

(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

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 社団法人 日本血液学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 7 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腫瘍学会 日本リンパ網内系学会 選定理由: 上記の学会も当該薬の対象疾患を診療する医師が多数参加しているため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法 (CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>リツキシマブを含む又は含まない多剤併用寛解導入療法が奏効したのちにリツキシマブ 375 mg/m²を 2 ヶ月毎に、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続投与する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p> <p>1) 要望内容について 既に日本においては、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」が承認されており、今回要望する「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法」を網羅していることから、本開発要請に伴い効能・効果の変</p>

		<p>更には必要ないと考える。</p> <p>しかしながら、用法・用量については、「CD20陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法」に関わる用法・用量を設定する必要があることから、上記内容を要望する次第である。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の多くは無症状の臨床経過を辿り、多くの患者は初診時にⅢ期～Ⅳ期の臨床病期にある (文献番号 1,2)。初診時の病状によっては無治療で経過観察する場合もあるが、いずれ治療が必要となる。化学療法や免疫化学療法*による初回治療に対しては多くの患者が奏効し、一時的な症状の改善を認めるものの治癒は期待し難く (文献番号 3,4)、再発・再燃を繰り返しているうちに奏効率は低下し、奏効期間が短くなる。初回再発後の生存期間中央値は 4 年～5 年といわれている (文献番号 5-8)。</p> <p>また、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の多くは、再発・再燃を繰り返しているうちに、予後不良である中等度、又は高悪性度型への病理組織学的転換が生じ、死に至る可能性が高い (文献番号 9,10)。</p> <p>*化学療法や免疫化学療法</p> <p>(1) アルキル化剤単独療法</p> <p>(2) CVP 療法 (シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン/プレドニゾン)</p> <p>(3) CHOP 療法 (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン/プレドニゾン)</p> <p>(4) CVP 療法、又は CHOP 療法とリツキシマブとの併用療法 等</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> 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)</p> <p>日本国内において、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の承認を取得している薬剤はない。</p> <p>奏効期間を延長し再発・再燃を抑制することで、再発・再燃までの期間、次回化学</p>	

	<p>療法の開始時期及び生存期間を延長する試みが行われてきた。従来、化学療法や免疫化学療法後に治療を行わず無治療観察で経過を追跡してきたが、リツキシマブによる維持療法を行うことで、無治療観察の場合と比較し、無増悪生存期間（progression-freesurvival, PFS）並びに一部の試験において全生存期間（overall survival, OS）の延長が確認された（文献番号 11-19）。これに伴い、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ維持療法が、欧州及び米国において承認された（文献番号 20-23）（詳細は、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、＜海外における臨床試験等＞を参照）。</p> <p>なお、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して、化学療法剤やインターフェロンによる維持療法も試みられている。しかしながら、無治療観察群と比較して無増悪生存期間（PFS）の改善が認められているものの、憂慮すべき毒性が認められることから、実際の診療ではほとんど用いられていない（文献番号 24-33）。</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>	<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>						
	<p>〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="469 1182 1342 1227">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="469 1227 724 1317">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="724 1227 1342 1317">RITUXAN[®]（Genentech, Inc.）（文献番号 34）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1317 724 2036">効能・効果</td> <td data-bbox="724 1317 1342 2036"> <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"> 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 <u>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、及び、リツキサン併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法。</u> <u>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。</u> 未治療のび慢性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP 又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> </td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		販売名（企業名）	RITUXAN [®] （Genentech, Inc.）（文献番号 34）	効能・効果
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）							
販売名（企業名）	RITUXAN [®] （Genentech, Inc.）（文献番号 34）						
効能・効果	<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"> 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 <u>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、及び、リツキサン併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法。</u> <u>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。</u> 未治療のび慢性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP 又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>リツキサン[®]注(リツキシマブ) とフルダラビン及びシクロホスファミド (FC) の併用による、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL に対する治療。</p> <p>1.3 関節リウマチ (RA)</p> <p>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) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>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) 及び 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</p> <p>静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>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、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は 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"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 <p>1 週間に 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞 	

			<p>性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与</p> <p>1 週間に 1 回投与を、4 回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与</u> 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又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。 ・ <u>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</u> 6~8 サイクルの CVP 療法完了後、6 ヶ月毎に週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。 ・ <u>び慢性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与</u> 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回投与とする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FC 化学療法開始前日に 375 mg/m² を投与し、その後の 2-6 サイクル目は各サイクルの初日 (day 1) に 500 mg/m² を投与する (28 日毎)。 <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間以内に 250 mg/m² を投与する。 ・ リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7~9 日前に行う。 ・ Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1000 mg を 2 週間の間隔を開けて 2 回静脈内投与する。 ・ Infusion reactions の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾロン 100 mg 又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、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16 週間
--	--	--	--

			<p>間隔より早期に投与してはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リツキサン 375 mg/m²を週 1 回、4 回投与する。 ・ 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 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 1 mg/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又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及びリツキサンの 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 の静注又は相当量のグルココルチコイドの投与が推奨される。</p> <p>WG 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサんに併用して投与する [Dosage And Administration (2.6) 参照]</p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 カ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p>PCP に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 カ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すること。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 又は 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。他の</p>
--	--	--	---

			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。
		備考	
英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg/ 500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)（文献番号 35）	
	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。 <u>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。</u></p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性若しくは化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV の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、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のび慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病(CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／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、若しくはマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、TNF 拮抗剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分若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 薬量学及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に最大限の蘇生処置が実施可能な医療施設において投与を行う。</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ある。</p> <p><u>ろ胞性非ホジキンリンパ腫</u></p> <p>併用療法</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m² (体表面積) / サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。</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><u>未治療ろ胞性リンパ腫</u></p> <p><u>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m² (体表面積) を 2 ヶ月毎に (寛解導入療法のマブセラ最終投与から 2 ヶ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</u></p> <p><u>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</u></p> <p><u>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m² (体表面積) を 3 ヶ月毎に (寛解導入療法のマブセラ最終投与から 3 ヶ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</u></p> <p>単剤療法</p> <p><u>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</u></p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV の成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単剤治療の推奨投与量： 375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単剤治療の推奨投与量： 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><u>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</u></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</p>
--	--	--	--

			<p>375 mg/m² (体表面積) であり、化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを 8 サイクル繰り返す。び慢性大細胞型 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>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375 mg/m² (体表面積)、第 2 サイクル以降は day1 に 500 mg/m² (体表面積) で、合計 6 サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す (Annex IIIA-Labeling)。</p> <p>マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>2 回投与後に治療を施行する場合は、前回の投与を起点として 24 週間後に判断する。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行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から 16-24 週の間に見られることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>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</p>
--	--	--	--

		<p>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 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	備考	
仏国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	備考	
加国	販売名（企業名）	RITUXAN [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.)（文献番号 36）
	効能・効果	<p>適応症と臨床使用 非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）の適応症は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。 ・CD20 陽性のび慢性大細胞型 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、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・<u>CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する</u>

			<p><u>維持療法。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP 療法とリツキシマブとの併用療法又は CVP とリ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。</u> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサン (リツキシマブ) の適応症は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療又は既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法。 <p>CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC 療法 (リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド) による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の治療効果は検討されていない (詳細は、CLINICAL TRIALS 参照)。</p> <p>高齢者 (65 歳以上)： CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性での差に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用療法の適応症は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは忍容性が認められない成人患者における疾患の兆候及び症状の緩和。 <p>リツキサンとメトトレキサートとの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</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又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</p>	

			<p>与する。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと (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) 及び抗ヒスタミン剤 (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、リツキサン投与中及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、リツキサン投与中及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、保存剤又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 1~4 mg/mL となるよう、輸注バッグ内で、0.9%生理食塩液 USP 又は 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><u>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫：</u></p> <p>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 375 mg/m² とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day1、8、15 及び 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 375 mg/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><u>維持療法</u></p> <p><u>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対するリツキサン維持療</u></p>
--	--	--	--

			<p>法の推奨投与量は 375 mg/m^2 とする。リツキサン維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。<u>リツキサン単剤を 8 週間毎に最大 12 回 (2 年間) 投与する。</u></p> <p><u>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m^2 を 3 ヶ月毎に投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</u></p> <p>び慢性大細胞型 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 375 mg/m^2 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、ドキシソルピシン及びビンクリスチン) を投与する。</p> <p>慢性リンパ性白血病:</p> <p>未治療及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/m^2 (体表面積) を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 (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 $25 \times 10^9 / \text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるために、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 80 mg 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、ML17102 試験の 47% の CLL 症例において、投与延期及び/又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</p>
--	--	--	---

			<p>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ン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 250 mg/m² の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に行う。第 2 回目投与はリツキサン 250 mg/m² とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文については、ゼヴァリン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>リツキサンを、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。ML17102 試験において、ほとんどの CLL 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: リツキサン希釈溶液は、50 mg/hr で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は 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、減速又は中止前の 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>投与できなかった場合</p> <p>投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数及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>リツキサンの治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 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、リツキサン投与 30 分前にメチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を完了する (WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照)。</p> <p>RA 患者に対する再治療</p> <p>再治療の必要性については、残存病変又は 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。</p> <p>先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。</p> <p>投与方法</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/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 37)
	効能・効果	<p>効能効果</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>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"> ・ <u>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。</u> ・ <u>CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。</u> ・ CD20 陽性、び慢性大細胞型 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</p> <p>化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートとの併用で、</p>

			<p>少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療</p> <p>*マブセラは、メトトレキサートとの併用により、関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断により確認されている。</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤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 ヶ月毎投与し、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</p> <p>び漫性大細胞型 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</p>	

			<p>推奨投与量は 375 mg/m² とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m² を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m² を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、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、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降のマブセラ投与は、100 mg/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/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の</p>
--	--	--	---

			<p>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ロン 100mg 静注を完了する（PRECAUTIONS-Rheumatoid Arthritis 参照）。</p> <p>マブセラによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2週間間隔で2回目の点滴静注を行う。</p> <p>マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。</p> <p>マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。</p> <p>疾患活動性は定期的に評価する。疾患の兆候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第1回目投与の16週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの6~12ヵ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。</p> <p>ヒト抗キメラ抗体（HACA）は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACAの存在は、初回治療コース後の第2回目投与後に発現する infusion reactions 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。更に、HACAを発現した1例について、再治療コース時にB細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の注入速度を 50 mg/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>	
		備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	

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

	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6月17日に、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)において、“lymphoma”又は“rituximab”又は“maintenance”の3つのキーワードを用いて検索を行った。その結果、250報の文献が得られた。その中より、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療、及びランダム化比較試験の内容、及び／又は、欧米の承認申請に用いられた試験に関わる文献を選定し、以下の8報を得た。

<海外における臨床試験等>

- 1) 未治療進行期低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたCVP療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法と無治療観察を比較する無作為化第Ⅲ相比較臨床試験

Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al: Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and predonisone prolong progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study. . J Clin Oncol. 2009; 27:1607-1614. (文献番号 11)

未治療進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者に対して、寛解導入療法としてCVP療法を6～8サイクル施行し、不変(Stable disease, SD)以上の効果が得られた症例について、リツキシマブ375 mg/m²/回の週1回4回投与を6ヵ月毎に最大4サイクル(2年間)繰り返す維持療法群(153例)と、寛解導入後の経過を観察のみで追跡する無治療観察群(158例)に無作為に割付けた(合計311例、(ろ胞性リンパ腫282例))。

維持療法期間におけるbest responseの改善率は、無治療観察群7%に対し、維持療法群は22%であった($P = 0.00006$)。

維持療法群又は無治療観察群に割付後の3年無増悪生存(PFS)率は、全症例(68% vs. 33%、ハザード比[HR]: 0.4, $P = 4.4 \times 10^{-10}$)及びろ胞性リンパ腫患者(64% vs. 33%, HR: 0.4, $P = 9.2 \times 10^{-8}$)のいずれについても、維持療法群に有意な改善が認められたが、3年全生存率は、全症例(92% vs. 86%, HR: 0.6, 95%信頼区間[95% CI]: 0.4-1.1, log-rank one-sided $P = 0.05$)及びろ胞性リンパ腫患者(91% vs. 86%, HR: 0.6, 95%CI: 0.3-1.2, log-rank one-sided $P = 0.08$)のいずれについても、有意差は認められなかった。しかしながら、高腫瘍量患者については、維持療法群の3年生存率が改善傾向にあった(全症例 $P = 0.03$, ろ胞性リンパ腫患者 $P = 0.03$, log-rank one-sided)。

維持療法又は無治療観察中に発現した有害事象は以下のとおりであった。好中球減少症は、維持療法群では、grade 3が1%とgrade 4が2%、無治療観察群ではgrade 3が1%確認された。Grade 3の感染症については両群とも1%であった。また、維持療法群で確認されたgrade 3の有害事象は、肺障害(1%)、心臓障害(1%)、アレルギー(1%)、体重増加(1%)、神経障害(1%)、その他(維持療法群3% vs. 無治療観察群4%)であった。

2) 再発又は治療抵抗性のろ胞性B細胞性リンパ腫患者を対象としたCHOP療法又はリツキシマブ+CHOP療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法と無治療観察を比較する無作為割付第Ⅲ相比較臨床試験

- Van Ores MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006; 108:3295-3301. (文献番号 12)
- Van Ores MHJ, Glabbeke MV, Giurgea L, et al: Rituximab maintenance treatment of relapsed/ resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010; 28:2853-2858. (文献番号13)

Anthracycline 系薬剤を含まない先行化学療法による治療が2 regimen 以下の既治療ろ胞性リンパ腫患者（病期 Ⅲ、Ⅳ）をCHOP療法群とリツキシマブ+CHOP（R-CHOP）療法群に無作為に割付けし、寛解導入療法としてCHOP療法をそれぞれ3週毎に6 サイクル施行した。R-CHOP療法群は、リツキシマブ375 mg/m² をCHOP療法の各サイクル開始日に投与した。

寛解導入療法による奏効（CR+PR）例を、更に維持療法群と無治療観察群に無作為に割付けした。維持療法群には、リツキシマブ375 mg/m²/回を3ヵ月毎に1回、最大8回（2年間）投与した。なお、維持療法施行中に再発・再燃した場合は、その時点で投与を中止した。寛解導入段階に465 例（CHOP群 231例、R-CHOP群 234例）が、維持療法段階に334例（維持療法群 167例、無治療観察群 167例）が登録された。

寛解導入段階における抗腫瘍効果は、R-CHOP療法がCHOP療法より優れていた。

寛解導入療法後の有効性

		CHOP療法(n=231)		R-CHOP療法(n=234)	
完全寛解 (CR)		15.6%	72.3%	29.5%*	85.1%*
部分寛解 (PR)		56.7%		□55.6	
不変 (NR)		10.4%		5.6%	
増悪 (PD)		9.5%		2.6%	
死亡	毒性/その他	0.9%		0.4%	
	腫瘍死	6.9%		6.4%	

* $P < 0.0001$ (Mantel-Haenszel test; 傾向性仮説検定)

維持療法段階において、追跡調査期間中央値が維持療法段階への無作為化割付より起算して33.3ヵ月時点の評価結果は、維持療法群が無治療観察群よりも、無増悪生存期間（PFS）（51.5ヵ月 vs. 14.9ヵ月, HR 0.40, $P < 0.001$ ）及び3年生存率（85%

vs. 77%, HR 0.52, $P=0.011$) において有意に優れていた。

また、追跡調査期間中央値が6年時点の結果は以下のとおりであった。

		無治療観察群 (n=167)	維持療法群 (n=167)	有意差検定 (Log-rank test)
無増悪生存 期間 (PFS) 中央値	全症例	1.3 年	3.7 年	$P<0.001$, log-rank HR: 0.55
	寛解導入で CR例	1.2 年	4.4 年	$P = 0.003$, log-rank HR: 0.48
	寛解導入で PR例	1.3 年	3.4 年	$P<0.001$, log-rank HR: 0.58
	CHOPによる 寛解導入例	1 年	3.1 年	$P<0.001$, log-rank HR: 0.37
	R-CHOPによ る寛解導入例	1.9 年	4.4 年	$P=0.043$, log-rank HR: 0.69
全症例の5年生存率		64.7%	74.3%	$P=0.07$, log-rank HR: 0.70 (95%CI 0.48-1.03)

維持療法によるPFSの有意な延長が認められたものの、5年生存率では有意差は認められなかった。この理由として、維持療法又は無治療観察期間以降に再発・再燃が確認された症例に対して、それぞれの群で実施されたサルベージ療法の種類の相違に起因することが示唆された。

R-CHOP 療法群とCHOP 療法群による寛解導入療法の安全性に有意差はなかった。一方、維持療法期間において、維持療法群では、無治療観察群よりもgrade 3～4の好中球減少症 (11.5% vs. 6.0%) の発現が有意に高く、grade 3～4 の感染症 (9.7% vs. 2.4%, $P=0.01$) の発現率に関連していることが考えられた。リツキシマブ維持療法に関連した死亡例は確認されなかった。

3) 高腫瘍量のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブ +CHOP like 療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法群と無治療観察群の無作為化第Ⅲ相比較臨床試験

Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. Lancet 2011; 377:42-51. (文献番号 14)

未治療進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 (1,217 例) に対して、寛解導入療法としてリツキシマブ (R) + CVP (R-CVP) 療法 8 サイクル、R-CHOP療法 6 サイクルと R 単剤 2 サイクル、又は R-FCM 療法を 6 サイクルと R 単剤 2 サイクルを施行し、部分寛解 (PR) 以上の効果が得られた症例について、リツキシマブ 375 mg/m²/回を 2 ヶ月毎に最大 12 サイクル (2 年間) 繰り返す維持療法群 (505 例) と、寛解導入後の経過を観察のみで追跡する無治療観察群 (513 例) に無作為に割付けた。

無作為割り付けされた全ての患者について、治療後の評価が終了若しくは試験中止が確定した 2010 年 1 月 15 日時点の試験成績が公表された。

維持療法群又は無治療観察群への割り付けからの追跡期間中央値 36 ヶ月時点 (四分位範囲 30-42 ヶ月) において、それぞれの群の 3 年 PFS 率は、維持療法群が 74.9% (95%CI 70.9-78.9%)、無治療観察群が 57.6% (95%CI 53.2-62.0%)、ハザード比は 0.55 (95%CI 0.44-0.68) であり、維持療法群で 3 年 PFS 率の有意な改善が認められた ($P<0.0001$)。サブグループ解析において、年齢、性別、FLIPI、R-CHOP による寛解導入療法、寛解導入療法終了時の効果のいずれにおいても、維持療法により増悪

のリスクが軽減された。

予後因子により調整された Cox regression による多変量解析において、維持療法 (HR 0.55 [95%CI 0.44-0.68], $P<0.0001$)、60 歳以上 (HR 0.68 [95%CI 0.54-0.86], $P=0.0013$)、女性 (HR 0.76 [95%CI 0.62-0.94], $P=0.013$)、FLIPI 低スコア ($P<0.0001$)、R-CHOP 及び R-FCM による寛解導入 (HR 0.39 [95%CI 0.17-0.89], $P=0.0029$) が、PFS の延長に及ぼす独立した因子として見出された。

また、新たなリンパ腫治療を開始するまでの期間 (HR 0.60 [95%CI 0.47-0.76], $P<0.0001$)、新たな化学療法を開始するまでの期間 (HR 0.62 [95%CI 0.47-0.81], $P=0.0004$)、EFS (HR 0.59 [95%CI 0.48-0.72]) についても、維持療法群で有意な改善が認められた。なお、全生存期間についての有意差は確認されていない (HR 0.87 [95%CI 0.51-1.47], $P=0.60$)。

維持療法終了時の CRu を含む CR 率は、維持療法群が 71.5% (95%CI 67.3-75.4%)、無治療観察群が 52.2% (95%CI 47.8-56.6%) であり、その差 (推定) は 18.0% (95%CI 12.3-23.6%, $P=0.0001$) であった。寛解導入療法終了時 PR だった患者が CR/CRu に改善した割合は、維持療法群が 52%、無治療観察群が 30% であり、その差 (推定) は 22.2% (95%CI 11.2-33.3%, $P=0.0001$) であった。

1,009 例について安全性の評価が行われ、有害事象の発現率は維持療法群が 56%、無治療観察群 37% であった (リスク比 1.51 [95%CI 1.32-1.73], $P<0.0001$)。主な有害事象は grade 2 から grade 4 の感染症 (維持療法群 39%、無治療観察群 24%、リスク比 1.62 [95%CI 1.35-1.96], $P<0.0001$) であり、主な感染症は気管支炎、上気道感染症、副鼻腔炎、尿道感染症、鼻咽頭炎であった。Grade 3 又は grade 4 の有害事象が、維持療法群の 24%、無治療観察群の 17% に認められ (リスク比 1.46 [95%CI 1.14-1.87], $P=0.0026$)、維持療法群の 19 事象 (4%)、無治療観察群の 8 事象 (2%) により、治験が中止された (リスク比 2.41 [95%CI 1.06-5.45], $P=0.029$)。

ウイルス抑制処置が行われていなかった維持療法群の 1 例が、維持療法期間中に劇症 B 型肝炎を発症して死亡し、維持療法との関連性が「多分関連あり」と判定された。この他に、リンパ腫再燃前の死亡として、他の腫瘍 (維持療法群 1 例、無治療観察群 3 例)、肺出血、事故及び原因不明の突然死 (いずれも維持療法群各 1 例) を認めた。また、維持療法群及び無治療観察群の各 1 例が、リンパ腫再発後及び治療終了後に進行性多巣性白質脳症を発症した。

