダラビン治療抵抗性でリツキシマブが奏効した 7 例の奏効期間中央値は 6 か月であった (範囲 3 - 11 か月)。全症例の無増悪期間中央値は 6 か月であった (範囲 0-18 か月+)。奏効例の無増悪期間中央値は 11 か月 (95%CI 7.8 - 14.2 か月、範囲 3 - 18 か月+) であり、無効例では 6 か月 (95%CI 2.6 - 9.4 か月、範囲 0 - 14 か月+) であった。治療後 6 例が死亡し、死因は、肺出血 (n=1)、心筋梗塞 (n=1)、うっ血性心不全 (n=1)、他治療による (n=1) および感染症 (n=2) であった。

CLL および SLL 患者におけるリツキシマブの最終結果を予測する前臨床および初期治療特性について探索的な単変量解析を実施した。注目すべきは、以前見いだされた他の治療における重要な予後因子である、年齢、リンパ節浸潤、臨床病期 (Rai intermediate vs 進行期 Rai) と治療効果の間に関連はなかったことである。しかしこの結果は、少数例による解析であることから限定的である。その他の因子である腫瘍細胞の CD20 密度、治療前の IL-6、IL-8、INF- γ 、および TNF- α の血中濃度、infusion-related reactions (軽度、中等度) と治療効果は関連していなかった。有意ではないが、アルキル化剤治療歴がある症例 (30%) またはフルダラビン治療抵抗例 (41%) と比較し、未治療例で奏効率が高かった (83%)。

ヒト化モノクローナル抗体は、*in vivo* で様々な機序により作用し、治療後 *in vivo* で発現する作用の特徴は、治療効果改善のために必要な治療法を改良するうえで重要である。補体関連型の細胞傷害作用がリツキシマブ治療の有効性に寄与していること

を確認するため、治療開始 1 日目と 3 日目に、12 例において CH50 と C3 の血中濃度を測定し、補体の変動を連続的に評価した。リツキシマブ治療の前後に採血（血漿）を行った。CH50 の血中濃度は、治療前と比較し、治療開始 1 日目に 79.7 から 69.7 に低下し、治療開始 3 日目には 74.9 から 64.2 に低下した。C3 については、治療前と比較し、治療開始 1 日目に 41.9 から 32.2 に低下し、治療開始 3 日目には 37.5 から 24.2 に低下した。これらの変動は、全て有意な低下であった ($P < 0.01$)。全ての患者に低下を認めたが、治療効果との関連はなかった。

本試験の目的の 1 つは、本剤の pivotal study での奏効例で確認された血清トラフ濃度を達成し得るための、リツキシマブ投与スケジュールの最適化である。初期 12 例で実施された薬物動態の予備データをまとめた。初回投与後に最小濃度の抗体を確認し、3 回目投与後に薬剤濃度の上昇が確認された。平均トラフ値は、3 回目投与 (day 5) 以前から、pivotal study で確認された治療効果と関連があるリツキシマブ平均血中濃度 (159.5 $\mu\text{g/mL}$ vs 128 $\mu\text{g/mL}$) を超えていた。さらに、pivotal study におけるリツキシマブ週 1 回投与で認められたリツキシマブの血中濃度上昇を阻害する急速な排出は、本試験の 12 例では認められなかった。用量および投与時期依存的な最高血中濃度上昇が、治療期間を通じて確認された。

<海外における臨床試験等>

海外において、数多くの臨床試験が行われている。

ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>) において、“chronic lymphocytic leukemia”および“rituximab”をキーワードに検索した場合、240 件が検索された。

なお、pivotal study は、ML17102 試験 (CLL-8 試験) (文献番号 3) と BO17072 試験 (REACH 試験) (文献番号 4) である。

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

1) 慢性リンパ性白血病におけるモノクローナル抗体の臨床応用 (Review) (文献番号 24)

<関連部分の抜粋>

Rituximab

初期リツキシマブ試験と CLL に対する単剤試験

非ホジキンリンパ腫に対してリツキシマブを投与する臨床第Ⅲ相試験において、臨床上の有用性が確認され承認申請が行われたが、小リンパ球性リンパ腫 (small lymphocytic lymphoma, SLL) の 33 例での効果は小さく、部分寛解 (PR) と判定された症例が 12% のみであった。同様の結果が、他の小規模試験でも確認された。非ホジキンリンパ腫と比較し、非常に限定的な効果であったことから、リツキシマブの CLL/SLL に対する開発は一時中断した。CLL において効果が限定的であった理由として、リンパ腫と比較し、CD20 抗原の発現が少ないこと、本質的に免疫機能が変化していること、薬物動態の特性が異なることが考えられた。著者等のグループおよび M. D. Anderson Cancer Center (MDACC) において、用法・用量に関する検討

が行われ、週 3 回投与または高用量のリツキシマブ (2,250mg/m²) を週 1 回投与する方法が、再発 CLL 患者を対象として検討され、効果の改善が認められた。有用性は、主に血液とリンパ節に対する効果であり、奏効期間はろ胞性 B-NHL を対象とした試験の成績と同様であった。これらの検討により再発 CLL に対するリツキシマブ単剤の役割が確立し、治療効果の改善が確認されたため、未治療 CLL 患者を対象とした試験および化学療法との併用に関わる試験の実施が加速された。

CLL に対するリツキシマブの免疫化学療法の試験

リツキシマブと CLL で使用される他の治療法との併用療法に関する多くの臨床第 II 相試験が実施された。最新の CLL 治療に影響を与えた試験の概要は以下のとおりである。

German CLL Study Group (GCLLSG) が実施した、治療抵抗性および未治療例を対象とした、フルダラビンとリツキシマブの併用に関わる臨床第 II 相試験において、完全寛解 (CR) を含む全奏効率 (ORR) は 87%であった。CALGB9712 試験は、リツキシマブとフルダラビンの併用について、連続投与と同時投与方法を評価した。同時投与群では、重篤な血液毒性および infusion-related toxicity が多く発現したが、ORR は 90%で、CR は 47%であり、一方、連続投与群では ORR が 78%、CR が 28%であった。遺伝的背景を基に治療効果を評価し、del(17p13.1) または del(11q22.3) を有する症例では、細胞遺伝学的に正常な症例または他の異常を有する症例と比較し、3 年生存率が悪く、細胞遺伝学的に正常な症例では、86%であったのに対し、del(17p13.1) の症例では 33%、del(11q22.3) の症例では 53%であった。本検討と CALGB で実施された同様の試験の治療効果に関して、後方視的な比較を行い、フルダラビン単剤と免疫化学療法を比較した場合、無増悪生存期間 (PFS) および生存期間 (OS) で改善が認められた。また長期間の追跡結果が報告され、治療関連の急性骨髄性白血病 (AML) の発現リスクが増加しないことが確認された。イタリアの臨床第 II 相試験において、連続投与方法による FR 療法が高い効果を示し、CR が 78%であり、フルダラビン単剤で不変 (SD) 以上の効果が得られた症例には、リツキシマブ投与のための試験が継続されている。

フルダラビン、シクロホスファミドおよびリツキシマブの併用療法 (FCR) について多くの検討が行われた。MDACC での進行期 CLL 未治療患者を対象とした単一アーム試験において、ORR は 95%、CR は 72%、結節性部分寛解 (nodular partial remission, nPR) が 10%、および PR が 13%であった。6 年時の OS および PFS は、それぞれ 77%と 51%であった。確認された毒性は、主に血球減少症と関連する感染症であった。8 例で、治療に関連した骨髄異形成を発現した。2 つの目の試験は、MDACC で行われた既治療患者 177 例を対象とした試験で、同様の FCR 投与スケジュールが採用された。CR 率は 25%であり、ORR は 73%であった。無増悪期間 (time to progression) 中央値は 28 か月であり、治療効果により有意な差が認められ、CR、nPR、PR ではそれぞれ 39 か月、33 か月および 15 か月であった。毒性は、主に grade 3 および grade 4 の好中球減少症 (81%) と grade 3 以上の感染症 (16%) であった。

MDACC で治療を行った患者に関する後方視的解析において、del(11q22.3) を有する症例に対する、フルダラビン単剤で確認された、PFS への悪影響は、FCR により消失したが、IGHV 未変異および del(17p13.1) を有する症例については、FCR でも効果が劣っていた。

ペントスタチンは、核酸類似体であり、フルダラビンよりも骨髄毒性が弱いことが示唆されており、CLL に対して効果を認めている。そのため既治療の CLL 患者に対して、フルダラビンの代わりにペントスタチンを用いる試験が実施されている。ペントスタチン、シクロホスファミドおよびリツキシマブの併用療法 (PCR) においては、ORR が 75%、CR 率が 25%であった。主な毒性は、感染症および骨髄抑制であった。未治療例に対する検討では、91%で効果を認め、CR は 41%であった。FCR での結果と同様に、del(11q22.3) を有する症例では、異常がない症例と同様の PFS であり、del(11q22.3) を有する症例に対してはシクロホスファミドを加える必要が示唆された。感染症および骨髄抑制が主な毒性であった。

新規 CLL 患者に対してベンダムスチンの臨床使用が承認されたことから、リツキシマブとの併用に関わる予備試験結果が報告され、未治療患者の ORR は 90%であり、CRR は 33%であった。再発 CLL に対して同時に行われた試験では、ORR が 76%、CRR が 13%であった。いずれの試験においても、毒性は骨髄抑制と感染症であった。ベンダムスチンとリツキシマブとの併用療法と FCR を比較する臨床第Ⅲ相試験が進行中である。

CLL に対するリツキシマブの臨床第Ⅲ相試験

2つの臨床第Ⅲ相試験である GCLLSG の CLL8 試験と REACH 試験について、リツキシマブの追加により奏効率および生存期間の改善が確認され、その結果が公表されている。CLL8 試験において、追跡期間中央値が 37.7 か月の時点で、未治療の 761 例が評価可能であり、FCR の ORR は 95.1%で、FC では 88.4%であり、CRR は FCR で 44.1%、FC で 21.8%であった。PFS 中央値は、FC が 32.8 か月であり、FCR では 51.8 か月であった ($P<0.001$ 、ハザード比 [HR] 0.56)。OS は FCR で延長されており、FCR が 84.1%、FC が 79.0%であり ($P=0.01$)、Binet ステージ A ($P=0.09$ 、HR 0.19) とステージ B ($P<0.001$ 、HR 0.45) で有意な差が認められたが、ステージ C ($P=0.168$ 、HR 1.4) では差がなかった。del(17p13.1) を有する患者では治療効果が劣り、FC 群では全生存期間が短かったが、同様に FCR 群でも、CR、PFS、OS でも有意な改善は認められなかった。FCR 群において、IGHV未変異の症例では全生存期間が短い傾向にあった。del(11q22.3) を有する症例では、シクロホスファミドを追加することにより効果が認められ、当該変異がない症例の奏効率と同様である。リツキシマブの追加により感染症発現率は増加せず、FC 群で死亡例が多かった。再発/治療抵抗性の CLL 患者 552 例を対象に、FC と FCR を比較した REACH 試験が行われた。先行治療数の中央値が 1 であり、その多くはアルキル化剤単剤であり、FC 療法またはリツキシマブの投与例は除外した。FCR の ORR は 70%であったが、FC では 58%であった。FCR の実際の PFS は 30.6 か月であり、FC では 20.6 か月で

