

資料 4 - 5

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
ゲムシタビン塩酸塩
再発・難治性悪性リンパ腫

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ゲムシタビン塩酸塩	
	販売名：ジェムザール注射用 200mg、同 1g	
	会社名：日本イーライリリー株式会社	
要望者名	日本リンパ網内系学会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性悪性リンパ腫
	用法・用量	ゲムシタビンとして1回 1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、「悪性リンパ腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

（2）医療上の有用性についての該当性

欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
<p>1) 米国¹⁾</p> <p>効能・効果</p>	<p>1. 適応症及び用法</p> <p>1.1 卵巣癌</p> <p>ジェムザールとカルボプラチンの併用投与は、プラチナ製剤を含む治療後少なくとも6カ月以上経過後に再発した進行性卵巣癌患者の治療に適用される。</p> <p>1.2 乳癌</p> <p>ジェムザールは、パクリタキセルとの併用で、アントラサイクリン系薬剤を含む補助化学療法後に再発した転移性の乳癌患者に対する一次化学療法として適用される（アントラサイクリン系薬剤が臨床的に禁忌の場合を除く）。</p> <p>1.3 非小細胞肺癌</p> <p>ジェムザールは、シスプラチンとの併用で、手術不能な局所進行性（stage IIIA 又は IIIB）又は転移性（stage IV）の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として適用される。</p> <p>1.4 膵癌</p> <p>ジェムザールは、局所進行性（切除不能な stage II 又は III）又は転移性（stage IV）の膵臓の腺癌に対する一次化学療法として適用される。ジェムザールは、フルオロウラシルによる治療後の患者に対しても適用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2. 用量及び用法</p> <p>ジェムザールは、静脈内投与専用である。ジェムザールは、外来診療下で投与することもできる。</p> <p>2.1 卵巣癌</p> <p>ジェムザールは、21日サイクルで、各サイクルの1日目及び8日目に1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。1日目のジェムザール投与後、カルボプラチン AUC 4 を静脈内投与する。各投与前に、患者の白血球分画を含む全血球数をモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500×10⁶/L以上及び100,000×10⁶/L以上であること。</p> <p>用量調節</p> <p>サイクル内での血液毒性によるジェムザールの用量調節は、各サイクルの8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表1の基準に従って</p>

変更すること。

表 1 : カルボプラチン併用時におけるジェムザールの 8 日目の減量に関する基準

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
$\geq 1,500$	及び	$\geq 100,000$	100
1,000-1,499	又は	75,000-99,999	50
$< 1,000$	又は	$< 75,000$	休薬

一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性 (Grade 3 又は 4) に対しては、医師の判断に基づき、ジェムザールの投与を中止するか、50% 減量する必要がある。カルボプラチンの用量調節については、当該薬剤の製品情報を参照すること。

その後のサイクル内におけるジェムザールとカルボプラチンの併用投与の用量調節は、観察された毒性に基づくものとする。その後のサイクル内で以下に示す血液毒性が認められる場合は、ジェムザールの投与 1 日目と 8 日目の用量を $800\text{mg}/\text{m}^2$ に減量することとする。

- 顆粒球数 $< 500 \times 10^6/L$ が 5 日を超えて継続した場合
- 顆粒球数 $< 100 \times 10^6/L$ が 3 日を超えて継続した場合
- 発熱性好中球減少
- 血小板数 $< 25,000 \times 10^6/L$
- 毒性発現のために次サイクル開始が 1 週以上遅延した場合

初回用量減量後に上記の毒性のいずれかが再度認められた場合は、その後のサイクルではジェムザール $800\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目に投与すること。

2.2 乳癌

ジェムザールは、21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分以上かけて静脈内投与する。パクリタキセルは、1 日目のジェムザール投与前に $175\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 時間かけて静脈内投与する。各投与前に、患者の白血球分画を含む全血球数をモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々 $1,500 \times 10^6/L$ 以上及び $100,000 \times 10^6/L$ 以上であること。