2 年間の維持療法終了時又は無治療観察期間終了時の血清免疫グロブリン値に有意な差はなかった。

QOL について、FACT-G total scores 及び EORTC QLQ-C30 global health scores の指標において、維持療法群と無治療観察群に有意な差はなかった。

- 4) 再発又は治療抵抗性のろ胞性B細胞性リンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者を対象としたFCM療法又はリツキシマブ+FCM (R-FCM) 療法による寛解導入後のリツキシマブ維持療法と無治療観察を比較する無作為化第Ⅲ相比較臨床試験

Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al: Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006; 108:4003-4008. (文献番号15)

再発又は治療抵抗性の進行期ろ胞性リンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者319例をFCM (fludarabine, cyclophosphamide 及び mitoxantrone) 群又はリツキシマブ+FCM (R-FCM) 群に無作為に割り付け、寛解導入療法として各治療を4サイクル施行した後、完全寛解 (CR) 又は部分寛解 (PR) が得られた症例を、更に、維持療法群と無治療観察群に無作為に割り付け、維持療法群にはリツキシマブ375 mg/m²/

回の週1回4回投与を寛解導入療法終了3ヵ月後及び9ヵ月後に実施した。

寛解導入療法への割付は、R-FCM療法群がFCM療法群より優れることが判明した時点（147例登録時点）で中止し、それ以降は全例にR-FCM療法を施行した。評価可能症例176例（R-FCM療法による寛解導入例138例）の時点で、維持療法群の奏効期間（response duration, RD）は中央値に到達していないが、無治療観察群の奏効期間（RD）中央値は17ヵ月で確定した（ $P<0.001$ ）。

維持療法の施行期間中に、リツキシマブに関連した有害事象（副作用）は、8%の症例に観察されており、そのほとんどは軽微若しくは中等度であった。重篤なアレルギー反応を発現した1例については、維持療法が早期に中止されていた。

5) 既治療低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブ維持療法と増悪時再治療を比較するランダム化第II相比較臨床試験

Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, and Greco FA: Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005; 23:1088-1095. (文献番号 16)

既治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 114 例を対象にリツキシマブ 375 mg/m²/回を週 1 回 4 週間点滴静注し、不変 (SD) 以上の効果が得られた 90 例を、リツキシマブ維持療法群 (リツキシマブ 375mg/m²/回、週 1 回 4 週間点滴静注を 6 ヶ月毎に繰り返す) とリツキシマブ再治療群 (再燃時にリツキシマブ 375mg/m²/回を週 1 回 4 週間点滴静注する) の 2 群に無作為化割り付けし、無増悪生存期間 (PFS) 及びリツキシマブが有益である期間 (最初のリツキシマブ投与日から起算して他治療への移行が必要となるまでの期間) などを比較した。

114 例のうち 90 例 (79%) が SD 以上の効果を示し、無作為化割付された。PFS は維持療法群の方が再治療群に比較して長く (31.3 ヶ月 vs. 7.4 ヶ月、 $P=0.007$)、全奏効率及び完全寛解率も維持療法群で高かった。リツキシマブが有益である期間は、両群同程度であり (31.3 ヶ月 vs. 27.4 ヶ月、 $P=0.94$)、3 年全生存率も同程度であった (72% vs. 68%)。

安全性に関しては両群間に差はなかった。

6) ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブによる寛解導入後のリツキシマブ維持療法群と無治療観察群の無作為化第III相比較臨床試験

• Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increase event-free survival and response duration compared with the standard weekly × 4 schedule. *Blood.* 2004; 103:4416-4423. (文献番号 17)

• Martinell G, Schmitz SFH, Utiger U, et al: Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedule in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4480-4484. (文献番号 18)

未治療又は既治療のろ胞性リンパ腫患者を対象として、リツキシマブ 375 mg/m²/回を週 1 回 4 週間投与した後、完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR) 又は不変 (SD) が得られた症例 (n=151) を維持療法群と無治療観察群に無作為化割り付けし、維持療法群にはリツキシマブ 375 mg/m²/回を 2 ヶ月毎に 4 回投与した。

追跡期間中央値 9.5 年かつ生存例の観察期間が 5 年以上の時点において、維持療法群の無イベント生存期間(event free survival, EFS)中央値は 24 ヶ月であり、無治療観察群 (13 ヶ月) よりも優れていた ($P<0.001$)。無治療観察群でイベントが確認され

ていない症例の割合は、5年で13%、8年で5%であったが、維持療法群では、5年及び8年ともに27%であった。また、無治療観察群の46%、維持療法群の32%で死亡が確認され、ハザード比は0.63 (95%CI 0.37-1.06)であったが、有意差は認められなかった ($P = 0.0813$)。

維持療法施行中及び無治療観察期間中の重篤な有害事象は、無治療観察群に4例、維持療法群に9例報告された。その内訳は、無治療観察群で、悪性腫瘍が2例、感染症が1例、ニューロパシーが1例であり、維持療法群では、悪性腫瘍が2例、感染症が2例、手術合併症が2例、肺障害が1例、無顆粒球症が1例であった(9例中1例については、特定の有害事象名の記載がなかった)。

二次腫瘍の発現について解析が行われ、151例中23例(15%)に二次腫瘍が確認されたが、この割合は化学療法既治療患者を対象とした他の試験と同様であった。二次腫瘍の内訳は、皮膚がんが6例、骨髄異形成症候群が5例、固形がんが8例であり、維持療法群と無治療観察群で偏りはなかった。

<日本における臨床試験等>

無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献に、系統的検討結果の報告はない。

しかし、2006年第68回日本血液学会、第48回日本臨床血液学会合同総会にて、関西医科大学医学部血液呼吸器膠原病内科の森らが、ろ胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法に関して報告している(出典:臨床血液, 2006;47:1122)(文献番号38)。

1) 濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法(Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma)

- 森 眞一郎、中村 謙吾、田嶋 健一郎、松本 憲明、山本 義尚、尼川 龍一、岸本 裕二、藤本 正博、福原 資郎 (関西医科大学 医学部 血液呼吸器膠原病内科)

【目的】リツキシマブは、未治療進行期濾胞性リンパ腫に対する寛解導入の中心薬剤としての地位を確立した。一方、欧米ではリツキシマブを用いた維持療法の有用性がいくつか報告されている(Hainsworth, J Clin Oncol 20:4261,2002)。本試験では、本邦におけるリツキシマブ維持療法の安全性及び有用性を検証する。

【治療計画】初回治療として、リツキシマブ 375mg/m²を1週毎4週間投与する。以降6ヵ月毎にリツキシマブ 375mg/m²を1週毎4週間投与を1サイクルとして4サイクル繰り返す(計5回、2年間)。但し、腫瘍量が多く予後不良が予測される症例(FLIPI:High)に対し、CHOP療法を2コース先行投与する。

【結果】11例が登録された。病期Ⅲ以上が8例、Bulky diseaseは3例であった。FLIPIでHigh riskに相当する5例に対しCHOP療法を先行投与した。初回治療終了後の奏効率は81.8%であった。(CR4例、PR5例、SD2例、PD0例)。維持療法開始後では、CR7例、PR0例、SD1例、PD2例であった。Grade3以上の有害事象は、2例の好中球減少、1例の低血圧症であった。

【考察】半年以上かけて緩徐にCRとなった症例があり、維持療法にみられる特徴的な経過であると考えられた。本学会において、平均観察期間2年時点でのOSおよびPFSを報告する。今後、大阪リンパ腫研究会(OLSG)において前向き多施設臨床試験を計画している(なお、その後、大阪リンパ腫研究会(OLSG)において前向き多施設臨床試験が進行しているかどうかについては、把握していない)。

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

1) ろ胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブ維持療法

Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006552. DOI: 10.1002/14651858.CD006552.pub2. (文献番

号 39)

ろ胞性リンパ腫患者の全生存期間に対するリツキシマブ維持療法の効果を評価するため、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2007, Issue 2)、PubMed (June 2007)、EMBASE (June 2007)、LILACS (June 2007)等を電子的に検索し、リツキシマブ維持療法と無治療観察、再発時の再治療又はリツキシマブ以外の維持療法を比較した臨床試験を選択した。

著者2人ずつが個別に臨床試験の品質を評価し、また選択した臨床試験からデータを抽出してその評価を行った。ハザード比 (HR) 及びリスク比 (RR) を、95%信頼区間 (95%CI) とともに、固定効果モデル (fixed-effect model) を用いて評価及び併合した。

成人患者1,056例を登録した5つの臨床試験を用いて評価を行った。生存期間に関する評価は4つの臨床試験(895例)を用いて行った。リツキシマブ維持療法を行った患者では、無治療観察群と比較して、有意に良好な生存期間が得られた (HR 0.53、95% CI 0.38-0.73)。

Grade III/IVの有害事象について、2つの臨床試験で報告があり、リツキシマブ維持療法群で高かった (RR 1.52、95%CI 1.00-2.30)。特に、リツキシマブ維持療法群の患者において、感染症に関連する有害事象が多く (RR 1.99、95%CI 1.21-3.27)、その傾向は、重篤な感染症に限定した場合により明確であった (RR 2.90、95%CI 1.24-6.76)。感染症の内容については、一つの臨床試験で記載があり、主に耳、鼻、喉の感染症であり、grade III/IVの感染症においては、全例が入院を必要とした。

2) ろ胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブ維持療法における無作為化臨床試験に関する系統的レビューとメタ・アナリシス

Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:248-255. (文献番号 19)

全生存期間を指標に、ろ胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブ維持療法の効果を評価するため、Cochrane Library 等のデータを用いてリツキシマブ維持療法と無治療観察群又は増悪時再治療群との比較を行った無作為化比較試験について系統的レビュー及びメタ・アナリシスを行った。

5つの臨床試験成績を選択し、ろ胞性リンパ腫患者 985 例について解析を行った。

リツキシマブ維持療法群は対照群 (無治療観察又は増悪時再投与) に比べ、有意に全生存期間を延長した (死亡に対するハザード比: 0.60, 95%CI: 0.45-0.79)。また、再発・治療抵抗性患者において (死亡に対するハザード比: 0.58, 95%CI: 0.42-0.79)、未治療患者と比較し (死亡に対するハザード比: 0.68, 95%CI: 0.37-1.25)、リツキシマブ維持療法により生存期間が延長する傾向が認められた。

感染症に係る有害事象の発現については、維持療法群で高い傾向を示し (relative risk: 1.99, 95%CI: 1.21-3.27)、grade 3 及び grade 4 の事象についてはより高い傾向であった (relative risk: 2.90, 95%CI: 1.24-6.76)。

3) 悪性リンパ腫患者に対するリツキシマブ維持療法による感染症発現に関する系統的レビューとメタ・アナリシス

Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, et al. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma.* 2009; 50:357-365. (文献番号 40)

ろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫及びび慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブ維持療法を検討した 5 つの無作為化比較試験についてプー

ル解析を実施した結果、リツキシマブ維持療法群（528例）では、無治療観察群（532例）に比較し、感染症（8.1% vs. 3.9%, $P=0.004$ ）の発現が有意に高くなることが認められた。

また、5つの無作為化比較試験のうちの4つの試験についてプール解析を行った結果、リツキシマブ維持療法群（494例）では、無治療観察群（505例）に比較し、好中球減少症（13.4% vs. 6.3%, $P<0.001$ ）の発現が有意に高くなることが認められた。

なお、いずれの無作為化試験においても、治療関連死は認めなかった。

5つの無作為化比較試験についてメタ・アナリシスを行った結果、リツキシマブ使用に関わる感染症及び好中球減少症のプールされた相対リスクは、それぞれ、感染症 2.8（95% CI: 1.3-6.2, $P=0.010$ ）、好中球減少症 2.4（95% CI: 1.5-3.9, $P<0.001$ ）であった。

（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) CECIL MEDICINE 23rd Edition (2007). (文献番号 41)

Chapter 196 Non-Hodgkin's Lymphoma, Follicular Lymphoma, Treatment, Advanced Disease.