あった。血液毒性が最も重要な有害事象であった。この2つの臨床第Ⅲ相試験により、未治療および再発 CLL 患者に対して、化学療法との併用によりリツキシマブを使用する根拠が示された。シクロホスファミドの使用が、del(11q22.3) を有する症例において重要であり、MDACC および German CLL Study Group の2つの試験において、低リスク染色体異常の症例と比較し、CALGB9712 で示されたような治療効果に対する悪影響は認められなかった。他の遺伝学的背景を有する症例に対するシクロホスファミドの有用性は不確定であり、FCR と FR の比較は行われていない。ランダム化比較試験 (CALGB10404) が進行中で、FCR が FR より優れているかどうかについての検証を目的としており、シクロホスファミドによる二次性 AML のリスク増加を考慮したうえで、FCR の有用性が証明されるであろう。

CLL におけるリツキシマブ維持療法

NHL においては、リツキシマブ維持療法が一般的に行われている。一方、CLL/SLI においては、リツキシマブ維持療法の有用性を検証するランダム化比較試験が実施されていない。未治療の CLL 患者 75 例を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、フルダラビン単剤による 6 サイクルの治療後にリツキシマブ維持療法を行った場合の効果について検討が行われた。全例に対して、治療後、リツキシマブ 375 mg/m²/週を 4 週間投与し、その際、微小残存病変 (MRD) 陽性例については、リツキシマブ 375 mg/m²/月を 4 か月間、その後、リツキシマブ 150 mg/m²/月を 12 か月間投与する地固め療法を行った。CR または PR で MRD 陽性例において地固め療法を行った症例では、地固め療法を行わなかった症例と比較して PFS が延長した (5 年 PFS 87% vs 32%)。リツキシマブ維持療法の比較を行うランダム化試験が Polish CLL Group により実施中であり、本試験結果が明らかになるまで、リツキシマブ維持療法は臨床試験のみで適用されるべきである。

自己免疫性合併症治療におけるリツキシマブ

CLL において自己免疫性の合併症が、10 から 25% に発現する。自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) が最も多く、続いて免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) が続く。これの発現は、CLL の原因に関連する内因性因子、またはフルダラビン等のプリンアナログ治療の結果として発現する。リツキシマブは、当初、ステロイド治療抵抗性真性赤血球無形成症または AIHA に対する治療とされていたが、赤血球無形成症の CLL 患者 2 例をリツキシマブ 375mg/m²/週を 2 週間投与したところ効果を確認された。ステロイド治療抵抗性の AIHA を有する CLL 患者 8 例に対して、リツキシマブとデキサメタゾンによる治療を行い、全ての症例の AIHA で効果が認められ、5 例においてクームス陰性が確認された。再治療でも効果が認められた。AIHA と CLL を有する 14 例に対してリツキシマブ単剤治療を行い、12 例で治療後のヘモグロビン値上昇を認めた。リツキシマブは慢性の治療抵抗性 ITP に対しても有効であり、CLL ではステロイドで効果を認めないフルダラビン関連性の ITP にとっては重要である。フルダラビン治療中に ITP を発現し、ステロイドまたは IVIG による治療で効果が認め

られなかった 3 例に対して、リツキシマブの週 1 回、4 回投与を行った。全ての症例において、急速かつ劇的に血小板数が改善し、奏効期間は 6 か月以上であった。ランダム化比較試験による、自己免疫性合併症に対するリツキシマブの有用性の検証は正確には行われていないが、有効性の根拠として必要である。著者の見解として、リツキシマブは初期ステロイド剤に反応しない CLL の自己免疫性合併症治療に対する活性が高い治療法の 1 つであると考ええる。

- 2) 米国 Food and Drug Administration による承認：慢性リンパ性白血病患者に対する治療としてフルダラビンとシクロホスファミドとリツキシマブの併用療法（文献番号 25）

<関連部分の抜粋>

慢性リンパ性白血病（CLL）に対する、フルダラビンおよびシクロホスファミドとリツキシマブの併用療法について FDA の承認根拠となった臨床試験について解説している。CLL に対する 2 つの国際ランダム化比較試験において、FC 療法と FC 療法にリツキシマブを併用した場合について無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目として比較を行った。未治療例 817 例に対する試験（ML17102、CLL8）において、FCR は PFS イベントリスクを 44%低下させ、既治療例 552 例に対する試験（BO17072、REACH）においては 24%低下させた。生存期間中央値は算定できなかった。70 歳を超える症例の探索的解析において、FC 療法にリツキシマブを加えることの有用性は見いだされなかった。安全性については、リツキシマブ、FCR および CLL において既知の毒性と一致していた。臨床的に重要な PFS の延長により、FDA は、CLL 患者に対するリツキシマブと FC 療法の併用療法を承認した。予備的な解析では 70 歳以上の患者で FC 療法にリツキシマブ併用の治療効果は不確定である。試験の詳細は上述のとおり。

<途中 省略>

考察

2010 年 2 月 17 日に、FDA は 21CFR601.2 に則り、CLL 患者の治療において、フルダラビンとシクロホスファミドとの併用に関するリツキシマブの適応拡大を承認した。この承認は 2 つの臨床試験の審査結果に基づいており、主要評価項目である PFS において臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が示されていた。FC 療法にリツキシマブを追加した場合、未治療例では、増悪または死亡のリスクを 44%低下し（HR 0.56 95%CI 0.43-0.71、 $P < 0.001$ ）、既治療例では 24%低下した（HR 0.76 95%CI 0.60-0.96、 $P = 0.022$ ）。既治療例においては、独立したデータモニタリング委員会（IRC）による PFS 解析と、治験依頼者の解析結果を支持していた。

評価項目である PFS の改善は、以前 FDA が承認したアレムツズマブおよびベンダムスチンにおいても、CLL 患者に対する治療法の承認根拠として扱っている。未治療または最小の治療を行った CLL 患者の自然経過および臨床経過を考慮した場合、疾患の経過は長く、試験の治療後に不安定または管理されない方法で投与された場

合、生存効果をあいまいにする治療を実施する可能性があることから、PFS は承認に必要な評価項目として適切である。

米国において、過去 10 年間にアレムツズマブ、ベンダムスチンおよびオフアツムマブが FDA により承認されている。初めての承認はアレムツズマブであり、最新の承認はオフアツムマブであり、Accelerated Approval regulations に従い承認された。Accelerated Approval regulations (21CFR subpart H) において、FDA は、生存期間または不可逆的な疾患状態を指標とする臨床的評価項目以外での効果の評価、または臨床的有用性を推測できる合理的 (疫学、治療、病態生理または他の理由に基づき) な代替評価項目 (surrogate endpoint、CFR314.550) を用いて、その薬剤の効果が検証できる適切にコントロールされた臨床試験に基づき新薬または新たな生物学的製剤を承認する。本項での承認は、代替評価項目と臨床的有用性、または認められた臨床的有用性と最終的な治療効果の関連について不確定である場合、臨床的有用性を検証または説明するため、追加試験要件に従うことになる。アレムツズマブは、2001 年に subpart H に従い、全奏効率 (代替評価項目) の改善に基づきはじめて承認された。

2009 年に、治療抵抗例の奏効率に基づき、Accelerated Approval regulations により、オフアツムマブが承認された。CLL においては、NCI-WG 基準の解釈にばらつきがあることから、全奏効率の解釈が困難である。このばらつきは、Accelerated Approval 後の有用性確認の必要性および異なる製品の ORR について信頼性ある比較ができない理由をはっきり示している。

米国において、リツキシマブは 1997 年以降販売されており、毒性について確立されている。CLL 患者において、2 つの試験の主な薬物有害反応は、併用する FC 療法に起因していたが、FC 療法にリツキシマブを追加することにより、血球減少症および related-infusion reactions の発現率が増加した。この増加に伴う死亡、または疾患状態の延長の増加は認めなかった。

2 つの試験の主な審査事項の 1 つとして、70 歳を超える高齢者のリスク-ベネフィット解析があった。CLL 患者の診断年齢中央値は 72 歳であり、CLL 適応拡大の根拠となった 2 つの試験の評価集団は、米国の CLL 患者診断年齢中央値より 10 歳若かった。

2 つの試験において、70 歳を超える症例の割合は限られていたが、高齢者サブグループの PFS のハザード比は 2 つの試験で 1 以上であった (既治療例試験は IRC 解析)。この解析結果について、血球減少症による投与量 (全薬剤) の減量が要因かは不明である。毒性は、両群において、70 歳以上で増加した。

CLL 患者における懸念として、CLL 患者の多くは 70 歳を超える症例であり、その患者に対する過度の治療の可能性が考えられ、強力な治療では忍容性が認められない可能性がある。German CLL study group が実施した最近のランダム化試験では、65 歳を超える症例で、クロラムブシルと比較し、フルダラビンの代替では改善効果が認められないことが示されている。さらに、フルダラビン治療を行った高齢症例において生存期間が短縮する傾向が気にかかる。リツキシマブおよび他のモノクローナ

ル抗体と、FC療法ほどの強度ではない化学療法との併用に関する試験において、高齢者に対する適切な治療法が確認される可能性がある。

2つの試験における有害事象総数および薬剤投与量に基づき、実質的な毒性発現の原因はFC療法であることが示されている。これは、German CLL study groupの試験に基づき、65歳を超えるCLL患者に対して使用されたFCの投与量によるものか、または、本文献で説明している2つのリツキシマブ試験に基づき70歳を超えるCLL患者に対するFC投与量によるものかは不明である。いずれにせよFC療法は、米国におけるCLL患者に対して行われる標準的治療であり、BO17072試験およびML17102試験のデータは、この併用化学療法が計画された場合、フルダラビンおよびシクロホスファミドにリツキシマブを追加することを支持している。FDAのclinical review teamは製造販売元および臨床研究グループに対し、CLL患者の生存期間を延長し、特に毒性が低く同様の効果が得られる高齢者に対する最適な治療法の確立を推奨する。これには、リツキシマブと他の化学療法との併用、減量したFC療法との併用、フルダラビン、クロラムブシルまたはベンダムスチン単剤との併用も含む。

結論

フルダラビンおよびシクロホスファミドにリツキシマブを加えた2つの臨床試験において、PFSの改善が認められ、中等度および許容できる毒性の増加であったことから、適応拡大が承認された。2つの試験におけるPFSは、試験成績の頑健性を支持していた。PFS改善に及ぼすリツキシマブの効果は、全奏効率の上昇によっても裏付けられている。生存期間において統計学的に有意な効果は確認されなかったが、sBLA提出時点で全生存期間の解析は未完了である。

- 3) European Medicines Agencyより、CLLの適応拡大の際のAssessment Reportが公表されている。(文献番号26)

(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) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. (文献番号27)

Chapter 110, Malignancies of Lymphoid Cells, Treatment, B cell Chronic Lymphoid Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma

<抜粋>

The combination of rituximab (375-500 mg/m² day 1), fludarabine (25 mg/m² day 2-4 on cycle 1 and 1-3 in subsequent cycles), and cyclophosphamide (250 mg/m² with fludarabine) achieves complete responses in 69% of patients, and those responses are associated with molecular remissions in half of the cases. Half the patients experience grade III or IV neutropenia.

<抜粋>

Patients who present with lymphoma (rather than leukemia) are also highly

responsive to bendamustine and some patients will receive a combination chemotherapy regimen used in other lymphomas such as CVP (cyclophosphamide, vincristine, and prednisone) or CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) plus rituximab.

- 2) Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn, U and Prchal J. Williams Hematology. 8th ed. (文献番号 28)

Part XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 94: Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Diseases, Rituximab(Rituxan)

Rituximab is a monoclonal antibody specific for CD20 that initially was found effective in the treatment of follicular lymphoma. Infusion of this rituximab at 375 mg/m² per week for 4 weeks can induce response in nearly half of patients treated with relapsed follicular lymphoma.