用量調節

血液毒性によるジェムザールの用量調節は、投与 8 日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表 2 の基準に従って変更すること。

表 2 : パクリタキセル併用時におけるジェムザールの 8 日目の減量に関する基準

顆粒球数	血小板数	規定投与量に対する
------	------	-----------

($\times 10^6/L$)		($\times 10^6/L$)	る用量の割合 (%)
$\geq 1,200$	及び	$>75,000$	100
1,000-1,199	又は	50,000-75,000	75
700-999	及び	$\geq 50,000$	50
<700	又は	$<50,000$	休薬

一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（Grade 3 又は 4）に対しては、医師の判断に基づき、ジェムザールの投与を中止、又は50%減量する必要がある。パクリタキセルの用量調節については、当該薬剤の製品情報を参照すること。

2.3 非小細胞肺癌

2 種の投与方法が検討されているが、最適な投与方法は確立されていない [臨床試験 (14.3) を参照]。4 週スケジュールは 28 日サイクルで、各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目にジェムザール 1,000mg/m² を 30 分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは 1 日目のジェムザール投与後、100mg/m² を静脈内投与する。3 週スケジュールは 21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目及び 8 日目にジェムザール 1,250mg/m² を 30 分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは各サイクル 1 日目のジェムザール投与後、100mg/m² を静脈内投与する。シスプラチンの投与及び水分補給の基準に関しては、当該薬剤の製品情報を参照すること。

用量調節

血液毒性による用量調節が、ジェムザール及びシスプラチンについて必要となる場合がある。血液毒性によるジェムザールの用量調節は、投与日に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。ジェムザールは、各投与前に、患者の分画及び血小板数を含む全血球数をモニタリングし、投与する必要がある。骨髄抑制が認められた場合は、表 3 の基準に従って治療を変更するか休薬すること。シスプラチンの用量調節については、当該薬剤の製品情報を参照すること。

一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（Grade 3 又は 4）に対しては、医師の判断に基づき、ジェムザールとシスプラチンの併用投与を中止するか、50%減量する必要がある。シスプラチンとの併用投与期間中は、血清クレアチニン、血清カリウム、血清カルシウム、血清マグネシウムを慎重にモニタリングすること（ジェムザールとシスプラチンの併用での Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン毒性の発現率は 5%、シスプラチン単独投与では 2%である）。