<抜粋>

The median duration of response is approximately 1 to 2 years for patients who receive no more therapy, but response can be extended with ongoing administration of rituximab once every 2 months or with the initial four doses repeated every 6 months.

Salvage Therapy

<抜粋>

Approximately 50 to 60% of patients with relapsed follicular lymphoma respond to rituximab, and maintenance therapy prolongs remission in responding patients; however, fewer than 10% attain a complete response.

2) CANCER, Principles & Practice of Oncology, 8th Edition (2008).

Chapter 51.2 Lymphomas, Biologic Therapy. (文献番号 42)

<抜粋>

Hainsworth et al.¹³⁷ have also used rituximab (375mg/m² intravenous per week for 4 consecutive weeks) as initial therapy in patients with indolent lymphoma. Patients who did not progress received an additional 4-week course of rituximab every 6 months for 2 years. In 62 chemotherapy-naive patients, most of whom had stage III or IV disease, overall response rates at 6 weeks and maximum response were 47% and 73%, with 7% and 37% complete remissions, respectively. At a median follow-up of 30 months, median PFS was 34 months.

An important study from the Swiss Group for Clinical Cancer Group (SAKK), including both newly diagnosed and previously treated rituximab-naive patients,

randomized patients to standard rituximab (weekly in four doses) versus prolonged rituximab (single infusion every 2 months for four doses after standard rituximab) and demonstrated a significant failure-free survival benefit to the prolonged administration strategy.¹⁵⁸ In the newly diagnosed setting, the optimal schedule and duration of rituximab therapy is unknown.¹⁵⁹ Ongoing clinical trials, particularly the RESORT trial through the ECOG group, which randomizes patients with *de novo* follicular lymphoma to prolonged administration of rituximab on a schedule (every 3 months) versus rituximab retreatment at disease progression, will determine optimal timing of maintenance and whether a survival benefit is present with these approaches.

157 Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(20):4261-4267. (文献番号 43)

158 Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004; 103(12):4416-4423. (文献番号 17)

159 Ghilmini M. Multimodality therapies and optimal schedule of antibodies: rituximab in lymphoma as an example. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:321-328. (文献番号 44)

Chapter 51.2 Lymphomas, REMISSION MAINTENANCE: ROLE OF RITUXIMAB. (文献番号 45)

As previously mentioned, rituximab administration on an “extended schedule” or as maintenance has prolonged PFS as compared with standard rituximab administered weekly in four doses. There is no evidence of a survival benefit to extended schedules of rituximab compared with rituximab retreatment at time of disease progression,¹⁷¹ and this is the subject of an ongoing U.S. clinical trial conducted by Eastern Cooperative Oncology Group. Rituximab maintenance after chemotherapy alone provides significant benefit as far as PFS and borderline OS benefit. However, as all patients should now be treated with R-chemotherapy, this is of historical interest. There is currently no published data in the *de novo* setting on the role of rituximab maintenance following R-chemotherapy. The European PRIMA study asks this question in a randomized trial design. Until the results of this trial are final, we do not recommend routine maintenance rituximab after R-chemotherapy for *de novo* disease.

There are two studies that suggest a benefit to rituximab maintenance after R-chemotherapy in the relapsed setting. These trials included rituximab-naïve

patients, so they again may be of historical interest. Forstpointner et al.¹⁷² randomized patients to rituximab maintenance versus observation following R-FCM chemotherapy. The response duration was significantly prolonged by R-maintenance after R-FCM. Van Oers et al.¹⁷³ initially randomized patients with relapsed follicular lymphoma to CHOP versus R-CHOP, and then performed a secondary randomization in responding patients to rituximab maintenance versus observation. Improved PFS was found utilizing maintenance therapy both after induction with CHOP and R-CHOP. R-maintenance also improved OS from second randomization: 85% at 3 years versus 77% with observation. The survival benefit is only of borderline significance in patients who were treated with R-CHOP. Thus, R-maintenance may be considered following R-chemotherapy in the relapsed setting, but further follow-up of these and other studies is needed to definitively confirm the impact of this approach on survival.

171 Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005; 23(6):1088-95. (文献番号 16)

172 Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 2006; 108(13):4003-4008. (文献番号 15)

173 van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006; 108(10):3295-301. (文献番号 12)

3) Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition (2008).

Part VII Hematologic Malignancies, Section 1 General Aspects, Chapter 74 Immunotherapy. (文献番号 46)

<抜粋>

Rituximab has been used in the first-line treatment of patients with low-grade lymphoma, both as monotherapy and in combination with chemotherapy. Hainsworth (120) reported the results of rituximab as monotherapy in 39 previously untreated patients. Patients received rituximab ×4 at the usual dose and schedule. Response was evaluated at week 6. At that time, 54% of patients were noted to be responding. Patients who had responded or who had stable

disease were treated with an additional four weekly treatments of rituximab at 6-month intervals to a maximum of four treatment cycles. The ORR rose to 72% after the second course of treatment. Progression-free survival at 1 year was 77%.

120 Hainsworth JD. Rituximab as first-line systemic therapy for patients with low-grade lymphoma. *Semin Oncol.* 2000; 27(6 Suppl 12):25-29. (文献番号 47)

< 抜粋 >

Maintenance rituximab has also been found to prolong event-free survival and response duration in follicular lymphoma (125). In subsequent ongoing randomized phase III studies (126,127), rituximab maintenance regimen provided significant progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) at 3-year and 4 year follow-up assessment in both previously treated (126) and untreated (127) patients with follicular NHL, compared with no further treatment.

125 Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004; 103(12):4416-4423. (文献番号 17)

126 van oers MH, Van Glabbeke M, Teodorovic I, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab; mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized intergroup clinical trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2005; 106: abstract 353. (文献番号 48)

127 Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma(FL): results of the E1496 phase II trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts).* 2005; 106:abstract 349. (文献番号 49)

Part VII Hematologic Malignancies, Section 4 Lymphoproliferative Disorders, Chapter 91 Non-Hodgkin Lymphoma in Adults, Immunotherapy. (文献番号 50)

< 抜粋 >

Maintenance trials after rituximab induction have improved PFS, particularly chemotherapy-naive patients (36 months vs. 19, $p=0.009$)(341). Although the majority of studies have not shown improved OS with rituximab maintenance, two randomized trials indicate improved OS after chemotherapy(376, 377). A

survival advantage for rituximab maintenance was observed in relapsed/refractory FL following CHOP or R-CHOP induction (378). The role of rituximab maintenance following rituximab or R-chemo induction in front-line therapy of indolent lymphoma is now being addressed in ongoing clinical trials in North America and Europe.

341 Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004; 103(12):4416-4423. (文献番号 17)

376 van Oers MHJ, van Glabbeke M, Teodorovic I, et al. Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab; Mabthera) in Remission Induction and Maintenance Treatment of Relapsed/Resistant Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of a Phase III Randomized Intergroup Clinical Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106:abstract 353. (文献番号 48)

377 Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma (FL): Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106:abstract 349. (文献番号 49)

378 van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006; 108(10):3295-301. (文献番号 12)

4) Holland Frei *Cancer Medicine* 8th Edition (2009). (文献番号 51)

Chapter 56 Monoclonal Serotherapy, Rituximab.

<抜粋>

Maintenance therapy with rituxin (rituximab) has prolonged progression-free survival in four randomized trials, but overall survival has been extended in some but not all studies.²⁰ As 40% of patients will experience long-lasting remissions after retreatment with rituxin (rituximab) at relapse, an Eastern Cooperative Oncology Group Trial is underway to compare maintenance therapy with rituximab until relapse with retreatment at relapse in patients with follicular lymphoma.²⁰

20 Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(6):613-26. (文献番号 52)

5) Williams *Hematology* 8th Edition (2010).

PART XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 101:Follicular Lymphoma, MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY. (文献番号 53)

<抜粋>

Extended courses of rituximab or “rituximab maintenance” therapy have become popular. Various schedules are employed, including administration of four doses of 375mg/m² every 6 months for 2 years, one dose every 3 months for 2years, or one dose every 2 months for four doses.³³⁻³⁶ In one study, 38 patients with FL received rituximab as initial and maintenance therapy, experiencing an overall response rate of 76 percent, with a complete response rate of 37 percent and a median progression-free survival of 34 months.³⁷

33 Hainsworth JD. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: interim follow-up of a multicenter phase II trial. *Semin Oncol.* 2002; 29(1 Suppl 2):25-29. (文献番号 47)

34 Hainsworth JD. First-line and maintenance treatment with rituximab for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2003; 30(1 Suppl 2):9-15. (文献番号 54)

35 Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol.* 2005; 23(4):705-11. (文献番号 55)

36 van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006; 108(10):3295-301. (文献番号 12)

37 Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(20):4261-4267. (文献番号 43)

PART XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 101:Follicular Lymphoma, RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY. (文献番号 56)

<抜粋>

Maintenance rituximab (375mg/m² for 4 doses every 6 months for 2 years) has also been tested in previously untreated patients who were given CVP for 8 cycles before randomization.⁴⁴ In this study, PFS was significantly longer for the group given maintenance rituximab (56% after 4 years) compared to the observation group (33% after 4 years, p <0.0000001). Differences in PFS were most significant in favor of maintenance rituximab for patients with a high initial tumor burden and minimal residual disease after CVP. Overall survival

after 4 years was also superior for maintenance rituximab (88% for maintenance rituximab vs. 72% for observation, $p=0.03$ [one sided]). The roles of rituximab in remission induction as well as maintenance were also studied in 465 patients with relapsed FL randomized first to either induction therapy with CHOP or R-CHOP, and then randomized to either maintenance rituximab given every 3 months for 2 years or no maintenance therapy.³⁶ The addition of rituximab to CHOP induction improved the ORR (85% vs. 72%), CR rate (30% vs. 16%), and median PFS (33 months vs. 20 months). Furthermore, rituximab maintenance further improved the median PFS (52 months from second randomization vs. 15 months without maintenance) and OS (85% vs. 77% after 3 years from second randomization).