Although CD20 is expressed at low levels by CLL B cells relative to the cells in follicular lymphoma, several clinical trials have demonstrated this monoclonal antibody to have a therapeutic benefit in patients with CLL. When used as a single agent at the standard dose of 4 weekly injections of 375 mg/m², rituximab generally can induce only partial responses in less than a third of symptomatic patients. Higher response rates may be achieved at higher doses. In one study, thrice weekly infusions of 375 mg/m² induced overall response rates of 45% in patients previously treated with chemotherapy. In another study, response correlated with dose: 22% for patients treated at 500 to 825 mg/m², 43% for those treated at 1000 to 1500 mg/m², and 75% for those treated at the highest dose of 2250 mg/m². These higher doses may overcome soluble inhibitors to the CD20 monoclonal antibody that are found in the sera of most patients with CLL. Nevertheless, the responses observed with even high doses of single-agent rituximab generally are only partial, limited mainly to the lymph nodes, and typically are associated with median times to disease progression of less than 8 months.

Toxicity with the first dose (375 mg/m²) can be as high as 94 percent of patients but was grade 1 or 2 in most, predominately fever and chills. Rare patients have experienced tumor lysis syndrome. More commonly, patients can experience a decline in the blood neutrophil count following treatment, sometimes resulting in neutropenia. Finally, patients with leukemia cell counts exceeding 50 × 10⁹/L at the time of initial treatment may experience a cytokine-release syndrome thought in part a result of release of TNF- α or interleukin-6. Such patients experience fever, chills, nausea, vomiting, hypotension, and/or dyspnea during the initial infusion of rituximab. When severe, there may be signs of mild disseminated intravascular coagulation within 12 hours after the initiation of treatment. The

severity of and risk for infusion-related reactions abate with successive infusions. Problems related to the initial treatment can be mitigated by slowing the rate of infusion and by splitting the first dose, giving 100 mg rituximab on the first day and then the remainder of 375 mg/m² dose on day 2.

Part XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 94: Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Diseases, COMBINATION THERAPY, Fludarabine/ Cyclophosphamide/ Rituximab

Treatment with rituximab concomitant with fludarabine and cyclophosphamide (FCR) appears highly effective. When given at 375 mg/m² on day 1 of course 1 and then at 500 mg/m² on day 1 of courses 2 to 6, rituximab when used with fludarabine/cyclophosphamide induced complete responses in 25 percent and overall responses in 73 percent of previously treated patients. Moreover, 32 percent of the patients who achieved a complete response did not have evidence for minimal residual disease in the marrow by molecular testing. Higher response rates are observed in previously untreated patients. In one single-institution study of 224 patients, the complete response rate was 70 percent, the nodular partial response rate 10 percent, and the partial response rate 15 percent, for an overall response rate of 95 percent. As with the fludarabine/cyclophosphamide regimen, the major toxicity was related to myelosuppression, with grade 3 to 4 neutropenia occurring during 52 percent of the courses in previously untreated patients.

A large multicenter phase III trial established the superiority of FCR over FC (see Table 94-6). Eight-hundred seventeen patients were randomly assigned to received either FC (intravenous fludarabine at 25mg/m² and cyclophosphamide 250 mg/m² on day 1-3 every 28 days) or FCR (FC plus rituximab at 375 mg/m² on day 1 of the first cycle and then 500 mg/m² on day 1 of cycle 2-6). Both treatment arms were well balanced with respect to age, stage, and prognostic factors. Patients treated with FCR had a significant higher CR rate (44.5%) and OR rate (95%) than did patients treated with FC, who had CR rates and OR rates of 22.9 percent and 88 percent, respectively. Moreover, after an average followup of 25.5 months, patients treated with FCR had a significantly longer progression-free survival (42.8 months) than did patients treated with FC (32.3 months).

The major toxicity observed with either FCR or FC was hematologic. Severe hematologic toxicity was observed in 55 percent of patients treated with FCR versus 39 percent for patients treated with FC. FCR-treated patients had a significantly higher incidence of grade 3 and 4 neutropenia (33.6%) than did FC-treated patients (20.9%), but not thrombocytopenia (FCR group 7.4% vs. FC group 10.8%) or anemia (FCR group 5.4% vs. FC group 6.8%). The incidence of

grade of grade 3 or 4 infections did not differ significantly between the two treatment groups (18.8% for the FCR group and 14.8% for the FC group). Treatment-related mortality did not differ significantly between the two groups (2% of the FCR-treated group vs. 1.5% in the FC-treated group).

In an attempt to mitigate the myelotoxicity observed with the standard FCR treatment regimen and to develop a regimen more suitable for treatment patients who have limited myeloid reserve, a phase II study was developed to examine the clinical response to modified FCR regimen that used lower doses of fludarabine and cyclophosphamide, but higher doses of rituximab (the so-called FCR-like regimen). Fifty untreated patients received 375 mg/m² rituximab on day 1 and intravenous fludarabine (at 20 mg/m²) and cyclophosphamide (at 150 mg/m²) on days 2, 3 and 4 of the first 28-days cycle of therapy. The patients subsequently received rituximab at 500 mg/m² on day 1, followed by intravenous fludarabine (at 20 mg/m²) and cyclophosphamide (at 150 mg/m²) on days 2, 3 for each of the remaining five 28-day cycles. After 6 cycles of therapy, rituximab was given as maintenance therapy at 500 mg/m² once every 3 months until relapse. The use of rituximab in maintenance therapy confounds the ability to compare the outcome of this trial with the outcome of studies using the conventional FCR regimen. It also makes it difficult to use the criteria recommended to assess the response to therapy. Nevertheless, a high response rate was observed, with 77 percent and 100 percent of the treated patients being designated as having achieved complete remission or response to therapy, respectively. The median duration of complete response was 22.3 months. Furthermore, the patients treated on this study had a lower incidence of grade 3 or 4 neutropenia (13%) than did patients of other studies who were treated with conventional FCR.

Part XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 94: Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Diseases, Fludarabine/Rituximab

Combined treatment with rituximab and standard doses of fludarabine generally appears well tolerated and more effective than treatment with single-agent fludarabine. In one study, previously untreated patients were given fludarabine at standard doses of 25 mg/m² on day 1-5, 29-33, 57-61, and 85-89 together with rituximab at 375 mg/m² on days 57, 85, 113, and 151; the overall response rate was 85 percent, with more than 25 percent achieving a complete response. In a larger multiinstitution study, previously untreated patients were randomized to receive 6 monthly courses of fludarabine followed 2 months later by rituximab consolidation therapy or 6 courses of fludarabine concurrently with rituximab followed by rituximab consolidation therapy. Overall and complete responses were higher in the latter group, which received more rituximab.

Patients in this group achieved a complete response rate of 47 percent and overall response rate of 90 percent. The toxicities of treatment were similar to that noted for patients treated with single-agent fludarabine. In multivariate analyses controlling for pretreatment characteristics, long-term followup of the patients who received fludarabine and rituximab revealed that this group had a significantly better progression-free survival and overall survival than patients treated with fludarabine alone.

- 3) Hong WK, Bast RC Jr., Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III. Holland Frei Cancer Medicine. 8th ed. (文献番号 29)
Chapter 56 Monoclonal Serotherapy, Therapy with Unmodified Monoclonal Antibodies, Rituximab

<抜粋>

Treatment with rituximab, alone or in combination with fludarabine, has been extended to chronic lymphocytic leukemia (CLL). In early studies, only a very modest response rate (15%) was observed with low standard doses of rituximab, possibly related to the lower concentration of CD20 on the CLL cell surface and to the shedding of soluble CD20, creating an “antigenic sink”. Treatment with higher doses of rituximab or thrice weekly administration has, however, achieved an overall response rate of 46% in CLL, with an even higher response rate in previously untreated patients. A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial of fludarabine and rituximab in 42 patients with CLL yielded a 100% response rate, with 48% of patients achieving a complete remission.

- 4) Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader G. Wintrobe’s Clinical Hematology. 12th ed. (文献番号 30)

Part VII Hematologic Malignancies, Section 4 Lymphoproliferative Disorders, Chapter 93 Chronic lymphocytic Leukemia, Monoclonal Antibodies

<抜粋>

The chimeric monoclonal antibody rituximab (Rituxan) contains a human IgG1 immunoglobulin-constant region and a murine variable region directed against the cell-surface antigen CD20, which play an important role in the activation, proliferation, and differentiation of B cells. This agent has shown significant activity against low-grade lymphomas, which have high surface concentrations of CD20, and is believed to exert its antitumor activity by complement-dependent cytotoxicity (CDC), antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), or by the directed induction of apoptosis. Each of these mechanisms likely plays a role, and in the blood, target cells may be lysed by complement (CDC mechanism) or

cells coated with Ig removed by Fc receptor-containing effector cells, such as NK cells, monocytes, and macrophages (ADCC mechanism).

Using the standard rituximab regimen that is effective in follicular lymphomas (375 mg/m² IV weekly ×4), initial studies showed that rituximab had little activity in CLL (13% response rate), compared to a 50% response rate in the follicular lymphomas. This decreased activity was attributed to the low levels of CD20 on CLL cells and the high plasma CD20 levels observed in CLL; the high plasma CD20 levels are believed to divert rituximab from the cellular target and to reduce the half-life of the antibody. The plasma CD20 is believed to be derived from cell breakdown, and the level correlates with disease stage but not the lymphocyte count. However, two more recent studies have shown that rituximab can rapidly, albeit transiently, reduce the peripheral lymphocyte counts of CLL patients. The treatment had little effect on lymphadenopathy and did not normalize blood counts, and this discrepancy has been related to the fact that the CLL CD20 levels are lower in the nodes and marrow than in the peripheral blood. In an attempt to increase the effectiveness of rituximab in CLL, the dose of rituximab has been escalated, using either a weekly or thrice weekly schedule, and response rates of 36 to 45% have been achieved without a significantly higher toxicity than is observed with the standard schedule. Of special interest is the observation that “shaving” or removal of CD20 and rituximab from the CLL surface by monocytes and macrophages results in the appearance of CLL cells in the circulation that have neither CD20 nor rituximab on their surface. This occurs primarily with high doses of rituximab, raising the question of whether rituximab would be best administered using lower doses applied more frequently.

Rituximab can cause reactions (e.g., fevers/rigors, dyspnea, hypotension, and nausea/vomiting) as a result of the release of inflammatory cytokines (e.g., IL-6, IL-8, TNF- α , and γ -interferon), and this complication occurs primarily in patients with lymphocyte counts of $>50 \times 10^9/L$. The reactions usually occur with the first treatment, and the likelihood of a reaction decreases with each subsequent treatment. Pretreatment with steroids and “stepped-up dosing” decreases the severity or likelihood of a reaction. The likelihood of this occurring can be reduced using steroids.

Part VII Hematologic Malignancies, Section 4 Lymphoproliferative Disorders, Chapter 93 Chronic lymphocytic Leukemia, Combination of Chemotherapy and Monoclonal Antibodies, Combination with Rituximab

Combining monoclonal antibodies with chemotherapy may enhance antitumor activity without increasing myelosuppression. Moreover, as rituximab is effective for the treatment of AIHA in CLL, the addition of rituximab might reduce the risk

of this complication following chemotherapy. Synergy has been demonstrated between rituximab and chemotherapy in vitro, although the mechanisms underlying this phenomenon are unclear. However, the synergy may be related to effects of rituximab on the levels of antiapoptotic proteins, because rituximab reduces the cellular levels of bcl-2 through inhibition of IL10 in lymphoma cell lines in vitro, and the levels of Mcl-1 and XIAP are decreased in the CLL cells of patients undergoing treatment with the antibody. Alternatively, fludarabine may down-regulate the expressions of CD46 and CD55 on the CLL cells, proteins that antagonize the effects of activated complement.