2.4 膀胱癌

ジェムザールは、最長 7 週まで（又は毒性のため減量又は中止を余儀

	<p>なくされるまで) 週 1 回 1,000mg/m² を 30 分以上かけて静脈内投与し、その後、1 週の休薬期間を設ける。これ以降は、4 週毎に、連続 3 週にわたって週 1 回の静脈内投与を行う。</p> <p>用量調節</p> <p>患者の血液毒性の程度に基づいて用量を調節する [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。女性及び高齢者においては、クリアランスが低下し、女性では次サイクルへ移行することができない場合が多い [警告及び使用上の注意 (5.2) 並びに臨床薬理 (12.3) を参照]。</p> <p>ジェムザールは、投与前に、患者の分画及び血小板数を含む全血球数をモニタリングし、投与する必要がある。骨髄抑制が認められた場合、表 3 の基準に従って投与量を変更するか休薬すること。</p> <p style="text-align: center;">表 3：用量減量に関する基準</p> <table border="1" data-bbox="432 779 1348 974"> <thead> <tr> <th>顆粒球数 (×10⁶/L)</th> <th></th> <th>血小板数 (×10⁶/L)</th> <th>規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1,000</td> <td>及び</td> <td>≥100,000</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>500-999</td> <td>又は</td> <td>50,000-99,999</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td><500</td> <td>又は</td> <td><50,000</td> <td>休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始前に、トランスアミナーゼ及び血清クレアチニンを含む腎機能及び肝機能検査を実施し、その後も定期的にこれらの検査を実施する必要がある。腎機能又は肝機能が著しく低下した患者については、明確な推奨用量を設定するための臨床試験からの情報が不十分であるため、これらの患者にジェムザールを投与する場合は、慎重に投与すること。</p> <p>ジェムザール療法全サイクルを完了した患者に対しては、顆粒球数 (AGC) 及び血小板最低値 (Nadir) が各々 1,500×10⁶/L 及び 100,000×10⁶/L を超えており、非血液毒性が WHO Grade 1 を超えないことを前提として、次サイクルの用量を 25% 増加することができる。患者が次サイクルでジェムザールの増量が忍容可能であれば、再び、顆粒球数 (AGC) 及び血小板最低値が各々 1,500×10⁶/L 及び 100,000×10⁶/L を超えており、非血液毒性が WHO Grade 1 を超えないことを前提として、次サイクルの用量を 20% 増加することができる。</p>	顆粒球数 (×10 ⁶ /L)		血小板数 (×10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)	≥1,000	及び	≥100,000	100	500-999	又は	50,000-99,999	75	<500	又は	<50,000	休薬
顆粒球数 (×10 ⁶ /L)		血小板数 (×10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)														
≥1,000	及び	≥100,000	100														
500-999	又は	50,000-99,999	75														
<500	又は	<50,000	休薬														
承認年月 (または米国における開発の有無)	再発又は難治性の悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない [経済上の理由で開発中断] (2012 年 5 月 21 日現在)。																
備考																	
2) 英国 ²⁾																	
効能・効果	4.1 適応症																

	<p>ゲムシタビンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性膀胱癌の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性膵癌の患者の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者に対する初回化学療法として適応である。高齢の患者又は Performance Status（PS）2 の患者に対しては、ゲムシタビン単独投与も検討すること。</p> <p>ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性上皮卵巣癌の患者では、カルボプラチンとの併用により、無再発期間がプラチナ製剤を含む初回化学療法終了後 6 カ月以上の患者の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、切除不能な局所進行性又は転移性乳癌の患者では、パクリタキセルとの併用により、術前又は術後補助化学療法後に再発した患者の治療に適応である。臨床的に禁忌でない場合、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法後の患者を対象とすること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 用量及び用法</p> <p>ゲムシタビンは、がん化学療法に十分な知識を有する医師のみが処方すること。</p> <p>推奨用量</p> <p><i>膀胱癌</i></p> <p><i>併用投与</i></p> <p>ゲムシタビンの推奨用量は 1,000mg/m² であり、30 分かけて静脈内投与する。シスプラチンとの併用においては、この用量を 28 日サイクルで、各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に投与する。28 日サイクルの 1 日目のゲムシタビン投与後又は 2 日目にシスプラチンの推奨用量である 70mg/m² を投与する。以降、この 4 週のサイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。</p> <p><i>膵癌</i></p> <p>ゲムシタビンの推奨用量は 1,000mg/m² であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、7 週繰り返し、その後、1 週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルは、4 週毎に 3 週連続して週 1 回の投与を行う。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。</p> <p><i>非小細胞肺癌</i></p> <p><i>単独投与</i></p>