44 Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma(FL):Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. Blood(ASH Annual Meeting Abstracts). 2005; 106:abstract 349. (文献番号 49)

36 van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006; 108(10):3295-3301. (文献番号 12)

PART XI: Malignant Lymphoid Diseases, Chapter 101:Follicular Lymphoma, A PRAGMATIC APPROACH TO THERAPY OF FOLLICULAR LYMPHOMA. (文献番号 57)

<抜粋>

The roles of maintenance rituximab and consolidative radioimmunotherapy following initial induction chemoimmunotherapy of newly diagnosed patients are under active investigation.

6) HARRISON'S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE 18th Edition (2011). (文献番号 58)

Chapter 110, Malignancies of Lymphoid Cells, Treatment, Follicular Lymphoma.
<抜粋>

Maintenance intermittent rituximab therapy can prolong remissions even further, though it is not completely clear that overall survival is prolonged.

<日本における教科書等>

1) 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版.p.1542-1543 (文献番号 59)

VI 造血腫瘍, f. 治療方針, 1) 濾胞性リンパ腫の治療, c)初発進行期, (1)キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab, リツキサン) , 維持療法

週 1 回の 4 回投与からなる単回投与に引き続いて、維持療法の研究も進んでいる。Hainsworth らは 6 ヶ月ごとの 4 回の維持療法を初発の濾胞性リンパ腫 (小リンパ球性リンパ腫も含む) に対して実施して、PFS が 34 ヶ月と、単一コース投与に比べて改善されることを示唆する報告をした²⁶⁾。さらにスイスの SAKK グループは、前治療歴がある症例も含めて、単コースの rituximab 投与で SD 以上の効果があった症例をランダム化して、3 ヶ月目、5 ヶ月目、7 ヶ月目、9 ヶ月目の 2 ヶ月ごとに 4 回の維持投与を行うか否かの比較試験を実施した。全症例を対象とした解析で無イベント生存率において有意に維持療法群が優れていて、rituximab の維持投与の有用性が検証された (図 VI-B-16)²⁷⁾。わが国では、維持投与の承認はなく、今後、複数のランダム化試験でさらに検証が進んだ場合には、わが国での適応拡大が望まれる。

26)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 60)

27) Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increase event-free survival and response duration compared with the standard weekly × 4 schedule: *Blood.* 2004; 103: 4416-4423. (文献番号 17)

2) 小椋美知則. 抗体療法 Immunotherapy with monoclonal antibody of malignant lymphoma.日本臨牀増刊号 造血器腫瘍. p547 (文献番号 61)

2. キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体(rituximab) b.Rituximab による治療、1) 濾胞性リンパ腫、b)維持療法

週 1 回の 4 回投与からなる単回投与に引き続きいて、維持療法の研究も進んでいる。Hainsworth らは 6 ヶ月ごとの 4 回の維持療法を初発の濾胞性リンパ腫 (小リンパ球性リンパ腫も含む) に対して実施して、PFS が 34 ヶ月と、単コースに比べて改善されることを示唆する報告をした¹⁰⁾。更にスイスの SAKK グループは、前治療歴がある症例も含めて、単コースの rituximab 投与で SD 以上の効果があった症例をランダム化して、3 ヶ月目、5 ヶ月目、7 ヶ月目、9 ヶ月目の 2 ヶ月ごとに 4 回の維持投与を行うか否かの比較試験を実施した。全症例を対象とした解析で無イベント生存率 (event-free survival: EFS) において有意に維持療法群が優れていて、rituximab の維持投与の有用性が検証された (図 3¹¹⁾)。最近、米国では初発濾胞性リンパ腫に対する CVP 療法後の rituximab 維持療法の有用性が、また、欧州では再発濾胞性リンパ腫に対する R-CHOP 療法後の rituximab 維持療法の有用性が大規模ランダム化比較試験で相次いで検証され^{12),13)}、欧米では rituximab 維持療法が濾胞性リンパ腫に対して承認された。我が国では、濾胞性リンパ腫に対する rituximab 維持療法は未承認であり、早急な承認が望まれる。

11) Ghielmini M, et al: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly ×4 schedule. *Blood* 103(12):4416-4423, 2004. (文献番号 17)

12) Hochster HS, et al: Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma (FL): Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B.

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 106:349, 2005. (文献番号 49)

- 13) van Oers MH, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with or without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. Blood 108:3295-3301, 2006. (文献番号 12)

- 3) 飛内賢正 編集: よくわかる悪性リンパ腫のすべて. p152-153. (文献番号 62)

14 マントル細胞リンパ腫の治療 4 治療戦略 4 Rituximab + 化学療法 (R-chemo)に奏効後の rituximab による維持療法

濾胞性リンパ腫では rituximab 単剤治療及び R-chemo 後の stable disease もしくは PR 以上の奏効例に対しての rituximab 維持療法の PFS や OS 改善の有用性の検証がされている。一方、MCL に対しては初発例及び rituximab 治療歴のない再発・治療抵抗例に対して rituximab 単剤での寛解導入療法後、rituximab 維持療法対経過観察のランダム化比較試験がスイスの研究グループである SAKK によって実施されたが、濾胞性リンパ腫と異なり MCL に対しては rituximab 単剤での奏効後の rituximab 維持療法の有用性は認められなかった¹⁹⁾。しかし、ドイツの GLSG は、再発・治療抵抗性濾胞性リンパ腫と MCL に対して fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone からなる FCM 療法と rituximab を併用した R-FCM 療法を比較した (後述)。本試験では 2 回目のランダム化として化学療法後 PR、CR 到達症例を rituximab 維持療法 (rituximab 375mg/m²を週 1 回×4 週の計 4 回を 6 ヶ月ごとに 2 回、すなわち化学療法終了後 3 ヶ月後と 9 ヶ月後) 群対経過観察群で比較検討した。1 回目のランダム化で R-FCM 療法群の優位性が途中で確認されたため R-FCM 療法群 168 例、FCM 群 39 例の計 207 例が PR、CR になり、そのうち 176 例が維持療法のランダム化を受け比較検討された。MCL の解析は R-FCM 療法後 PR、CR の 47 例がランダム化比較され、観察期間中央値 26 ヶ月で奏効期間において rituximab 維持療法群が有意に優れていた。²⁰⁾ (図 7)。今後、十分な観察期間を経たときの解析で OS においても優位性が検証されることが期待される。

19) Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al: Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma; a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol 23(4):705-711, 2005. (文献番号 55)

20) Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al: Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006; 108:4003-4008. (文献番号 15)

- 4) 飛内賢正・堀田知光・木下朝博 編集. 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 3 版 Therapeutic Manual of Malignant Lymphoma. (文献番号 63)

第 II 章 悪性リンパ腫の治療手段と有害反応対策, 3 抗体療法の実際, A. Rituximab, 6 維持療法 (p.106)

Rituximab による維持療法も、低悪性度 B リンパ腫に対する有効な治療方法となることが報告されている⁸⁾。現在わが国においては rituximab 維持療法の保険適用がないため、今後その承認が期待される。

8) Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd et al: Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 20:4261-4267, 2002. (文献番号 43)

第 III 章 悪性リンパ腫—治療の実際, 1 病型別治療方針—標準的治療, 研究的治療, A.低悪性度 B 細胞リンパ腫, 4 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する新規治療, b

Rituximab 維持療法 (p.155)

初回治療もしくは二次治療の終了後、一定期間 rituximab を定期的に投与する治療である。再発・治療抵抗性 FL の CHOP±R 療法奏効例に対して rituximab 維持療法（3 ヶ月ごとに1回、2年間投与）を行った患者では、経過観察の患者と比較して無増悪生存期間、全生存期間とも良好であった。ただし、初回治療としての rituximab 併用化学療法の奏効例に対する rituximab 維持療法の意義を示すデータは今のところなく、臨床試験での検証が行われている最中である。なお rituximab 維持療法は日本国内では承認されておらず、標準治療となっていない。

- 5) 金倉 謙 監修、鈴木 律朗、伊豆 津宏二、山口 素子 編. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫. p.55. (文献番号 64)

IB 細胞リンパ腫, 1 濾胞性リンパ腫の治療, 2 進行期(臨床病期Ⅲ・Ⅳ期)に対する治療, Rituximab 維持療法

Rituximab 維持療法は FL に対する有効な治療法である。米国では rituximab 単剤治療後の維持療法に関する検討が行われた。これは rituximab 単剤治療によって CR, PR または SD が得られた未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象とするもので、週1回、計4回の rituximab 投与を半年ごとに2年間繰り返す臨床第Ⅱ相試験である。その PFS 中央値は34 ヶ月と良好だった³²⁾。SAKK は未治療、既治療の FL を対象に rituximab 治療を行い、rituximab 維持療法と無治療での経過観察にランダム化する第Ⅲ相試験を行ったが、EFS は維持療法で23 ヶ月に対して経過観察では12 ヶ月と有意に維持療法が優れていた。

化学療法後における rituximab 維持療法についてもいくつもの大規模な臨床試験が行われている。ECOG では未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象として、CVP 療法後に rituximab 維持療法と無治療での経過観察を比較するランダム化試験を施行した。PFS の中央値は維持療法群で4.2年、無治療での経過観察では1.5年であり、維持療法群で有意に延長していた³³⁾。EORTC では再発・治療抵抗性 FL を対象に、まず救済化学療法として R-CHOP と CHOP にランダム化し、CR 及び PR が得られた場合に rituximab 維持療法と経過観察にランダム化する第Ⅲ相試験を行った³⁴⁾。維持療法へのランダム化からの PFS で、rituximab 維持療法の PFS 中央値は51.5 ヶ月であり、経過観察での14.9 ヶ月に比べて有意に延長していた。維持療法による PFS の延長は CHOP 群、R-CHOP 群ともに認められた。

FL に対する rituximab 維持療法に関する臨床試験を対象とするメタ解析の結果では、再発・治療抵抗性の FL に対しては rituximab 維持療法によって生存期間の延長効果が得られるとされた。ただし維持療法群では感染に注意が必要とされた。なお初回治療として R-CHOP を施行された初発 FL に対する rituximab 維持療法については現在いくつかの臨床試験が進行中であり、その結果を待つ必要がある。

このように rituximab 維持療法は FL に対する有用な治療法といえる。現在わが国においては rituximab 維持療法の保険承認はなく治験が行われている。

32) Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd et al: Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 20:4261-4267, 2002. (文献番号 43)

33) Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al: Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and predonisone prolong progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study. J Clin Oncol. 2009; 27:1607-1614. (文献番号 11)