Fludarabine has been combined with rituximab (FR) in the clinic. In one study, 31 previously treated or untreated CLL patients received four monthly cycles of fludarabine (25 mg/m² IV daily ×5 days) combined with four monthly treatments with rituximab (375mg/m² IV), the first two rituximab treatments given with the last two cycles of fludarabine. The CR rate was 33%, the PR rate was 55%, and treatment was well tolerated. Byrd et al. compared concurrent versus sequential treatment with fludarabine and rituximab in untreated CLL patients (CALGB 9712). Fifty-one patients received six cycles of fludarabine followed by four weekly treatments with rituximab (sequential regimen), while 53 patients received six cycles of concurrent fludarabine and rituximab followed by consolidation with four weekly treatments with rituximab. In the concurrent regimen, there were 47% CRs and 43% PRs, whereas the sequential regimen appeared to be less effective, with 28% CR and 49% PR. Treatment was generally well tolerated; infusion-related toxicity, myelosuppression, and infections were the major toxicities. A follow-up analysis of this study has been carried out with a retrospective comparison to patients treated with fludarabine alone (CALGB 9011). The CR and PR rates in the CALGB 9011 study were 20 and 43%, respectively, and the CR and PR rates in the CALGB9712 (all patients) study were 38 and 46%, respectively. The 2-year progression-free survival and overall survival for patients receiving fludarabine were 45 and 81%, respectively, and for patients receiving fludarabine with rituximab were 67 and 93%, respectively.

The M. D. Anderson Cancer Center has combined fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR) in both untreated and previously treated patients. With this regimen, 25 mg/m² fludarabine and 250 mg/m² cyclophosphamide are administered IV on days 1, 2 and 3 with 375 mg/m² rituximab IV on day 1 with the first course and then 500 mg/m² IV for courses 2 through 6. The treatment are given every 28 days for 6 cycles. In 224 previously untreated patients, the CR, nPR rates were 70, 10 and 15%, respectively, while in 177 previously treated patients the CR, nPR, and PR rates were 25, 16, and 32%, respectively. A subsequent study supported these findings. A retrospective

comparison of fludarabine, FC and FCR in previously treated patients has demonstrated an increased CR rate in the FCR group compared to the other groups. There was a statistically significant difference in the estimated median survivals for the F, FC, and FCR groups, which were 19, 31, and >42 months, respectively.

Recent studies have combined dCF with cyclophosphamide and rituximab (PCR), because dCF is less myelosuppressive than fludarabine. Using 2 mg/m² dCF IV, 600 mg/m² cyclophosphamide IV, and 375 mg/m² rituximab IV, repeated every 3 weeks for 6 cycles, the CR, nPR, and PR rates were 41, 22, and 28%, respectively, in 64 previously untreated patients. In contrast to FCR, patients >70 years of age did as well as younger patients with PCR (an important point, as the average age for CLL is 70 years), and patients with 11q deletions did as well as patients without high-risk cytogenetics. In 32 previously treated patients receiving PCR, the CR and PR rates were 25 and 50%, respectively.

In summary, the addition of rituximab to the nucleotide analogs produces a synergistic antitumor effect with an increased response rate and time to progression. However, the only evidence to date showing that this translates into improved survival are retrospective comparisons with trials that did not use rituximab. Prospective Phase III randomized studies are required to confirm that the addition of rituximab to chemotherapy improves patient survival in CLL.

- 4) Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, Cancer, Principle & Practice of Oncology. 8th ed. (文献番号 31)

Chapter 53.2 Chronic Leukemias, Monoclonal Antibodies

< 抜粋 >

Rituximab is a mAb targeting the CD20 antigen, which is expressed on malignant and normal B cells. Relatively low levels of CD20 are expressed on CLL cells, compared to normal B or neoplastic B cells of other lymphomas. In addition, soluble CD20 has been demonstrated in plasma of patients with CLL; this may inhibit the capacity of rituximab to bind to CLL cells, resulting in rapid clearance and negatively affecting pharmacokinetics. Standard-dose single-agent rituximab has very limited activity in treating patients with CLL. Dose-intense and dose-dense single-agent rituximab have been shown to have increased efficacy. In addition, greater efficacy was seen when rituximab was used as initial therapy for patients with CLL. Maintenance rituximab is not routine practice for patients with CLL.

The notable toxicity seen with this antibody is infusion related, particularly fever and chills. These symptoms are generally mild to moderate and usually only

observed with the first dose. Although normal B cells are also targeted by rituximab, trials to date have shown no subsequent decrease in immunoglobulin levels, and infection rates are low.

Chapter 53.2 Chronic Leukemias, CHEMOIMMUNOTHERAPY

<抜粋>

In vitro data support potentiation of activity between fludarabine and rituximab. Rituximab down-modulates expression of the antiapoptotic protein bcl-2 and may sensitize leukemia cells to fludarabine-induced apoptosis. Furthermore, fludarabine down-modulates expression of complement-resistance proteins, CD46, CD55, and CD59 on malignant B cells, and renders them more susceptible to rituximab-induced, complement-dependent cytotoxicity. The randomized phase II multi-institutional Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9712 trial evaluated the activity of concurrent versus sequential fludarabine and rituximab as initial treatment for patients with CLL. All patients in this study received rituximab, but the concurrent group received 2.5 times the cumulative dose given in the sequential arm. This trial demonstrated a significantly higher complete remission rate of 47% in the concurrent group versus 28% in the sequential group. The overall response rate and progression-free survival were not significantly different between the two groups. Shorter progression-free survival was noted for patients with unmutated VH status; shorter progression-free survival and overall survival were noted for patients with 17p deletion or 11q deletion. Notably, the incidence of grade 3 to 4 neutropenia was increased in patients who received the combination of rituximab and fludarabine (77%), compared to patients who received fludarabine alone (41%). No significant difference was seen in the incidence of infection between the two arms. Subsequently, an analysis of all patients treated in the CALGB 9712 trial compared to an historical group of patients treated with frontline single-agent fludarabine in the randomized CALGB 9011 trial (no rituximab) demonstrated a statistically significantly higher complete remission rate, overall response rate, 2-years disease-free survival, and 2-year overall survival for patients who received fludarabine and rituximab.

The combination of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) has been evaluated in both chemotherapy naive and previously treated patients with CLL. In 224 previously untreated patients with CLL, the complete remission rate with FCR was 70% and the overall recovery rate was 95%, with most patients having no detectable disease by two-color cytometry evaluation of the bone marrow at the end of therapy. Over 40% of complete responders were free of disease in the bone marrow by PCR testing. The projected failure-free survival at

4 years was 69%. This was the highest response rate reported for any regimen in previously untreated patients with CLL. Large phase III randomized clinical trials of FCR versus FC are ongoing in Europe.

Rituximab has been combined with pentostatin and cyclophosphamide (PCR) for chemotherapy-naïve and previously treated patients with CLL. Both studies demonstrated that this regimen was very active and well tolerated; the principal toxicity was myelosuppression; nausea and vomiting were the most common nonhematologic toxicities.

6) Goldman L and Ausiello D. CECIL MEDICINE 23rd ed. (文献番号 32)

The Chronic Leukemias, Medical Therapy, Monoclonal Antibodies

Rituximab, a monoclonal antibody targeting the CD20 antigen, is associated with response rates of about 50% when given at the standard dose (375 mg/m² weekly for 4 weeks) as initial therapy for CLL, and significantly lower rates when it is used in the salvage setting, but complete responses are rare in either setting. The major benefit of this antibody appears to be its use in combination with chemotherapy. The combination of fludarabine with rituximab appears better than fludarabine alone, and a three-drug regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab appears to produce the best and most durable complete remission rates (70%) when used as first-line therapy.

<日本における教科書等>

1) 押味和夫編. 白血病・リンパ腫・骨髄腫-今日の診断と治療.

磯部泰司、押味和夫. “慢性リンパ性白血病と類縁疾患の治療” (文献番号 33)

(2) 抗体療法

CLL に対する抗体療法に用いられるものとして、alemtuzumab

(CAMPTH-1H) と CD20 に対するキメラ抗体である rituximab がある。本邦では現時点で後者のみ使用可能である。初回投与時には、急激な腫瘍崩壊に伴う合併症 (tumor lysis syndrome) によりショックや呼吸不全で死亡する危険性もあるため、末梢血中の白血病細胞数や LDH が高値の場合は、腫瘍量を減らす治療を行った後に投与する。CLL は CD20 の発現率が mantle cell lymphoma などに比べ低下していることが多く、通常量 375 mg/m² の治療では十分な効果が期待できない可能性が指摘されている。単剤で使用するだけでなく、化学療法との併用により相乗効果が期待できる。

2) 坂田洋一、小澤敬也編. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts Ver.3.

塚崎邦弘. “慢性リンパ性白血病”. (文献番号 34)

<抜粋>

B-CLLに対する無作為化第Ⅱ相試験として2F-Ara-A*にマウス/ヒトキメラ型抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である rituximab を2種類の投与スケジュール(2F-Ara-A*と同時期、または終了後に追加)で併用する試験が行われた。全奏効率と完全寛解はともに同時期併用群が終了後追加群よりも優れていた。現在、第Ⅲ相試験で fludarabine と rituximab との併用療法の有用性が検証されている。

* フルダラビン

3) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版.(文献番号 35)

<抜粋>

CLL 細胞表面の CD20 抗原の発現量が少ないのと血液中に可溶性 CD20 抗原が微量存在するために、他の CD20 陽性 B 細胞腫瘍ほど抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab は効かない。しかし抗体量を増やすことで治療効果が上げることがわかった。Rituximab に fludarabine と cyclophosphamide を加えた治療法では、高率に完全寛解が得られ、従来は得られなかった分子レベルでの完全寛解、すなわち PCR 法で白血病細胞が検出されない完全寛解も多数観察されたことから、治癒が期待できる有望な治療法かもしれない。今後の経過報告が待たれる。

4) 血液・腫瘍科. 特集, 慢性リンパ性白血病.(文献番号 36)

・ 鈴宮淳司. CLL 治療のストラテジー. p37-44.

2. First line therapy

④リツキシマブ単独および併用化学療法: CLLにおけるCD20の低い発現強度や血管内に腫瘍量が多いため早くに抗体が消失することなどが原因で単剤での有効性は限られていた。高用量投与や投与間隔を狭めて治療強度を増すことで奏効率は向上したが、CR率は向上しなかった。そのためリツキシマブ併用化学療法が開発された。またフルダラビン療法に併用するリツキシマブの投与方法の検討のために無作為化比較第Ⅱ相が実施され、フルダラビンと連続投与するよりも同時投与が成績がよいと報告された。さらに後方視的研究報告であるが併用療法の方がフルダラビン単独療法よりもPFSもOSも良好という報告や、FC療法にリツキシマブを併用し70%という高いCR率が得られたと報告がある。さらにこの論文は、NCI治療効果判定基準に加えて、フローサイトメトリーを使用した腫瘍残存細胞の検索を実施し、リツキシマブを加えることにより深い寛解状態が得られることを示した。このように、リツキシマブ併用フルダラビン療法またはリツキシマブ併用FC療法の有用性が報告されてきているが、前向き比較試験のエビデンスではないこと、わが国ではリツキシマブにCLLに対する保険適応がないので、一般臨床でこのような治療を実施すべきではなく、実施する場合は臨床試験として行うべきと考える。

<途中 省略>

4. 維持療法

インターフェロンαの有効性はないため推奨されていない。アレムツズマブの有効性は報告されているが、はっきりとしたエビデンスはなく、またわが国では使用が認可されていない。リツキシマブに関する保険適応はなく、またそのエビデンスは証明されていない。

- ・ 糸山貴浩、宇都宮興. フルダラビンを中心とする薬物療法. p.45-50.