	<p>ゲムシタビンの推奨用量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、3 週行い、その後、1 週の休薬期間を設ける。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。</p> <p><i>併用投与</i></p> <p>ゲムシタビンの推奨用量は $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ であり、21 日の治療サイクルの 1 日目及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。</p> <p>シスプラチンは、3 週に 1 回、$75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量を投与する。</p> <p><i>乳癌</i></p> <p><i>併用投与</i></p> <p>ゲムシタビンとパクリタキセルの併用が推奨されており、パクリタキセル ($175\text{mg}/\text{m}^2$) は、21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目に約 3 時間かけて静脈内投与し、次いで 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン ($1,250\text{mg}/\text{m}^2$) を 30 分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。ゲムシタビンとパクリタキセルの併用投与開始前の患者の顆粒球数は、$1,500 (\times 10^6/\text{L})$ 以上であること。</p> <p><i>卵巣癌</i></p> <p><i>併用投与</i></p> <p>ゲムシタビンとカルボプラチンの併用が推奨されており、21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。1 日目のゲムシタビン投与後、カルボプラチンを $\text{AUC } 4.0\text{mg}/\text{mL}\cdot\text{分}$ を投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。</p> <p><i>毒性モニタリング及び毒性に起因する用量調節</i></p> <p><i>非血液毒性に起因する用量調節</i></p> <p>非血液毒性を検出するために、定期的に腎機能検査及び肝機能検査を実施すること。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル開始時又はサイクル内で減量する。一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性 (Grade 3 又は 4) の場合、医師の判断に基づいてゲムシタビン投与を中断又は減量する。毒性が消失したと医師が判断するまで投与を中断する。</p> <p>併用投与におけるシスプラチン、カルボプラチン及びパクリタキセルの用量調節については、各薬剤の製品特性概要を参照すること。</p>
--	--

血液毒性に起因する用量調節

サイクル開始時

すべての適応症に関して、各投与前に、患者の血小板数及び顆粒球数をモニタリングすること。サイクル開始前の患者の顆粒球数は 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上、血小板数は 100,000 ($\times 10^6/L$) 以上であること。

サイクル内

以下の表に従ってサイクル内のゲムシタビンの用量調節を行う。

単独投与又はシスプラチンとの併用投与における、膀胱癌、非小細胞肺癌及び膵癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調節

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
>1,000	及び	>100,000	100
500-1,000	又は	50,000-100,000	75
<500	又は	<50,000	スキップ*

*スキップした治療は、顆粒球数が 500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 50,000 ($\times 10^6/L$) に達するまでサイクル内で再開しないこと。

パクリタキセルとの併用における、乳癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調節

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
$\geq 1,200$	及び	>75,000	100
1,000-<1,200	又は	50,000-75,000	75
700-<1,000	及び	$\geq 50,000$	50
<700	又は	<50,000	スキップ*

*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 100,000 ($\times 10^6/L$) に達したら、次のサイクルの 1 日目に治療を開始する。

カルボプラチンとの併用における、卵巣癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調節

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
>1,500	及び	$\geq 100,000$	100
1,000-1,500	又は	75,000-100,000	50
<1,000	及び	<75,000	スキップ*

*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 100,000 ($\times 10^6/L$) に達したら、次のサイクルの 1 日目に治療を開始する。

以降のサイクルにおける、血液毒性に起因する減量 (すべての適応症の場合)

以下の血液毒性が認められた場合には、当初サイクルの開始用量の

	<p>75%までゲムシタビン用量を減量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 顆粒球数 $<500 \times 10^6/L$ が 5 日を超えて継続した場合 • 顆粒球数 $<100 \times 10^6/L$ が 3 日を超えて継続した場合 • 発熱性好中球減少 • 血小板数 $<25,000 \times 10^6/L$ • 毒性発現のために 1 週間以上次サイクル開始が遅延した場合
承認年月（または英国における開発の有無）	再発又は難治性悪性のリンパ腫の効能・効果については、承認されていない〔経済上の理由で開発中断〕（2012年5月21日現在）。
備考	
3) 独国 ²⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	再発又は難治性の悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない〔経済上の理由で開発中断〕（2012年5月21日現在）。
備考	
4) 仏国 ²⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	再発又は難治性の悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない〔経済上の理由で開発中断〕（2012年5月21日現在）。
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	<p>適応症と臨床的使用</p> <p>ジェムザールは以下に適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 症状緩和を目的とした局所進行性（切除不能 stage II 又は stage III）又は転移性（stage IV）膀胱癌患者の治療 • 単独投与又はシスプラチン併用投与で局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療 • シスプラチン併用投与で stage IV（局所進行性又は転移性）の尿路移行上皮癌（TCC）患者の治療 • パクリタキセル併用投与で、切除不能な局所進行性又は転移性乳癌で全身状態が良好でアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法後の患者の治療