34) van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with or without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. Blood 108:3295-3301, 2006. (文献番号 12)

- 6) 鈴木 達也. 濾胞性リンパ腫-未治療例の治療戦略と新たな展開 Current strategy and

future perspective on treatment of untreated follicular lymphoma. 医学のあゆみ 悪性リンパ腫 Update 235(5):493-494, 2010. (文献番号 65)

未治療例に対する抗体療法のあらたな展開－導入療法後の維持療法と地固め療法、

1. Rituximab 維持療法

FL に対する導入療法後の rituximab 維持療法は、さまざまなセッティングで有用性が証明されている。

① Rituximab 単剤療法後の維持療法

スイスの SAKK35/98 試験は、初発例 64 例、再発例 138 例の FL を対象に、weekly の rituximab 単剤療法 4 サイクル後に stable disease 以上の症例で 2 ヶ月ごとに weekly rituximab 単剤を 4 サイクル投与する維持療法群と経過観察群にランダム化を行った。観察期間中央値 35 ヶ月の時点で、EFS は有意に維持療法群が優れており (23 ヶ月 vs. 12 ヶ月、 $p=0.024$) (図 4)、維持療法によって有害事象が増加することはなかった¹⁵⁾。また、サブグループ解析では化学療法歴のない症例で維持療法の効果がより有意に良好な結果となった。

② 再発 FL に対する R-chemo 後の維持療法

EORTC は再発 FL を対象に R-CHOP 療法あるいは CHOP 療法 6 サイクルの導入療法のランダム化を行い、導入療法後に rituximab 維持療法の有無でさらにランダム化する試験を行った (EORTC20981)。導入療法によらず、維持療法群は経過観察群に比べて PFS は経過観察群が有意に良好で (3.7 年 vs. 1.3 年、 $p<0.001$) (図 5) (「維持療法群は経過観察群に比べて PFS が有意に良好で」であると考え)、OS については維持療法群のほうが良好な傾向がみられたが、統計学的な有意差は認められなかった。有害事象においては rituximab 維持療法で感染症の頻度が増加した (9.7% vs. 2.4%、 $p=0.01$)¹⁶⁾。

また、GLSG は再発 FL と Mantle 細胞リンパ腫を対象に R-FCM 療法 (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) を導入療法とした後の rituximab 維持療法の有効性を検討した¹⁷⁾。観察期間 26 ヶ月の時点で、維持療法の PFS は中央値に到達せず、経過観察群の PFS 中央値は 17 ヶ月であり、維持療法群のほうが有意に良好であった ($p<0.001$)。

これらの第Ⅲ相臨床試験から、rituximab 維持療法の PFS 改善に対する意義が証明され、初発進行期症例における維持療法の有用性が期待されるようになった。

③ 初発進行期 FL に対する R-chemo 後の維持療法

フランスの GELA グループを中心とした国際共同研究グループは、高腫瘍量の初発進行期 FL を対象に R-CVP 療法 (8 サイクル)、R-CHOP 療法あるいは R-FCM 療法 (6 サイクル) +rituximab 単剤 (2 サイクル) の後に、2 年間にわたり 8 週間に 1 回の rituximab 維持療法を行う維持療法と無治療群を比較する第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験: Primary Rituximab and Maintenance) を実施し、2010 年アメリカ臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) において中間解析の結果を発表した¹⁸⁾。観察期間中央値 25 ヶ月での 2 年 PFS は、rituximab 維持療法群が 82%、無治療観察群が 66% であり、有意に rituximab 維持療法群の PFS が優れ、本試験の主要評価項目は中間解析の時点で達成されたこととなった。また、次治療までの期間及び維持療法終了時点での全奏効割合も rituximab 維持療法群が有意に優れていた。Rituximab 維持療法のおもな有害事象は感染症であり、rituximab 維持療法群が 37%、無治療観察群は 22% であった。現時点では O 型の症例に関する有効性は確認されておらず、長期的な安全性の評価とともに注目する必要がある。

15) Ghielmini, M et al.: Blood, 103:4416-4423, 2004. (文献番号 17)

16) van Oers, M. H. et al.: J. Clin. Oncol., 28: 2853-2858, 2010. (文献番号 13)

17) Forstpointner, R. et al.: Blood, 108: 4003-4008, 2006. (文献番号 15)

18) Salles, G. A. et al.: J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts), 28(Suppl.): 8004, 2010. (文献番号 66)

7) 押味和夫編. みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版. p.366-367. (文献番号 67)

3. 成熟 B 細胞リンパ腫 1) 濾胞性リンパ腫 4. リツキシマブによる治療 (表 2)

1. 導入療法

表 2 は EORTC (European Organization for Research and Treatment of Center) グループから、無作為化リツキシマブの導入及び維持療法について、relapsed/resistant FL において、中央値 33 ヶ月間追跡し、2006 年の報告した後の、中央値 6 年間行った結果である。465 例の無作為化で、6 サイクルの CHOP、またはリツキシマブ+CHOP (R-CHOP) 療法のどちらかに割り付けされた。

導入後、部分寛解以上の良好群 (n=334) は、さらに無作為化されて、リツキシマブ (375 mg/m²) を 3 ヶ月間毎の維持療法群、または観察群に割り付けた。

リツキシマブ維持療法群は、明らかに progression-free survival (PFS) を改善し (中央値 3.7 年間 vs.1.3 年間, p<0.001, ハザード比 [HR] : 0.55), CHOP 導入群 (p<0.001, HR : 0.37), R-CHOP 導入治療群(p=0.003, HR : 0.69) の 5 年 overall survival (OS) は 74%, リツキシマブ維持群, 観察群は 64% (p=0.07) であった。増悪後は、リツキシマブ含有サルベージ療法が CHOP 導入群の 59% に、R-CHOP 導入群でリツキシマブ維持療法された群の 26%に行われ、リツキシマブ維持療法群に grade 3~4 の感染症が増加した (9.7% vs. 2.4% [p=0.01])⁵⁾

2 維持療法

リツキシマブは、導入するかどうかに関わらず、2 年間の維持療法によって、無増悪期間及び生存期間の延長が示されている⁶⁾。日本では維持療法について、有用性を示すかどうかの臨床試験が行われたが、まだ承認されていない。

表 2 濾胞性リンパ腫におけるリツキシマブ治療の報告

報告者	Morschhauser F, et al	Van Oers MH, et al
対象	再発・不応性 FL, bulky disease, 第 II 相	導入療法後部分寛解後の症例, 第 III 相
患者数	50 例	465→334 例
治療法	R-FM	CHOP 又は R-CHOP 後にリツキシマブ維持又は観察群
奏効率 (CR) (%)	84% (68%)	PFS (3.7 年間 vs. 1.3 年間) 5 年 OS (74% vs. 64%)
Grade3 以上の有害事象	好中球減少 72%, 感染症 14%	維持群に感染症増加 (2.4%→9.7%)
3 年生存率(%)	66%	
5 年生存率(%)		74% (観察群 64%)

6) van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al: Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 28(17):2853-2858, 2010. (本部中では文献番号が 5 となっているが、参考文献一覧中では 6 が該当する。)(文献番号 13)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma

Available from

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page7> [Cited 2011 August 25] (文献番号 68)

Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma

Current Clinical Trials

Note: Some citations in the text of this section are followed by a level of evidence.

The PDQ editorial boards use a formal ranking system to help the reader judge the strength of evidence linked to the reported results of a therapeutic strategy. (Refer to the PDQ summary on Levels of Evidence for more information.)

Optimal treatment of advanced stages of low-grade lymphoma is controversial because of low cure rates with the current therapeutic options. Numerous clinical trials are in progress to settle treatment issues, and patients should be urged to participate. The rate of relapse is fairly constant over time, even in patients who have achieved complete responses to treatment. Indeed, relapse may occur many years after treatment. In this category, deferred treatment (i.e., watchful waiting until the patient becomes symptomatic before initiating treatment) should be given consideration.[1-3] Three randomized trials compared watchful waiting to immediate chemotherapy. All three trials showed no difference in cause-specific or overall survival (OS). For patients randomly assigned to watchful waiting, the median time to require therapy was 2 to 3 years and one-third of patients never required treatment with watchful waiting (half died of other causes and half remained progression-free after 10 y).[2,4];[5][Level of evidence: 1iiA] The PRIMA¹ trial compared watchful waiting to immediate rituximab, the anti-CD20 monoclonal antibody, with or without maintenance doses. Numerous prospective clinical trials of interferon-alpha, including SWOG-8809², have shown no consistent benefit; the role of interferon in patients with indolent lymphoma remains controversial.[6-17]

Standard therapy includes rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, either alone or in combination with purine nucleoside analogs such as fludarabine or 2-chlorodeoxyadenosine, oral alkylating agents (with or without steroids), or combination chemotherapy. Since none of these therapies are curative for advanced-stage disease, innovative approaches are under clinical evaluation. The approaches include intensive therapy with chemotherapy and total-body irradiation (TBI) followed by autologous or allogeneic bone marrow transplantation (BMT) or peripheral stem cell transplantation, and the use of idiotype vaccines and radiolabeled monoclonal antibodies. Currently, no randomized trials guide clinicians

about the initial choice of watchful waiting, rituximab, nucleoside analogs, alkylating agents, combination chemotherapy, radiolabeled monoclonal antibodies, or combinations of these options.[18];[3] [Level of evidence: 1iiDiii]

However, four randomized prospective studies of previously untreated patients (involving more than 1,300 patients) and one Cochrane meta-analysis including both untreated and previously treated patients (involving almost 1,000 patients) have compared rituximab plus combination chemotherapy with chemotherapy alone. Rituximab plus chemotherapy was superior in terms of event-free or progression-free survival (ranging from 2–3 y) in all of the studies and in terms of OS in all but one study (absolute benefit ranging from 6%–13% at 4 y, $P < .04$ and hazard ratio = 0.63 [0.51–0.79] for the meta-analysis).[19-22];[23][Level of evidence: 1iiA] All of these trials were performed in symptomatic patients who required therapy. These results do not negate watchful waiting when appropriate. In a prospective randomized trial of 465 patients with relapsed follicular lymphoma, responders to R-CHOP or CHOP were further randomly assigned to rituximab maintenance (one dose every 3 mo for 2 y) or no maintenance. At 6 years' median follow-up, rituximab maintenance was better for median progression-free survival (44 months vs. 16 months, $P < .001$) and borderline for 5-year OS (74% vs. 64%, $P = .07$).[24][Level of evidence: 1iiDiii] This benefit for maintenance was evident even for patients who received rituximab during induction therapy. Most patients in both arms received extensive rituximab during post-protocol salvage treatment.