抗体療法とフルダラビンの併用療法 (chemoimmunotherapy)

<抜粋>

抗 CD20 抗体 (rituximab) は B 細胞リンパ腫に高い有効性が認められているが、CLL に対する通常量の単独投与での奏効率は低く、投与量の増量も OR 率が改善するのみで CR 例は稀である。しかしながら、フルダラビンとの併用療法では興味深い結果が報告されている。Schultz らは、アルキル化剤などの前治療の有無に関わらず、フルダラビンと rituximab との併用療法は、フルダラビン単独やフルダラビンと CY (シクロホスファミド) の併用療法に勝るとも劣らない CR 率および OR 率を報告している。Byrd らは未治療の CLL 患者に対し、フルダラビンと rituximab を並行して投与する concurrent レジメン群と、フルダラビン単独投与 2 か月後に 4 回の rituximab 投与を行う sequential レジメン群の無作為比較試験を行い、concurrent レジメン群により高い CR 率および OR 率を認めている。M. D. Anderson Cancer Center グループの Keating らや Wierdra らは、未治療および既治療 CLL 患者に対する、フルダラビン、CY および rituximab の 3 者併用療法の結果を報告している。既治療群でも CR 率 25%、OR 率 73% と高い奏効率を示したが、未治療群では CR 率 70%、OR 率 95% とさらに高い効果を示した。ここで、Keating らは治療後の骨髄を、フローサイトメトリーにより CD5+CD19+細胞を残留病変として検討しているが、CR 例の 78% (120/153 例) で CD5+CD19+細胞は 1% 未満であった。さらに興味深いことに Wierda らは、免疫グロブリン H 鎖可変領域をターゲットとした polymerase chain reaction 法による治療後の残留病変を評価し、CR を得た 37 例中 12 例 (32%) に分子生物学的寛解を証明している。アルキル化剤を中心とした歴史的治療に比べ、フルダラビンを含むレジメンの生存期間に対する優位性は、これまで明らかでなかった。Byrd らおよび Wierda らは、rituximab とフルダラビンを含む併用レジメンによる生存期間を rituximab を含まないレジメンと後方視的に検討し、いずれも rituximab を含む併用レジメン群が OS においても統計的に上回っているとした。Rituximab とフルダラビンを含む併用療法により得られる分子生物学的寛解など、質の高い寛解状態が生存期間の延長につながる可能性がある。現在欧米で進行中のフルダラビンと rituximab の併用の有無による、無作為比較試験の成果が期待される。

- ・ 伊豆津宏二. CLL に対する抗体療法・抗体併用化学療法. p.51-57.

リツキシマブ単剤療法の効果と限界

リツキシマブは B 細胞リンパ腫の予後を大きく改善してきた。濾胞性リンパ腫に代表される低悪性度リンパ腫に対してリツキシマブは単剤でも有効性が高く、米国での pivotal study ではリツキシマブの標準的投与法(375 mg/m²を週 1 回、4 回投与)により再発例でも 48%の奏効率 (CR 率 6%) が得られている。このうち濾胞性リンパ腫に限ると奏効率は 60%であるのに対して、小リンパ球性リンパ腫 (SLL; CLL のリンパ節病変に相当) での奏効率は 13%にとどまる¹⁾。リンパ節病変と、末梢血・骨髄病変でのリツキシマブの効果の程度が異なり、前者に対する有効性が低いということも指摘されている。German CLL Study Group (GCLLSG) による CLL の既治療例に対するリツキシマブ標準療法の第 II 相試験では、部分奏効が 25%にみられ奏効期間中央値 20 週間と一定の効果が認められた²⁾。しかし、同様の治療はフルダラビン不応性 CLL に対して部分奏効 11%と限られた効果を示すのみであった³⁾。このように既治療 CLL では少なくとも標準的なリツキシマブ単剤療法の効果は期待しにくい。その原因として、細胞膜表面の CD20 の発現が弱いこと、末梢血中の腫瘍量が多いことが薬物動態に影響しうること、血清中に可溶性 CD20 が存在しこれがリツキシマブと結合してしまうこと、などが考えられている。

未治療 CLL/SLL に対するリツキシマブ単剤療法も報告されている。未治療インドレントリンパ腫に対して維持療法を含むリツキシマブ単剤療法〔標準的投与法による寛解導入と、安定 (stable disease; SD) 以上の効果が得られた場合に半年ごとに標準的投与法による維持療法を 2 年間繰り返す〕を行う臨床試験では SLL/CLL に対する奏効率は 70%と高く、無増悪生存期間でも濾胞性リンパ腫と有意差がみられなかった。しかし、濾胞性リンパ腫ではみられなかった奏効後 18 か月以内の増悪が SLL ではみられ、未治療例でもリツキシマブ単剤療法を積極的に選ぶ根拠はない。

CLL に対するリツキシマブの効果を高めるために、高用量投与と頻回投与という 2 つの方法が試みられた。CLL (一部他の白血化 B 細胞腫瘍を含む) におけるリツキシマブの最大耐量を決めるための用量漸増試験では、奏効率が 1 回投与量 500~800 mg/m² では 22%、1,000~1,500 mg/m² では 43%、2,250 mg/m² では 75%と用量-反応関係が認められた。また、最大投与量に至るまで grade 3 以上の有害事象は認められなかった。一方、再発・治療不応性 SLL/CLL に対してリツキシマブ 375 mg/m²を週 3 回、4 週間投与する頻回投与の臨床試験では奏効率 45% (CR 率 3%)、奏効期間中央値 10 か月で、この方法により奏効率を高められる可能性が示唆された。

リツキシマブ投与の問題点

リツキシマブ投与時、末梢血中に腫瘍細胞が多いと重篤な infusion reaction の頻度が高いことが知られている。このためリツキシマブの添付文書では末梢

血中腫瘍細胞 $>25,000/\mu\text{L}$ の場合、投与に際してとくに注意が必要とされている。CLL ではこれに相当する場合がとくに多い。これを回避するため、十分な救急処置ができる環境下で、まず1日目に低用量(100 mg)を4時間かけて投与し、2日目に $375\text{ mg}/\text{m}^2$ を投与するという「ステップアップ」投与方法が提案されている。上記のリツキシマブ頻回投与の臨床試験では、この投与方法を用いて1回目投与時に20/33例でinfusion reactionがみられ、うち13人で一過性低酸素血症、低血圧、呼吸困難により投与が中断されたが、ほとんどの場合軽症にとどまった。また、稀であるが腫瘍崩壊症候群も報告されているため、末梢血腫瘍量が多い例ではアロプリノールと輸液による予防が推奨されている。

リツキシマブ併用化学療法

リツキシマブはフルダラビンによる抗腫瘍効果と相乗的に作用して効果を高めることが *in vitro* の実験で明らかになっている。逆にフルダラビンはCD55、CD59などの抗補体タンパク質の発現低下をきたし、リツキシマブによる補体依存性細胞傷害作用を高めるとされる。これまで、さまざまな方法でのリツキシマブ・フルダラビン併用療法が報告されている。まず、GCLLSGが行ったリツキシマブ・フルダラビン併用療法の第II相試験ではフルダラビンを先行して用い、途中からリツキシマブを併用、フルダラビン終了後にもリツキシマブの投与が行われた。CLL(未治療例20例、再発例11例)患者に対して奏効率は87%(CR率32%)、奏効期間中央値は75週であった。有害事象としてはinfusion reactionが約半数にみられたが多くは軽症であった。CALGB9712試験は未治療CLLに対するフルダラビン・リツキシマブ同時投与とフルダラビン→リツキシマブ逐次投与の効果を比較するランダム化第II相試験である。この試験ではフルダラビン単剤またはフルダラビン・リツキシマブ併用療法を6コース行い、2か月経過の時点で安定(SD)以上が得られた患者は続けてリツキシマブ($375\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回、計4回)投与を受けた。この試験ではCR率は47%対28%で同時投与の方が優れており、有害事象も大差がなかったため、その後のフルダラビン・リツキシマブ併用療法では同時投与が望ましいとされた。ただし同時投与と逐次投与では全奏効率、無増悪生存期間に有意差がみられなかった。CALGB 9712試験の患者の予後を、ヒストリカルコントロールとしてリツキシマブを使わないCALGB 9011試験の患者の予後と比較したところ、全奏効率(84%対63%)、CR率(38%対20%)だけでなく、無増悪生存期間(2年時点67%対45%)、全生存期間(2年時点93%対81%)においてリツキシマブ併用療法の方が優れていた。また感染症の発症は同等であった。

フルダラビン、シクロホスファミド(FC)療法はフルダラビン単剤療法と比較してCR率、無増悪生存期間について有利であることを示す結果が複数のグループにより報告されている。さらにFC療法にリツキシマブを加えたFCR

療法では再発 CLL、未治療 CLL のいずれかにおいても FC 療法を含む他の治療より優れた治療効果を示し、とくに未治療例では生存期間を改善する可能性が示唆されている。M. D. アンダーソンがんセンター (MDACC) で行われた CLL 再発例に対する FCR 療法では、前治療が中央値 2 レジメンで、ほとんどがフルダラビン既治療例、うち 34 人は FC 療法既治療例、37 人はフルダラビン不応性例 (定義は後述) という患者を対象として全奏効率 73% (CR 率 25%) であった。FC 既治療例全体でも全奏効率 74% (CR 率 24%)、フルダラビン不応性例でも全奏効率 58% (CR 率 6%) と一定の効果がみられた。経過観察期間中央値はいまだ 28 か月、生存期間中央値は 42 か月で、これらは CR が得られた患者ほど長い傾向があった。Infusion reaction は 63% の患者にみられたが、一般に軽度であった¹⁴⁾。よって FCR 療法は FC 療法を含む治療後に有用な救援療法と考えられる。一方、未治療 CLL に対する FCR 療法の第 II 相試験も報告されている。Rai stage III~IV が 33% と高リスクの患者が少ないが、全奏効率 95% (CR 率 70%、nodular PR 率 10%) と非常に高い CR 率を示した。さらに 3 分の 2 の患者でフローサイトメトリーにて骨髄中の微小残存病変 (MRD) が陰性となり、この場合の 4 年時無増悪率は 69% と高率であった。有害事象としては好中球減少 (grade 3、4) が 52% のコースでみられ、軽症を含む感染症が 13% のコースに合併した。また infusion reaction の多くは軽症であった。なお高齢者では感染の頻度が高く、年齢が奏効率や生存期間について予後因子となっていた。