	<p>ジェムザールはがん化学療法の経験のある医師の監視下で使用する こと。治療及び合併症の適切な管理は適切な診断とケアを行える施設 でのみ可能である。</p> <p>高齢者（65 歳超）</p> <p>ジェムザールは 65 歳を超える患者で忍容である。クリアランスは年 齢の影響を受けるが（作用及び臨床薬理作用の項参照）、65 歳を超え る患者で用量調節を要するエビデンスはない（つまり、用量及び用法 の項の推奨用量以外）。</p> <p>小児（17 歳未満）</p> <p>小児における安全性及び有効性は確立していない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用量及び用法</p> <p>使用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> • 静脈内投与専用 • ジェムザールは、がん化学療法に十分な経験のある医師が投薬する こと • 投与前に患者の顆粒球数と血小板数を測定すること • 非血液毒性を検出するために腎機能及び肝機能を定期的に検査する こと • 毒性の発現状況に応じて増量又は減量すること <p>投薬中止</p> <p>ジェムザール投与に伴う急性呼吸困難が起こることがある。気管支拈 張薬、コルチコステロイド又は酸素が症状を軽減する。ジェムザール 投与に伴う薬剤起因性の肺炎等の肺毒性の報告がある（有害事象の項 参照）。本毒性の発現機序は解明されていない。薬剤起因性の肺炎が 疑われる患者は投薬を中止し、再投与をしないこと。</p> <p>推奨用量</p> <p>用量-膀胱癌：</p> <p>ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）1,000mg/m²を 30 分かけて静脈 内投与する。この投与を週 1 回、7 週まで繰り返し（又は毒性発現状 況から減薬又は休薬するまで）、1 週休薬する。これ以降のサイクルで は、4 週毎に 3 週連続して週 1 回の投与を行う。</p> <p>用量調節基準については、下記用量調節の項を参照：膀胱癌、非小細胞 肺癌及び尿路移行上皮癌の用量調節の項。</p> <p>用量-非小細胞肺癌：</p>

	<p>単独投与では $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、3 週連続して行い、その後、1 週の休薬期間を設ける。この 4 週サイクルを繰り返す。</p> <p>シスプラチンとの併用では、ジェムザールを 4 週又は 3 週スケジュールで投与する。28 日間を 1 サイクルとする 4 週スケジュールでは、ジェムザール $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を、各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に 30 分かけて静脈内投与する。シスプラチンは、1 日目のジェムザール投与後に $100\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与する。21 日間を 1 サイクルとする 3 週スケジュールでは、ジェムザール $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を、各サイクルの 1 日目、及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与する。シスプラチンは、1 日目のジェムザール投与後に $100\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与する。シスプラチンの用量基準を参照。</p> <p>用量調節基準に関しては、下記用量調節の項を参照：膀胱癌、非小細胞肺癌及び尿路移行上皮癌の用量調節の項。</p> <p>用量-尿路移行上皮癌：</p> <p>ジェムザール $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を、30 分かけて 28 日サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に静脈内投与する。シスプラチン $70\text{mg}/\text{m}^2$ を 28 日サイクルの 1 日目に静脈内投与する。以降、この 4 週スケジュールを繰り返す。シスプラチンの用量基準を参照すること。シスプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ で骨髄抑制が多く発現したとの臨床試験結果がある。</p> <p>用量調節基準に関しては、下記用量調節の項を参照：膀胱癌、非小細胞肺癌及び尿路移行上皮癌の用量調節の項。</p> <p>用量-乳癌：</p> <p>ジェムザールはパクリタキセルとの併用で投与される。パクリタキセル ($175\text{mg}/\text{m}^2$) は、21 日サイクルの 1 日目に約 3 時間かけて静脈内投与し、次いで 1 日目及び 8 日目にジェムザール ($1,250\text{mg}/\text{m}^2$) を 30 分かけて静脈内投与する。投与開始前の患者の顆粒球数は、$1,500 (\times 10^6/\text{L})$ 以上で、血小板数は $100,000 (\times 10^6/\text{L})$ 以上であること。パクリタキセルの用量基準を参照。</p> <p>用量調節基準に関しては、下記用量調節の項を参照：乳癌の用量調節の項。</p> <p>用量調節</p> <p>膀胱癌、非小細胞肺癌及び尿路移行上皮癌の用量調節：</p>
--	---