For patients with indolent, noncontiguous stage II and stage III lymphoma, central lymphatic radiation therapy has been proposed but is not usually recommended as a form of treatment.[25,26]

Standard treatment options:

1. For asymptomatic patients, deferred therapy with careful observation.[2,27]
2. Rituximab may be considered as first-line therapy.
 - Rituximab alone, as shown in the ECOG-E4402³ trial, for example.[28-32]
 - R-F: rituximab plus fludarabine.[33]
 - R-CVP: rituximab plus cyclophosphamide plus vincristine plus prednisone.[21,34]
 - R-CHOP: rituximab plus cyclophosphamide plus doxorubicin plus vincristine plus prednisone.[20,35,36]
 - R-FM: rituximab plus fludarabine plus mitoxantrone.[37]
 - R-FCM: rituximab plus fludarabine plus cyclophosphamide plus mitoxantrone.[38]

3. Purine nucleoside analog:
 - Fludarabine.[18,39,40]
 - 2-chlorodeoxyadenosine.[41,42]
4. Oral alkylating agents (with or without steroids):
 - Cyclophosphamide.[43]
 - Chlorambucil.
 - Bendamustine.[44]
5. Combination chemotherapy alone:
 - CVP: cyclophosphamide plus vincristine plus prednisone.[18,45]
 - CVP followed by rituximab maintenance.[46]
 - C-MOPP: cyclophosphamide plus vincristine plus procarbazine plus prednisone.[47,48]
 - CHOP: cyclophosphamide plus doxorubicin plus vincristine plus prednisone.[43,49]
 - FND: fludarabine plus mitoxantrone plus or minus dexamethasone, as evidenced in the SWOG-9501 ⁴ trial, for example.[50,51]
6. Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan and iodine-131-labeled tositumomab are available for previously untreated and relapsing patients with minimal (<25%) or no marrow involvement with lymphoma, as was shown in the SWOG-9911 ⁵ trial, for example.[52,53] Randomized prospective studies are required to determine the optimal utilization of this modality.[54]
7. Intensive therapy with chemotherapy with or without TBI or high-dose radioimmunotherapy followed by autologous or allogeneic BMT or peripheral stem cell transplantation is under clinical evaluation.[55-65]
8. Phase III trials comparing chemotherapy alone versus chemotherapy followed by anti-idiotypic vaccine.[66-68]
9. Extended-field radiation therapy (stage III patients only).[69]

24. van Oers MHJ, Glabbeke MV, Giurgea L, et al: Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2853-2858. (文献番号 12)

46. Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al: Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolong progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1607-1614. (文献番号 11)

2) 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ), Indolent, Recurrent Adult Non-Hodgkin Lymphoma

Available from

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page11> [Cited 2011 August 25] (文献番号 69)

Indolent, Recurrent Adult Non-Hodgkin Lymphoma

Current Clinical Trials

Note: Some citations in the text of this section are followed by a level of evidence. The PDQ editorial boards use a formal ranking system to help the reader judge the strength of evidence linked to the reported results of a therapeutic strategy. (Refer to the PDQ summary on Levels of Evidence for more information.)

In general, treatment with standard agents rarely produces a cure in patients whose disease has relapsed. Sustained remissions after relapse can often be obtained in patients with indolent lymphomas, but relapse will usually ensue. Favorable survival after relapse has been associated with an age younger than 60 years, complete remission rather than partial remission, and duration of response longer than 1 year. Even the most favorable subset, however, has a tenfold greater mortality compared with age-adjusted U.S. population rates.[1] Patients who experience a relapse with indolent lymphoma can often have their disease controlled with palliative radiation therapy, chemotherapy, or rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody.[2,3] Long-term freedom from second relapse, however, is uncommon and multiple relapses will usually occur. Significant activity for fludarabine and 2-chlorodeoxyadenosine has been demonstrated in relapsed low-grade lymphomas, both as single agents and in combination with other drugs. [4-9] Rituximab results in a 40% to 50% response rate in patients who relapse with indolent B-cell lymphomas.[10-13] Rituximab can also be combined with combination chemotherapy. [14] Responses of 20% to 30% have been reported for lenalidomide, especially for follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. [15] [Level of evidence: 3iiiDiv] Durable responses to radiolabeled monoclonal antibodies, such as yttrium-90 ibritumomab (commercially available) and iodine-131 tositumomab, have also been reported; subsequent chemotherapy regimens can be delivered at the time of relapse following radioimmunotherapy. [16-21] In two randomized prospective studies involving previously treated patients with relapsed indolent lymphoma, patients were randomly assigned to rituximab maintenance after retreatment with combination chemotherapy (with or without rituximab during induction); both trials showed prolongation of response duration, [22,23] and one trial demonstrated improvement in median progression-free survival (52 months vs. 15 months, $P < .001$) and overall survival (OS) (85% vs. 77%, $P = .01$) at 3 years with a median follow-up of 39 months favoring maintenance rituximab. [23][Level of evidence: 1iiA]

In many institutions, autologous or allogeneic stem cell transplantations are being used for patients whose disease has relapsed. Such an approach is still under evaluation but should be considered in the context of a clinical trial. [24-28] The

German Low-Grade Lymphoma Study Group treated 307 patients with follicular lymphoma with two cycles of CHOP-like induction chemotherapy and then randomly assigned them to autologous stem cell transplantation versus interferon maintenance.[29] With a median follow-up of 4.2 years, the 5-year progression free survival was 65% for transplantation versus 33% for interferon ($P < .001$), but with no difference in OS.[29] [Level of evidence: 1iiDiii]

Patients with indolent lymphoma may experience a relapse with a more aggressive histology. If the clinical pattern of relapse suggests that the disease is behaving in a more aggressive manner, a biopsy should be performed. Documentation of conversion to a more aggressive histology requires an appropriate change to therapy applicable to that histologic type.[30] Rapid growth or discordant growth between various disease sites may indicate a histologic conversion. The risk of histologic transformation was 30% by 10 years in a retrospective review of 325 patients from diagnosis between 1972 and 1999.[31] In this series, high risk factors for subsequent histologic transformation were advanced stage, high-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index, and expectant management. The median survival after transformation was 1 to 2 years, with 25% of patients alive at 5 years and with approximately 10% to 20% of patients alive 10 years after retreatment.[32] Histologic conversions should be treated with the regimens described in the Aggressive, Recurrent Adult Non-Hodgkin's Lymphoma² section of this summary. The durability of the second remission may be short, and clinical trials should be considered.[32-34]

Palliation may be achieved with very low-dose (4 Gy) involved-field radiation therapy for patients with indolent and aggressive relapsed disease.[35]

22. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al.: Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 108 (13):4003-8, 2006. (文献番号 15)

23. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al.: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108 (10):3295-3301, 2006. (文献番号 12)

3) 米国, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma -- Follicular Lymphoma (文献番号70) .

“National Comprehensive Cancer Network Guidelines, Non-Hodgkin's Lymphoma, Follicular Lymphoma”において、未治療及び既治療ろ胞性リンパ腫症例に対するリツキシマブ維持療法 (consolidation又はextended dosing) が治療オプションの一つとされている。

- 4) 英国, NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma.

Available from

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11863/54530/54530.pdf> [Cited 2011 June 23] (文献番号 71)

1 Guidance

- 1.1 Rituximab maintenance therapy is recommended as an option for the treatment of people with follicular non-Hodgkin's lymphoma that has responded to first-line induction therapy with rituximab in combination with chemotherapy.

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 米国 National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ)の日本語版が、癌情報サイト ((財)先端医療振興財団) にて公表されている。
http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?PdQ_ID=CDR0000062707 [Cited 2011 June 23] (文献番号 72)
- 2) 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及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 本邦における臨床試験成績

本邦における、系統的な試験結果については存在しない。現在、以下の 2 つの臨床試験が実施されている。

- ① 「未治療 CD20 陽性 indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 維持療法の臨床第 II 相試験(UMIN 試験 ID UMIN000001603)」
依頼者：全薬工業株式会社

Available from http://rctportal.niph.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000001603 [Cited 2011 June 23] (文献番号 73)

【概要】

前治療に化学療法が施行されていない CD20 陽性 indolent B 細胞性リンパ腫を対象として、寛解導入療法として IDEC-C2B8 (リツキシマブ) と CHOP 療法の併用療法を 3 週間毎に 6 サイクル施行し、更に、IDEC-C2B8 (リツキシマブ) 375 mg/m²/回を R-CHOP 療法の第 6 サイクル目の IDEC-C2B8 (リツキシマブ) 投与日の 21 日後及び 42 日後に投与した後、奏効が認められた症例に対して、維持療法として、寛解導入療法の第 8 回目 IDEC-C2B8 (リツキシマブ) 投与日を day 1 として、8 週後 (day 57) から IDEC-C2B8 (リツキシマブ) 375mg/m²/回を 8 週毎に最大 12 サイクル (12 回投与、2 年間) 繰り返し、有効性及び安全性を確認する。主要評価項目として、登録日からの無増悪生存期間 (PFS) について、4 年無増悪生存率を求める。

②「Rituximab 未投与 CD20 陽性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する Rituximab による寛解導入療法と維持療法の第 II 相臨床試験 (UMIN 試験 ID UMIN000001191)」

依頼者：国立病院機構血液・造血器疾患政策医療ネットワーク (CHSG-NHO)

Available from http://rctportal.niph.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000001191 [Cited 2011 June 23] (文献番号 74)

【概要】

Rituximab 未投与 CD20 陽性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対し、Rituximab による寛解導入と維持療法による臨床第 II 相試験。全奏効割合を primary endpoint として解析を行う。国立病院機構の多施設の共同研究であり、データセンターを国立病院機構名古屋医療センターに設置。平成 17 年 11 月より症例登録を開始。症例登録期間は 3 年間であり、目標登録症例数は 42 例である。

2) 本邦における臨床使用実態

系統的な調査結果は存在しないが、各医療機関の裁量により、適応外でリツキシマブ維持療法が実施されている。

(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 >

日本国内において、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の承認を取得している薬剤はない。

(1)から(5)より、リツキシマブの「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法」に対する開発 (適応追加) 要望は妥当性ありと判断する。リツキシマブを含む、もしくは含まない CHOP-like の多剤併用化学療法に対して、不変 (stable disease) 以上の効果を有した症例に対して行うこととする。

未治療例又は再発・再燃例、及び先行治療にリツキシマブを含む含まないに拘わらず、リツキシマブ単剤による維持療法の有用性には十分なエビデンスがあることから、要望する効能・効果は「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法」とする。

なお、「CD20 陽性の中等度又は高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法」については、今回の要望の対象外である。

< 要望用法・用量について >

リツキシマブ+CHOP like 療法による寛解導入に部分奏効以上を示した未治療、高腫瘍量のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法 (文献番号 14,20,22,71) に従って、2 ヶ月毎に、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続投与するという用法・用量を設定した。