また、FCR 療法では自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の頻度が他のフルダラビン併用療法と比較して減るのではないかとすることも期待されている。また、FCR 療法前から AIHA を合併していた患者でも FCR 療法が完遂でき、AIHA が軽快した例がある一方、増悪は少なく、少なくとも未治療 CLL で治療前に AIHA があっても FCR 療法が禁忌と考えなくてよいのではないかと結論されている。このように、今のところ最強の治療法の 1 つである FCR 療法であるが、FC 療法後の再発例に対しても高い奏効率を得られることが確認されつつある一方で、未治療 CLL に対する初期治療として FC 療法などと比較して長期予後が優れていることを直接示すデータは今のところ得られていない。GCLLSG を中心にヨーロッパで未治療 CLL に対して FC 療法と FCR 療法を比較する第 III 相試験が進行中である。さらに GCLLSG を中心として未治療 CLL のうち従来は治療対象とならなかった Binet 病期 A の患者のうち高リスク群 (以下の予後不良因子 2 つ以上: 免疫グロブリン VH 未変異、リンパ球数倍化時間 < 12 か月、染色体異常 (11q か 17p 欠損)、血清チミジンキナーゼ > 10U/L) を対象とした FCR 療法と経過観察の第 III 相比較試験 (CLL7) も行われている。これは、強力な早期治療により MRD 陰性化を図ることで、CLL の長期予後が改善するかどうかを見極めるための臨床試験である。一方、再発 CLL についても FCR 療法と FC 療法を比較する無作為割付比較試験が行われている。同様にフルダラビン・シクロホスファミド・ミトキサントロン

(FCM)療法とリツキシマブ併用 FCM 療法とを比較するランダム化第 II 相試験も行われている。

FCR 療法と同様の考え方で、プリン誘導体の中でも骨髄抑制が軽度とされるペントスタチンを用いた PCR 療法 (pentstatin、cyclophosphamide、rituximab) の治療成績も報告されている。有症状の未治療 CLL 65 人 (53% の患者が Rai 高リスク、71% の患者が免疫グロブリン VH 未変異) に対して全奏効率 91% (CR 率 41%、nPR 率 22%)、観察期間中央値 26 か月で無増悪生存期間中央値 32.6 か月であった。CR + nodular PR 例 40 人のうち 24 人がフローサイトメトリー上骨髄 MRD 陰性となり、その場合には無増悪生存期間がより優れていた。PCR 療法での血液毒性は grade 3 以上のものが 58% の患者にみられたが、総じて軽度であった。未治療 CLL に対する FCR 療法での CR 率の方が PCR 療法での CR 率より高く、一見有利にみえるが、患者背景が異なるため単純な比較は困難である。未治療・再発 CLL において PCR 療法と FCR 療法の成績を比較する臨床試験も進行している。

<途中 省略>

おわりに

以上、リツキシマブとアレムツズマブの CLL 治療における意義についてみてきた。アレムツズマブは 2006 年 6 月現在、世界 46 か国で承認されている中、国内では未承認で本剤が使えるまでにはまだ時間がかかるであろう。一方、リツキシマブは B 細胞リンパ腫に対して広く用いられているが、本邦では「CLL」がリツキシマブの適応症となっていない。このことが CLL に対してリツキシマブ併用療法を行う際に懸念される。一方、SLL はリツキシマブの適応症となっているが、そもそも WHO 分類でも同一疾患単位として扱われている両者を分けることは困難である。CLL/SLL に対するリツキシマブ併用化学療法の適応について、診察上および保険審査のうえでの指針が必要と思われる。

(4) 学会また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) Hematology 2009, American Society of Hematology Education Program Book. Proposal of an algorithm for first- and second-line therapy of CLL. (文献番号 7)

Chemoimmunotherapy

Combination Using Rituximab

Since preclinical studies showed evidence for a synergy between rituximab and fludarabine,²⁷ rituximab combinations with fludarabine-based regimens were investigated in several phase II trials. In a trial on 31 previously treated or untreated patients with CLL, the combination of fludarabine with rituximab (FR) showed 27 (87%) responses and 10 (32%) CRs.²⁸ The CALGB 9712 protocol

combined rituximab with fludarabine in either a sequential or concurrent regimen in a randomized study. Patients (n=104) with previously untreated CLL received 6 cycles of fludarabine, with or without rituximab, followed by 4 once-weekly doses of rituximab.²⁹ OR and CR rates were higher in the concurrent group (90% and 47% vs 77% and 28%). All patients of the CALGB 9712 protocol treated with fludarabine and rituximab were compared retrospectively with 178 patients from the previous CALGB 9011 trial, who received only fludarabine.³⁰ The patients receiving fludarabine and rituximab had a better PFS and OS than patients receiving fludarabine alone. Two-year PFS probabilities were 67% versus 45%, and 2-year OS probabilities were 93% versus 81%.

Similarly, the combination of FC with rituximab (FCR) was investigated in a phase II trial on 300 patients with previously untreated CLL. FCR resulted in an OR rate of 95%, with CR in 72%, nodular PR in 10%, PR due to cytopenia in 7%, and PR due to residual disease in 6%.³¹ Six-year OS and failure-free survival were 77% and 51%, respectively. Median time to progression was 80 months.

These results led the GCLLSG to conduct a randomized trial:³² 817 patients (median age 61 years) with good physical fitness were randomly assigned to receive 6 courses of FC (n=409) or FCR (n=408). Sixty-four percent were at Binet stage B, 32% Binet C and 5% Binet A. FCR induced a higher OR rate than FC (92.8% vs 85.4%) and more CR (44.5 vs 22.9) ($P < .001$). PFS at 2 years was 76.6% in the FCR arm and 62.3% in the FC arm ($P < .01$). FCR treatment was more frequently associated with CTC grade 3 and 4 neutropenia (FCR 34%; FC 21%), while other side effects were not increased. Treatment-related mortality occurred in 2.0% in the FCR and 1.5% in the FC arm. A systematic analysis of prognostic factors including molecular cytogenetics showed that the positive effect of FCR applied for most prognostic subgroups. However, FCR did not improve the PFS or OS of patients with a del (17p).

Similar results were obtained in a trial comparing FCR to FC in second-line treatment of CLL³³: 272 patients were treated with FC and 274 with FCR. OR rates were 58% and 70% for FC and FCR, respectively, with 13% and 24.3% CR. Time to treatment failure was 20.6 versus 30.6 months. Taken together, these results suggest that the addition of rituximab of fludarabine based therapies represents a significant advance in treatment of CLL (Table 3).

CLL often occurs in elderly patients with relevant comorbidity. Therefore, a dose modified FCR- Lite regimen to maintain the efficacy but decrease the toxicity of the FCR regimen was investigated in 50 untreated patients with CLL (median age

58 years).³⁴ The FCR-Lite regimen used a reduced dose of the two cytostatic agents (fludarabine to 20 mg/m² and cyclophosphamide to 150 mg/m² days 2-4 during cycle 1 and days 1-3 in cycles 2-5) and an increased dose of rituximab (day 1 of cycle 1 at a dose of 375 mg/m²; cycles 2-5 on day 1 at 14 of each cycle). Maintenance rituximab at 500 mg/m² was given every 3 months until progression. Using the IWCLL 2008 guidelines,³⁵ the CR rate was 77% for 50 previously untreated patients with CLL with an OR rate of 100%. At a median follow-up of 2.4 years all complete responders remained in CR except for one patient who died of myocardial infarction while still in remission. Five patients with PRs died within 2 years of completing FCR-Lite. Grade 3/4 neutropenia was documented in only 13% of cycles, which is lower than observed with usual FCR regimen. This regimen requires further testing in larger trials.

Additional variations of the FCR regimen have been tested to further improve its efficacy. In one study, 48 previously untreated patients with high-risk CLL including del (17p) were treated with FCR plus alemtuzumab (CFAR).³⁶ This CFAR regimen produced more MRD eradication than FCR, but at the expense of greater myelosuppression. In another study, mitoxantrone was combined at 6 mg/m² on day 1 of each cycle with FCR in previously untreated patients with CLL.³⁷ Seventy-two patients were treated, leading to an OR rate of 93%, MRD-CR rate of 46%, MRD+CR rate of 36% and 10% PRs. Major infections were reported in 8% of cycles.

An alternative attempt was the substitution of fludarabine in the FCR regimen by pentostatin (PCR) in order to reduce the myelotoxicity. In a phase III randomized trial of FCR versus PCR in previously untreated and minimally treated patients with CLL there were no statistical differences between treatments in OS or response.³⁸ Infection rate (fever >101° F requiring antibiotics) was the primary endpoint of this study, which also showed no significant difference between the two arms (31% in FCR and 34% in PCR).

Bendamustine has been combined with rituximab (BR) in 81 patients with relapsed CLL. ³⁹ Patients received 70 mg/m² of bendamustine on days 1 and 2 and 375mg/m² of rituximab on day 1 of the first cycle and 500 mg/m² on day 1 of subsequent cycles administered every 28 days for up to 6 cycles. Grade 3/4 neutropenia and thrombocytopenia occurred in 12% and 9% of all courses, respectively. There were 16 episodes (5%) of grade ≥3 infections, with treatment-related deaths in 4% of patients. OR rate was 77%, with 15% CRs. These results compare favorably with the FCR regimen in that BR achieves similar response rates, but induces fewer neutropenias than FCR. Therefore, the

GCLLSG currently compares BR to FCR in phase III trial, the CLL 10 protocol.

Several other combinations have been investigated, such as cladribine with rituximab, methylpredonisolone plus rituximab followed by alemtuzumab, or rituximab plus alemtuzumab. Their detailed description is beyond the scope of this paper, since none of them resulted in higher efficacy as compared with FCR.

Conclusion

First-line treatment

With the increasing potential of newer chemoimmunotherapy combinations, selecting the right treatment for a patient with CLL has become a task that requires a high degree of professional experience. **Table 4** proposes an algorithm for the selection of the best treatment option, which is based on three potentially relevant points to consider:

- a. The physical condition (fitness and comorbidity) of the patient, which is independent of calendar age.
- b. The prognostic risk of the leukemia as determined by genetic and other prognostic factors.
- c. The Rai or Binet stage of the disease

Patients at early stage (Binet A and B, Rai 0-II) without symptoms usually do not require therapy. Early treatment is currently tested in clinical trials for patients at high risk. In patients with advanced (Binet C, Rai III-IV) or active, symptomatic disease, treatment should be initiated. In this situation, patients need to be evaluated for their physical condition (or comorbidity). To patients in good physical condition (“go go”), as defined by a normal creatinine clearance and a low score at the “cumulative illness rating scale” (CIRS),⁵⁸ an FCR combination therapy should be offered. Patients with relevant comorbidity (“slow go”) may be offered either chlorambucil or a dose-reduced fludarabine containing regimen for symptom control.

Patients with symptomatic disease and with del (17p) or p53 mutations respond poorly to fludarabine or FC, and show a response rate of approximately 50% to alemtuzumab monotherapy or combination therapy, or to FCR, but these responses usually have a short duration of a few months to 1.5 years.^{17,32,59} Therefore, these patients should be treated within experimental protocols and proposed an allogeneic stem cell transplant whenever possible. Patients with del(17p) may respond to alemtuzumab monotherapy or combination therapy.

While an extensive review of all treatment options of relapsed or refractory CLL is beyond the scope of this paper, **Table 4** summarizes some principles of the management of patients at relapse according to the duration of remission and the physical fitness.

In general, the first-line treatment may be repeated, if the duration of the first remission exceeds 12 months (or with the modern chemoimmunotherapies 24 months). The choice becomes more difficult and limited in treatment-refractory CLL (as defined by an early relapse within 6 months after the last treatment) or in cases with the chromosomal aberration del(17p). In principle, the initial regimen should be changed. The following treatment options exist.