	<p>投与前に患者の顆粒球数及び血小板数をモニタリングすること。血液毒性が発現した場合、表5の基準に従ってジェムザールを減量又は休薬すること。</p> <p style="text-align: center;">表5：顆粒球数及び血小板数に基づく用量調節</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">顆粒球数 ($\times 10^6/L$)</th> <th style="text-align: center;">血小板数 ($\times 10^6/L$)</th> <th style="text-align: center;">規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">>1,000</td> <td style="text-align: center;">及び >100,000</td> <td style="text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">500-1,000</td> <td style="text-align: center;">又は 50,000-100,000</td> <td style="text-align: center;">75</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><500</td> <td style="text-align: center;">又は <50,000</td> <td style="text-align: center;">休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p>非血液毒性を検出するために腎機能及び肝機能を定期的に検査すること。毒性レベルに応じて減量又は休薬する。 医師の判断で毒性が消失するまで休薬又は減量すること。</p> <p>乳癌の用量調節： 投与前に白血球分画を含む全血球数をモニタリングすること。 血液毒性によるジェムザールの用量調節は、投与開始8日目の顆粒球数及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、表6の基準に従ってジェムザールの用量を変更すること。</p> <p style="text-align: center;">表6：パクリタキセルとの併用投与における ジェムザールの減量基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">顆粒球数 ($\times 10^6/L$)</th> <th style="text-align: center;">血小板数 ($\times 10^6/L$)</th> <th style="text-align: center;">規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">$\geq 1,200$</td> <td style="text-align: center;">及び >75,000</td> <td style="text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1,000-1,199</td> <td style="text-align: center;">又は 50,000-75,000</td> <td style="text-align: center;">75</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">700-999</td> <td style="text-align: center;">及び $\geq 50,000$</td> <td style="text-align: center;">50</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><700</td> <td style="text-align: center;">又は <50,000</td> <td style="text-align: center;">休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p>非血液毒性を検出するために腎及び肝機能の定期的な検査を実施すること。毒性レベルに応じて減量又は休薬すること。 医師の判断で毒性が消失するまで減量又は休薬すること。 重度（Grade 3 又は 4）の非血液毒性については、医師の判断で休薬又は50%減量すること。</p>	顆粒球数 ($\times 10^6/L$)	血小板数 ($\times 10^6/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)	>1,000	及び >100,000	100	500-1,000	又は 50,000-100,000	75	<500	又は <50,000	休薬	顆粒球数 ($\times 10^6/L$)	血小板数 ($\times 10^6/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)	$\geq 1,200$	及び >75,000	100	1,000-1,199	又は 50,000-75,000	75	700-999	及び $\geq 50,000$	50	<700	又は <50,000	休薬
顆粒球数 ($\times 10^6/L$)	血小板数 ($\times 10^6/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)																										
>1,000	及び >100,000	100																										
500-1,000	又は 50,000-100,000	75																										
<500	又は <50,000	休薬																										
顆粒球数 ($\times 10^6/L$)	血小板数 ($\times 10^6/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)																										
$\geq 1,200$	及び >75,000	100																										
1,000-1,199	又は 50,000-75,000	75																										
700-999	及び $\geq 50,000$	50																										
<700	又は <50,000	休薬																										
承認年月（または加国における開発の有無）	再発又は難治性の悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない〔経済上の理由で開発中断〕（2012年5月21日現在）。																											
備考																												
6) 豪州 ⁴⁾																												
効能・効果	適応症																											