< 臨床的位置づけについて >

リツキシマブ単剤による維持療法は、無治療 (観察のみ) で予後追跡を行う場合と比較して有用である。

リツキシマブ単剤による維持療法は、再発・再燃までの期間を延長し、新たな治療の実施を不要とするか又は実施時期を遅らせ、また生存期間を延長する傾向が認められている。従って、CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の特性（再発・再燃を繰り返すうちに奏効率が低下し、奏効期間が短くなり、予後不良である中等度又は高悪性度型への病理組織学的転換して患者を死に至らしめる）を考慮すると、その療法のひとつとして有用である。

①CVP による寛解導入療法施行後に不変 (stable disease) 以上の効果を示した未治療進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法 (文献番号 11,23)、②CHOP 又はリツキシマブ+CHOP (R-CHOP) による寛解導入療法に部分奏効以上を示した既治療 (anthracycline 系薬剤を含まない先行化学療法が 2 regimen 以下) のろ胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法 (文献番号 12,13,21)、及び③リツキシマブ+CHOP like 療法による寛解導入に部分奏効以上を示した未治療、高腫瘍量のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法 (文献番号 14,20,22,71) のいずれにおいても無増悪生存期間の延長が認められ、①及び②においては 3 年生存率の改善が確認されている。③においては新たなリンパ腫治療や新たな化学療法の開始を有意に遅らせていることが確認されている。

また、メタ・アナリシスで生存期間の延長が確認されているほか (文献番号 19,39)、医療経済学的にもリツキシマブ維持療法は初回寛解導入療法に奏効した患者に対する治療法として推奨されている (文献番号 71)。

②においては 5 年生存率の改善傾向は認められているが、有意差は認められておらず、③においても、生存率で改善傾向は認められるものの有意差は認められていない。差が認められなかった要因の考察として、再発・再燃症例に対しては新たな治療が行われることが挙げられていることより、リツキシマブ維持療法により無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長をもたらすことや、新たなリンパ腫治療や化学療法の開始を有意に遅らせることは、CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療において有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 上述「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について— (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について」に記載した日本の臨床試験 (文献番号 73,74) の進行状況を確認する必要がある。

①「未治療 CD20 陽性 indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 維持療法の臨床第 II 相試験 (UMIN 試験 ID UMIN000001603)」
依頼者：全薬工業株式会社

Available from http://rctportal.niph.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000001603
[Cited 2011 June 23]

試験進捗状況：参加者募集終了—試験継続中

②「Rituximab 未投与 CD20 陽性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する Rituximab による寛解導入療法と維持療法の第 II 相臨床試験 (UMIN 試験 ID

UMIN000001191)」

依頼者：国立病院機構血液・造血器疾患政策医療ネットワーク（CHSG-NHO）

Available from http://rctportal.niph.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000001191
[Cited 2011 June 23]

試験進捗状況：参加者募集中

- 2) リツキシマブ維持療法の有用性は明確であり、追加臨床試験は必要なく、早期に公知申請されることが妥当であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数

非ホジキンリンパ腫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>) (文献番号75) における「表番号100 総患者数、傷病基本分類別」の「C859 非ホジキン〈non-Hodgkin〉リンパ腫, 型不明」は47,000人である。

また、非ホジキンリンパ腫のうち、低悪性度又はろ胞性B細胞性ホジキンリンパ腫患者の割合は約20%と推測される (文献番号76)。

よって、日本国内の低悪性度又はろ胞性B細胞性ホジキンリンパ腫患者数は9,400人(概算)と推定される。

6. 参考文献一覧

1. Rohatiner A, Lister TA. Follicular lymphoma, in Magrath IT (ed.): The Non-Hodgkin's Lymphomas. London: Oxford University Press. p867-896, 1997.
2. Berger F, Felman P, Sonet A, et al. Nonfollicular small B-cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. Blood 1994; 83(10):2829-2835.
3. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. J Clin Oncol 2005; 23:5019-5026.
4. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having Non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to early 21st century. Arch Intern Med 2008; 168:469-476.
5. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. J Clin Oncol 1986; 4(10):1470-1480.
6. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. J Clin

- Oncol. 1995; 13(1):140-147.
7. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Ferrer A et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol.* 2002; 13:523-530.
 8. Weisdorf DJ, Andersen JW, Glick JH, Oken MM. Survival after relapse of low-grade non Hodgkin's lymphoma: implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1992; 10:942-947.
 9. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995; 13(7):1726-1733.
 10. Montoto S, Davis AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2426-2433.
 11. Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al: Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and predonisone prolong progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1607-1614.
 12. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006; 108:3295-3301.
 13. van Oers MHJ, Glabbeke MV, Giurgea L, et al: Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2853-2858.
 14. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet.* 2011; 377:42-51.
 15. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 2006; 108:4003-4008.
 16. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, and Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus

- re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005; 23:1088-1095.
17. Ghilmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increase event-free survival and response duration compared with the standard weekly $\times 4$ schedule: *Blood.* 2004; 103:4416-4423.
 18. Martinell G, Schmitz SFH, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedule in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4480-4484.
 19. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:248-255.
 20. European Medicines Agency. Assessment Report For MabThera (rituximab). Procedure No.: EMEA/H/C/000165/II/0069. First Published 01/12/2011. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500099489.pdf [Cited 2011 June 17]
 21. European Medicines Agency. Assessment Report For MabThera (rituximab). Procedure No.: EMEA/H/C/000165/II/0069. First Published 09/29/2006. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500025823.pdf [Cited 2011 June 17]
 22. Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 01/28/2011, Supplement Number #5332. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2011/103705s5332ltr.pdf [Cited 2011 June 17]
 23. Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 09/29/2006, Supplement Number #5230. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2006/103705s5230LTR.pdf [Cited 2011 June 17]
 24. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol.* 1993; 11(4):644-651.
 25. Ezdinli EZ, Harrington DP, Kucuk O, et al. The effect of intensive intermittent maintenance therapy in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1987; 60:156-160.
 26. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the

- cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2003; 21(1):5-15.
27. Steward WP, Crowther D, McWilliam LJ, et al. Maintenance chlorambucil after CVP in the management of advanced stage, low-grade histologic type non-Hodgkin's lymphoma. A randomized prospective study with an assessment of prognostic factors. *Cancer*. 1988; 61:441-447.
 28. Avilés A, Duque G, Talavera A, et al. Interferon alpha 2b as maintenance therapy in low grade malignant lymphoma improves duration of remission and survival. *Leuk Lymphoma*. 1996; 20:495-499.
 29. Arranz R, García-Alfonso P, Sobrino P, et al. Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. *J Clin Oncol*. 1998; 16(4):1538-1546.
 30. Fisher RI, Dana BW, LeBlanc M, et al. Interferon alpha consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression-free survival of patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of the Southwest Oncology Group randomized phase III study 8809. *J Clin Oncol*. 2000; 18(10):2010-2016.
 31. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, et al. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16(1):41-47.
 32. Rohatiner AZS, Gregory WM, Peterson B, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10):2215-2223.
 33. Rohatiner A, Radford J, Deakin D, et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *Br J Cancer*. 2001; 85(1):29-35.
 34. 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]
 35. 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]
 36. 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]
 37. 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]

38. 森 眞一郎、中村 謙吾、田嶋 健一郎等. 濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法 (Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma). 臨床血液, 2006; 47:1122.
39. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006552. DOI: 10.1002/14651858.CD006552.pub2.
40. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, et al. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2009; 50:357-365.
41. Goldman L and Ausiello D. *CECIL MEDICINE* 23rd ed. Philadelphia (PA): Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2007. 1415 p.
42. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p2122-2123.
43. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd et al: Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4261-4267.
44. Ghelmini M. Multimodality therapies and optimal schedule of antibodies: rituximab in lymphoma as an example. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:321-328.
45. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *CANCER, Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p2123-2124.
46. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader G. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p1728.
47. Hainsworth JD. Rituximab as first-line systemic therapy for patients with low-grade lymphoma. *Semin Oncol*. 2000; 27(6 Suppl 12):25-29.
48. van oers MH, Van Glabbeke M, Teodorovic I, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab; mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized intergroup clinical trial. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106:abstract 353.
49. Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma(FL): results of the E1496 phase II trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106:abstract 349.

50. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader G. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p2163.
51. 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.
52. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2008; 359(6):613-26.
53. 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. p1569.
54. Hainsworth JD. First-line and maintenance treatment with rituximab for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol. 2003; 30(1 Suppl 2):9-15.
55. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al: Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma; a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol. 2005; 23(4):705-711.
56. 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. p1570.
57. 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. p1572.
58. 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. p930.
59. 浅野茂隆、池田康夫、内山卓. 三輪血液病学 第3版. 文光堂. 2006. p.1542-1543.
60. 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.
61. 小椋美知則. 抗体療法 Immunotherapy with monoclonal antibody of malignant lymphoma. 日本臨牀増刊号 造血器腫瘍. 大阪: 日本臨牀社 2007: p547.
62. 飛内賢正 編集: よくわかる悪性リンパ腫のすべて. 大阪: 永井書店, 2008: p152-153.
63. 飛内賢正・堀田知光・木下朝博 編集. 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第3版 Therapeutic Manual of Malignant Lymphoma. 東京: 南江堂, 2009. p.106, p155.

64. 金倉讓監修、鈴木律朗、伊豆津宏二、山口素子 編. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫. 東京: 中外医薬社, 2010: p55.
65. 鈴木達也. 濾胞性リンパ腫-未治療例の治療戦略と新たな展開 Current strategy and future perspective on treatment of untreated follicular lymphoma. 医学のあゆみ 悪性リンパ腫 Update. 2010; 235(5):493-494.
66. Salles GA, Seymour JF, Feugier P. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28:15s (suppl; abstr 8004).
67. 押味和夫編. みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011: p366-367.
68. 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query(PD Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page7> [Cited 2011 September 1]
69. 米国, National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ), Indolent, Recurrent Adult Non-Hodgkin Lymphoma Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page11> [Cited 2011 September 1]
70. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Non-Hodgkin's Lymphoma - Follicular Lymphoma. Available from: <http://www.nccn.com/treatment-summaries/non-hodgkins-lymphoma/follicular-lymphoma.html> [Cited 2011 July 28]
71. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, Final appraisal determination, Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11863/54530/54530.pdf> [Cited 2011 June 23]
72. 米国 National Cancer Institute, Physician Data Query(PDQ)日本語版. 癌情報サイト((財)先端医療振興財団). Available from: http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062707 [Cited 2011 June 23]
73. 「未治療 CD20 陽性 indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 維持療法 of 臨床第 II 相試験(UMIN 試験 ID UMIN000001603)」依頼者: 全薬工業株式会社 Available from: http://rctportal.niph.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000001603 [Cited 2011 June 23]
74. 「Rituxima 療法の第 II 相臨床試験(UMIN 試験 ID UMIN000001191)」依頼者: 国立病院機構血液・造血器疾患政策医療ネットワーク(CHSG-NHO). Available from: http://rctportal.niph.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000001191 [Cited 2011 June 23]
75. 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]

76. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathology International* 2000; 50:696-702.