- Alemtuzumab alone or in combination.^{13,41}
- Flavopiridol (if available or in clinical trials).⁴⁹
- Lenalidomide (if available or in clinical trials).⁴⁸
- Allogeneic stem cell transplantation with curative intent.⁶⁰

The choice of one of these options strongly depends on the fitness of the patient. According to recent recommendations of an EBMT consensus group, physically fit patients with refractory CLL or with del(17p) should be offered an allogeneic transplantation, since their prognosis has remained extremely poor with conventional therapies.⁶⁰ Finally, it is important to emphasize that patients with refractory disease should be treated within clinical trials whenever possible.

Table 4

Stage	Fitness	Molecular cytogenetics	First-line treatment	
			Standard	Alternatives
Asymptomatic Binet A-B or Rai 0-II	Irrelevant	Irrelevant	None	Only in trials: treat high-risk patients
Binet C or Rai III-IV, or symptomatic disease (any stage)	Go Go	No del (17p)	FCR	BR, FR, FA, FCA
		Del (17p)	FCR, A or FA→ Allo SCT	
	Slow Go	No del (17p)	CLB	CLB+R, CLB+GA101, B, dose reduced F or FC or FCR
		Del (17p)	A?	

Stage	Fitness	Molecular cytogenetics	Relapse therapy	
			Standard	Alternatives
Early (< 1 year) = refractory disease	Go Go	No del (17p)	A of FA→ Allo SCT	BR, flavopiridol, lenalidomide
		Del (17p)	A of FA→ Allo SCT	Flavopiridol, lenalidomide
	Slow Go	No del (17p)	A	BR, B, lenalidomide
		Del (17p)	A	Lenalidomide

Late (> 1 year)	Go Go & Slow Go		Repeat first line	
<p>Clb: chlorambucil, F: fludarabine, C: cyclophosphamide, A: alemtuzumab, R: rituximab, B: bendamustine, Allo SCT: allogeneic transplantation, GA101: novel anti-CD20 antibody</p>				
<p>13. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. <i>J Clin Oncol.</i> 2002;20:3891-3897. (文献番号 37)</p> <p>15. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. <i>N Engl J Med.</i> 2002;347:452-453. (文献番号 38)</p> <p>17. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25:5616-5623. (文献番号 39)</p> <p>27. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. <i>Br J Haematol.</i> 2001; 114:800-809. (文献番号 40)</p> <p>28. Schulz H, Klein SH, Rehwald, U et al. Phase II study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood.</i> 2002; 100: 3115-3120. (文献番号 41)</p> <p>29. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). <i>Blood.</i> 2003;101:6-14. (文献番号 18)</p> <p>30. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. <i>Blood.</i> 2005;105:49-53. (文献番号 19)</p> <p>31. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood.</i> 2008;112:975-980. (文献番号 15)</p> <p>32. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Flink A-M, et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. <i>Blood.</i> 2008;112:325. (文献番号 42)</p> <p>33. Robak T, Moiseev SI, Dmoszynska A, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the international randomized phase III REACH Trial [abstract]. <i>Blood.</i> 2008; 112:1ba-1. (文献番号 43)</p> <p>34. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(4):498-503. (文献番号 44)</p> <p>35. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. <i>Blood.</i> 2008; 111:5446-5456. (文献番号 45)</p> <p>36. Wierda WG, O'Brien SM, Faderl SH, et al. CFAR, an active frontline regimen for high-risk patients with CLL, including those with del 17p [abstract]. <i>Blood.</i> 2008;112:2095. (文献番号 46)</p> <p>37. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) is a highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia [abstract]. <i>Blood.</i> 2008;112: 2097. (文献番号 47)</p> <p>38. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia [abstract]. <i>Blood.</i> 2008;112:327. (文献番号 48)</p> <p>41. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23:7024-7031. (文献番号 49)</p> <p>48. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24:5343-5349. (文献番号 50)</p>				

49. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109:399-404. (文献番号 51)
58. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:1582-1587. (文献番号 52)
59. Stilgenbaur S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:3994-4001. (文献番号 53)
60. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21:12-17. (文献番号 54)

2) Hematology 2010, American Society of Hematology Education Program Book. Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia. (文献番号 8)

Another debate that exists regarding the treatment of CLL patients is whether FR (fludarabine plus rituximab) or FCR (fludarabine, cyclophosphamide, plus rituximab) should be the choice for initial therapy. Data from the German CLL study Group CLL4 trial demonstrated improved response rates and progression-free survival, but no improvement in overall survival, for fludarabine (F) + cyclophosphamide (FC) as compared to F as initial therapy for patients with CLL.⁴⁸ In subgroup analysis, deletion 11q was the only negative prognostic marker that remained predictive of improved progression free survival for FC, compared with F chemotherapy. But of even greater significance, overall survival was improved for the deletion 11q patients who received FC compared with those who received F chemotherapy. From these data, it could be concluded that, in patients with deletions of 11q, FC combination therapy must be utilized over F.

In my practice, I typically use FR as my firstline chemotherapy treatment for patients with CLL in the absence of deletion 11q or 17p. For those patients with deletion 11q, FCR is my preference based on data derived from the German CLL Study Group CLL4 trial. It is important to remember that there are no data available regarding FR versus FCR, and it is unknown whether rituximab might overcome some of the benefit of FC, compared with F. With regard to the patients with deletion 17p, if their disease is predominantly in the bone marrow, my preference is to utilize alemtuzumab. For those patients with deletion 17p and bulky lymphadenopathy, I favor FCR over alemtuzumab over concerns related to the lesser efficacy of alemtuzumab on bulky lymphadenopathy.

48 Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Busch R et al. Biologic and clinical markers for outcome after fludarabine (F) or F plus cyclophosphamide (FC) – comprehensive analysis of the CLL4 trial of the GCLLSG [abstract 2089]. *Blood*. 2008; 112. (文献番号 55)

3) 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ), Stage I, II, III, and

IV Chronic Lymphocytic Leukemia. (文献番号 5)

Treatment options:

Several decades of large, randomized, prospective trials of previously untreated patients have demonstrated statistically significant improvements in response rates, event-free survival, and progression-free survival (PFS) with comparison of combinations of drugs versus single-agent alkylators,[1,2] but only two trials have shown statistically significant improvement in overall survival (OS).[3,4]

The first trial, a comparison of chlorambucil versus fludarabine, after 15 years of median follow-up, showed improved median OS for patients on the fludarabine regimen at 63 months versus 59 months ($P = .04$), and an improved percentage of patients were alive at 8 years (31% vs. 19%, $P = .04$).[3,5][Level of evidence: 1iiA]

The second trial, which had 817 patients, compared FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) versus FC (fludarabine + cyclophosphamide) with a median follow-up of 38 months and showed improved OS at 3 years for the rituximab combination (i.e., 84% vs. 79%, $P < .01$).[4][Level of evidence: 1iiA] Yet neither fludarabine nor FCR has been compared in a randomized study against watchful waiting in asymptomatic or minimally affected patients.

The improvements in response rates from more intensive regimens have maximized the clearance of minimal residual disease. The surrogate endpoint of such clearance of residual disease, however, has not been shown to improve survival in a randomized prospective trial; the necessary study would take patients who fail to completely clear the marrow with induction therapy and randomly assign them to further alternative treatment versus the same treatment later at relapse, looking at OS as the primary endpoint.[1,2] The sequencing of the following treatment options cannot be determined from the current set of completed clinical trials. When patients become symptomatic or require treatment, FCR has become the most frequently chosen option outside of a clinical trial, mostly on the basis of the previously described prospective study.[4]

Note: These options are roughly ordered by level of toxic effects, starting with the least toxic options.

1. Observation in asymptomatic or minimally affected patients.[6] (以下、省略)
2. Rituximab, a murine anti-CD20 monoclonal antibody.[7-11] When used alone, higher doses of rituximab or increased frequency or duration of therapy is required for comparable responses to those seen for other indolent lymphomas.
3. Ofatumomab is a human anti-CD20 monoclonal antibody.[12] (以下、省略)
4. Oral alkylating agents with or without corticosteroids.[13] (以下、省略)
5. Fludarabine, 2-chlorodeoxyadenosine, or pentostatin as seen in the

CLB-9011 trial, for example.[15-20] (以下、省略)

6. Bendamustine. (以下、省略)

7. Combination chemotherapy.

A trial of 817 patients comparing FCR versus FC with a median follow-up of 38 months showed improved OS at 3 years for the rituximab combination (84% vs. 79%, $P < .01$).[4][Level of evidence: 1iiA] FCR has never been compared to watchful waiting up front in asymptomatic or minimally affected patients. The improvements in response rates from more intensive regimens have maximized the clearance of minimal residual disease (MRD). But the surrogate endpoint of MRD clearance has not been proven to be a valid surrogate for improved survival in a randomized prospective trial; the necessary study would take patients who fail to completely clear the marrow with induction therapy and randomly assign them to further alternative treatment versus the same treatment later at relapse looking at OS as the primary endpoint.[1,2]

- Fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab.[32-34]
- Fludarabine plus rituximab as seen in the CLB-9712 and CLB-9011 trials.[35]
- Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab.[4,36]
- Pentostatin plus cyclophosphamide plus rituximab as seen in the MAYO-MC0183 trial, for example.[37,38]
- CVP: cyclophosphamide plus vincristine plus prednisone.[39]
- CHOP: cyclophosphamide plus doxorubicin plus vincristine plus prednisone.[40]
- Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine as seen in the E2997 trial and the LRF-CLL4 trial, for example.[41,42]
- Fludarabine plus chlorambucil as seen in the CLB-9011 trial, for example.[43]

A meta-analysis of ten trials comparing combination chemotherapy (before the availability of rituximab) to chlorambucil alone showed no difference in OS at 5 years.[6][Level of evidence: 1iiA]

8. Involved-field radiation therapy. (以下、省略)

9. Alemtuzumab (campath-1H), the monoclonal antibody directed at CD52, has been used as first-line therapy and after relapse from prior chemotherapy. (以下、省略)

10. Bone marrow and peripheral stem cell transplantations are under clinical evaluation.[53-58] (以下、省略)

4 Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM, et al.: First-line treatment with fludarabine (F),

cyclophosphamide(C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL study group. [Abstract] Blood 114 (22): A-535, 2009. (文献番号56)

- 7 Mavromatis B, Cheson BD: Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21(9):1874-81. (文献番号57)
- 8 O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al.: Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19(8):2165-70. (文献番号22)
- 9 Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al.: Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. J Clin Oncol 2001;19(8):2153-64. (文献番号23)
- 10 Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al.: Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2003;21(9):1746-51. (文献番号58)
- 11 Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al.: Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2008;22(11):2048-53. (文献番号59)

- 4) 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma -- Follicular Lymphoma. (文献番号6)

“National Comprehensive Cancer Network Guidelines, CLL/SLL”において、リツキシマブを用いた治療法について規定されている。

- 5) カナダ British Columbia Cancer Agency, Cancer Management Guidelines, Lymphoma (Including Chronic Leukemia and Myeloma), Chronic Leukemia (文献番号9)

4.2.3 Treatment

1. CHEMOTHERAPY

a) CLL without immune mediated hemolysis or thrombocytopenia Recommended treatment protocol: fludarabine + rituximab (LYFLUDR). Note that rituximab is not included in the initial 1-2 cycles if the total WBC is markedly elevated (see protocol). The combination of fludarabine + rituximab provides the best balance of tolerability and improved progression free and overall survival (Byrd, Blood 2003;101:6-14; Byrd, Blood 2005:105:49-53). (文献番号 19)

b) CLL with immune mediated hemolysis or thrombocytopenia Prednisone, given in high daily doses, > 40 mg/day, is the drug of choice for the initial two to four weeks of management of patients with CLL-associated hemolytic anemia or thrombocytopenia. The acute CLL-related immune mediated cell destruction should be stopped or at least well controlled before additional chemotherapy is started, usually after prednisone has been given for 2-3 weeks. After control of the immune mediated cell destruction is established the prednisone can be tapered and stopped and treatment with CVP + rituximab (LYCVPR) used for

at least two cycles before switching to fludarabine + rituximab (LYFLUDR) to conclude the treatment. Folic acid supplementation should be given to patients with active hemolysis.