	<p>ジェムザールは、局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者の治療に適応である。</p> <p>ジェムザールは、局所進行性又は転移性の膵臓の腺癌患者の治療に適応である。ジェムザールは、フルオロウラシルによる治療後の難治性膵癌患者の治療にも適応である。</p> <p>ジェムザールは単独又はシスプラチンとの併用で膀胱癌患者の治療に適応である。</p> <p>ジェムザールは、パクリタキセルとの併用で、術前又は術後補助化学療法後に再発した切除不能な局所進行性又は転移性の乳癌患者の治療に適応である。臨床的に禁忌でない場合、アントラサイクリンを含む化学療法後の患者を対象とする。</p> <p>ジェムザールはカルボプラチンとの併用で、プラチナ製剤を含む治療終了後少なくとも6カ月経過後に再発した卵巣癌患者の治療に適応である。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用量及び用法</p> <p>非小細胞肺癌 :</p> <p><i>単独投与 :</i></p> <p>成人 : ゲムシタビンの至適用量は未だに確立されていない。ゲムシタビンの推奨用量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。これを週 1 回 3 週繰り返して 1 週休薬する。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬する。</p> <p><i>併用投与 :</i></p> <p>成人 : ゲムシタビンはシスプラチンとの併用で 2 つの投与方法が検討されている。1 つは 3 週スケジュールで、もう 1 つは 4 週スケジュールである。</p> <p>3 週スケジュールは 21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。3 週スケジュールは 21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目のゲムシタビン投与前に、シスプラチン $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与する。毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬する。</p> <p>4 週スケジュールは 28 日サイクルで、各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目にゲムシタビン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。</p> <p>4 週スケジュールは 28 日サイクルで、各サイクルの 1 日目のゲムシタビン投与後に、シスプラチン $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与する。毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬</p>

	<p>する。</p> <p>膀胱癌 : <i>成人 :</i> ゲムシタビンの推奨用量 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。これを週 1 回 7 週まで繰り返して 1 週休薬する。以降のサイクルは 4 週毎に、週 1 回投与を 3 週連続行う。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬する。</p> <p>膀胱癌 : シスプラチンを中心とした併用投与に忍容でなかった膀胱癌患者に対して、ゲムシタビン単独投与は治療選択肢となりうる。</p> <p>単独投与 : <i>成人 :</i> ゲムシタビンの推奨用量 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。本用量を 28 日サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に投与する。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクルで減量又はサイクル内で休薬する。</p> <p>併用投与 : <i>成人 :</i> ゲムシタビンの推奨用量 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて静脈内投与する。本用量は 28 日サイクルで、各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目にシスプラチンと併用投与する。シスプラチンは推奨用量である $70\text{mg}/\text{m}^2$ を各サイクルの 1 日目のゲムシタビン投与後又は 2 日目に投与する。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬する。シスプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ では骨髄抑制が強かったとの臨床試験結果が報告されている。</p> <p>乳癌 : <i>成人 :</i> ゲムシタビンとパクリタキセルとの併用投与は、21 日サイクルで、各サイクルの 1 日目にゲムシタビン ($1,250\text{mg}/\text{m}^2$) を 30 分静脈内投与した後、パクリタキセル ($175\text{mg}/\text{m}^2$) を約 3 時間以上かけて静脈内投与する。ゲムシタビンは各サイクルの 8 日目にも投与する。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬する。</p> <p>卵巣癌 : <i>成人 :</i> ゲムシタビンはカルボプラチンとの併用投与で、21 日サイクルで 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分静脈内投与する。ゲムシタビン投与後、カルボプラチンを 1 日目に $\text{AUC } 4.0\text{mg}/\text{mL}/\text{分}$ となるように投与する。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクルで減量又はサイクル内で休薬する。</p>
--	--