Hallek, Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL, Blood 2008;111:5446-56 (文献番号 45)

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がん情報サービス、慢性リンパ性白血病・小細胞性リンパ腫 (文献番号 60)

分子標的薬の抗体療法も注目されています。B細胞性リンパ球の95%以上に発現しているCD52に対する、ヒト化モノクローナル抗体であるアレムツズマブ(キャンパス-1H)が、治療抵抗性の慢性リンパ性白血病に有効です。同じように、B細胞性のリンパ球に発現しているCD20に対する、ヒト化モノクローナル抗体のリツキシマブ(リツキサ)が有効であることも報告され、フルダラビンやシクロホスファミドとの併用での効果が期待されています。

- 2) 米国 National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ)日本語版. 先端医療振興財団臨床研究情報センター、がん情報サイト、がん情報要約、慢性リンパ性白血病の治療 (PDQ®). (文献番号 61)

日本における本疾患の治療方針は欧米と同様であり、海外のガイドラインを基に治療が行われている。

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

- 1) 本邦における臨床試験成績

本邦において、リツキシマブの慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験が実施されているか、確認できていない。

また、臨床研究(試験)情報検索(国立保健医療科学院、<http://rectportal.niph.go.jp/index>)において、「慢性リンパ性白血病」をキーワードに検索を実施した結果、リツキシマブの慢性リンパ性白血病に対する臨床試験は検索できなかった。

- 2) 本邦における臨床使用実態

海外では実施された臨床試験データを基に、欧米での承認用法・用量である375 mg/m²と500 mg/m²を組み合わせた方法で治療を行っている。しかし、本邦では慢性リンパ性白血病(CLL)と同一疾患と考えられている、リンパ節が主たる増殖部位である小リンパ球性リンパ腫(small lymphocytic lymphoma)は、他のCD20発現B細胞リンパ腫としてリツキシマブを含む治療が実施されている。しかし、慢性リンパ性白血病に関しては、体系的な臨床使用実態調査が行われたことは確認していない。

なお、小リンパ球性リンパ腫は、リツキシマブが承認を取得している効能・効果の「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に含まれる病理組織型の 1 つである。

(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>

欧米において、リツキシマブは慢性リンパ性白血病治療の標準的薬剤に位置づけられていることから、リツキシマブの作用機序を考慮し、「CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病」に有効とすることは妥当である。

<要望用法・用量について>

欧米で承認されている用法・用量であり、化学療法との併用により欧米で一般的に使用されていることから、日本においても、専門医の十分な管理下で使用する場合、日本の患者に適用可能であることから、妥当である。

<臨床的位置づけについて>

欧米において、リツキシマブは慢性リンパ性白血病治療の標準的薬剤に位置づけられていることから、日本においても慢性リンパ性白血病治療薬として使用されることは妥当である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本国内の患者数が少ないことから、試験の実行可能性には懸念があるが、現在日本で承認されている用法・用量と異なることから、リツキシマブ 500 mg/m² の忍容性確認試験が必要であると考えられる。その結果を受け、非ホジキンリンパ腫での臨床使用において、日本と欧米の間に有効性および安全性に相違はなく(文献番号 65-71)、欧米において多くの根拠データが存在し、日本と欧米との間で慢性リンパ性白血病に対する治療方針に相違はないことから、公知申請承認等による早期対応が妥当であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数

慢性リンパ性白血病患者の総数については、厚生労働省が公表している厚生労働統計一覧より、患者調査-平成 20 年患者調査- 閲覧-年次-2008 年 (Available from : <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268>)における「表番号 100 総患者数、傷病基本分類別」の「C911 慢性リンパ性白血病」にあるとおり、2,000 人と推測される。(文献番号 72)

また、本疾患は、欧米においては全白血病の約 30%を占めるが、日本においては全白血病の約 1~3%といわれている。(文献番号 73) 厚生労働統計一覧より、患者調査-平成 20 年患者調査- 閲覧-年次-2008 年 (Available from :

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268>) (文献番号 72)「表番号 99 総患者数, 性・年齢階級×傷病中分類別」において、白血病の総数は 29,000 人とされていることから、約 870 人(3%)とも推測できる。

6. 参考文献一覧

1. National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ). Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment, General information about chronic lymphocytic leukemia. Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional> [cited 2011 August 3]
2. 独立行政法人国立がんセンターがん対策情報センター、がん情報サービス、慢性リンパ性白血病・小細胞性リンパ腫. Available from:
<http://ganjoho.jp/public/cancer/data/CLL.html>[cited 2011 August 3]
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747):1164-1174.
4. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10):1756-1765.
5. Stage I, II, III, and IV Chronic Lymphocytic Leukemia, Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment, Physician Data Query, National Cancer Institute. [cited 2011 August 3]
6. Non-Hodgkin's Lymphoma version 4.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011. Available from:
<http://www.nccn.org/index.asp> [cited 2011 August 3]
7. Hallek M. State-of-the art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology /Am Soc Hematol Educ Program*. 2009, p440-449.
8. Furman RR. Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology /Am Soc Hematol Educ Program*. 2010, p77-81.
9. Chronic Leukemia, Lymphoma (Including Chronic Leukemia and Myeloma), Cancer Management Guidelines, Health Professionals Info, BC Cancer Agency. Available from
<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/ChronicLeukemia.htm> [cited 2011 September 14]
10. Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 04/19/2011, Supplement Number #5344. Food and Drug Administration.

- Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103705s5344lbl.pdf
[cited 2011 August 25]
11. European Medicines Agency. Mabthera, rituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera -EMA/H/C/000165 -II/0070/G. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [cited 2011 August 25]
 12. Health Canada. RITUXAN, product monograph. Available from:
<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00012331> [cited 2011 August 25]
 13. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information. Available from:
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04141-3> [cited 2011 August 25]
 14. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18):4079-4088.
 15. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008; 112(4):975-980.
 16. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18):4070-4078.
 17. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood.* 2011; 117(11):3016-3024.
 18. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood.* 2003; 101(1):6-14.
 19. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood.* 2005; 105(1):49-53.
 20. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and

- rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3):437-443.
21. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1; 29(10):1349-1355.
 22. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8):2165-2170.
 23. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8):2153-2164.
 24. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, et al. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2010; 116(19):3705-3714.
 25. Casak SJ, Lemery SJ, Shen YL, et al. U.S. Food and drug administration approval: rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist.* 2011; 16(1):97-104.
 26. European Medicines Agency Assessment Report for Mabthera (rituximab). Procedure No. EMEA/H/C/165/II/0064. First publised 10/30/2009. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500025826.pdf [cited 2011 August 22]
 27. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011, p928.
 28. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn, U and Prchal J. *Williams Hematology.* 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p1451-1455.
 29. Hong WK, Bast RC Jr., Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III. *Holland Frei Cancer Medicine.* 8th ed. Shelton(CT): People's Medical Publishing House-USA; 2009. p711.
 30. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader G. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 12th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p2237-2239.
 31. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology.* 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p2286-2288.

32. Goldman L and Ausiello D. CECIL MEDICINE 23rd ed. Philadelphia(PA): Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2007. p1407.
33. 磯部泰司、押味和夫.“慢性リンパ性白血病と類縁疾患の治療”. 白血病・リンパ腫・骨髄腫-今日の診断と治療. 押味和夫編. 中外医学社, 2004, p131.
34. 塚崎邦弘.“慢性リンパ性白血病”. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts Ver.3. 坂田洋一、小澤敬也編. 医歯薬出版, 2005, p654.
35. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006. p1479.
36. 特集, 慢性リンパ性白血病. 血液・腫瘍科. 2007, vol. 55, no.1, p1-63
37. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol.* 2002; 20(18):3891-3897.
38. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002; 347(6):452-453.
39. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25(35):5616-5623.
40. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol.* 2001; 114(4):800-809.
41. Schulz H, Klein SK, Rehwald U, et al. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002; 100(9):3115-3120.
42. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Flink A-M, et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2008; 112(11): abstract 325.
43. Robak T, Moiseev SI, Dmoszynska A, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the international randomized phase III REACH Trial. *Blood.* 2008; 112(11):abstract 1ba-1.
44. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009; 27(4):498-503.
45. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and

- treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446-5456.
46. Wierda WG, O'Brien SM, Faderl SH, et al. CFAR, an active frontline regimen for high-risk patients with CLL, including those with del 17p. *Blood*. 2008; 112(11): abstract 2095.
 47. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) is a highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008; 112(11): abstract 2097.
 48. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112: abstract 327.
 49. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28):7024-7031.
 50. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2006; 24(34):5343-5349.
 51. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007; 109(2):399-404.
 52. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older patients. *J Clin Oncol*. 1998; 16(4):1582-1587.
 53. Stilgenbaur S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24):3994-4001.
 54. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007; 21(1):12-17.
 55. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Busch R et al. Biologic and clinical markers for outcome after fludarabine (F) or F plus cyclophosphamide (FC) – comprehensive analysis of the CLL4 trial of the GCLLSG. *Blood*. 2008; 112(11): abstract 2089.
 56. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM, et al.: First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide(C), and rituximab (R) (FCR) improves overall

- survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL study group. *Blood* 2009; 114 (22):abstract 535.
57. Mavromatis B, Cheson BD: Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21 (9):1874-1881.
 58. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2003; 21(9):1746-1751.
 59. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al.: Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2008; 22 (11):2048-2053.
 60. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がん情報サービス、慢性リンパ性白血病・小細胞性リンパ腫 Available from:
<http://ganjoho.jp/public/cancer/data/CLL.html> [cited 2001 August 3]
 61. 米国 National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ)日本語版. 先端医療振興財団臨床研究情報センター、がん情報サイト、がん情報要約、慢性リンパ性白血病の治療 (PDQ®) . Available from:
http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062856#scrollTop [cited 2011 August 3]
 62. Itälä M, Geisler CH, Kimby E, et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *Eur J Haematol.* 2002; 69(3):129-134.
 63. Manches O, Lui G, Chaperot L, et al. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2003; 101(3):949-954.
 64. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Association of serum rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment low-grade or follicular non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol.* 1998; 9(9):995-1001.
 65. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 90(6):2188-2195.
 66. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998; 16(8):2825-2833.
 67. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol.* 2002; 13(6): 928-943.

68. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15(10):3266-3274.
69. Piro LD, White CA, Grillo-Lopez et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1999; 10(6):655-661.
70. Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18(2): 317-324.
71. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2004; 15(5):821-830.
72. 厚生労働統計一覧、患者調査-平成 20 年患者調査- 閲覧-年次-2008 年. Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268> [cited 2011 June 24,]
73. 上平憲. 特集, 慢性リンパ性白血病 : 日本人の CLL. *血液・腫瘍科.* 2007, vol. 55, no.1, p30-36.