減量

血液毒性 :

各投与前にゲムシタビン投与患者の血小板数、白血球数及び顆粒球数をモニタリングする。毒性発現が認められた場合にはゲムシタビンを減量又は休薬する。

ゲムシタビン投与患者はサイクル開始前の顆粒球数が $1.5 (\times 10^9/L)$ かつ血小板数 $100 (\times 10^9/L)$ 以上であること。血液毒性があれば下記基準 (表 1-3) に従って 8 日目又は 15 日目のゲムシタビンを減量する。

ゲムシタビン単独投与又はシスプラチンとの併用投与

表 1 : ゲムシタビン単独投与又はシスプラチンとの併用投与における 8 日目又は 15 日目のゲムシタビン減量基準

顆粒球数 ($\times 10^9/L$)		血小板数 ($\times 10^9/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
>1.0	及び	>100	100
0.5-1.0	又は	50-100	75
<0.5	又は	<50	休薬*

*次のサイクルの 1 日目に投与を開始する

ゲムシタビンとパクリタキセルの併用投与

表 2 : パクリタキセルとの併用投与における 8 日目のゲムシタビン減量基準

顆粒球数 ($\times 10^9/L$)		血小板数 ($\times 10^9/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥ 1.2	及び	>75	100
1.0-<1.2	又は	50-75	75
0.7-<1.0	及び	≥ 50	50
<0.7	又は	<50	休薬*

*次のサイクルの 1 日目に投与を開始する

ゲムシタビンとカルボプラチンの併用投与

表 3 : カルボプラチンとの併用投与における 8 日目のゲムシタビン減量基準

顆粒球数 ($\times 10^9/L$)		血小板数 ($\times 10^9/L$)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥ 1.5	及び	≥ 100	100
1.0-<1.5	又は	75-99	50
<1.0	又は	<75	休薬*

*次のサイクルの 1 日目に投与を開始する

その他の毒性 :

非血液毒性を検出するために、定期的に肝機能及び腎機能を検査すること。投与量は毒性の発現状況に応じて各サイクル開始時で減量又はサイクル内で休薬する。毒性が消失したと医師が判断するまで投薬を

	<p>中止する。</p> <p>ゲムシタビンの注射時の忍容性は高いが、まれに注射部位反応が報告されている。注射部位での壊死は報告されていない。ゲムシタビンは外来診療下で容易に投薬可能である。</p> <p><i>高齢者</i> : ゲムシタビンは 65 歳を超える患者においても忍容性が認められている。ゲムシタビンの消失及び半減期は年齢の影響を受けるが、高齢者での用量調節の必要を示唆するエビデンスはない。</p> <p><i>肝臓・腎臓障害</i> : ゲムシタビンは肝不全患者又は腎機能障害者には注意して投与すること。これらの集団に対する明確な推奨用量を示す情報は臨床試験からは十分に得られていない。血清ビリルビン濃度が高い患者は毒性リスクが増すので減量が推奨される。血清ビリルビン濃度が高い（中央値 50μmol/L（範囲 30~100μmol/L））癌患者のゲムシタビン単独投与試験では、8/10 例においてゲムシタビン 950mg/m² で毒性を発現し、800mg/m² では 3/8 例に毒性が発現した。毒性はほとんど肝臓に関係するものだった。</p> <p>同一試験で、血清クレアチニン濃度が高い患者はゲムシタビンに対する過敏性が増加した。しかしながら、15 人の患者のデータでは、推奨用量を決定するには不十分である。</p> <p>ゲムシタビン及びシスプラチンを含む全ての併用投与試験はクレアチニン・クリアランス 60mL/分を超える患者で実施された。クレアチニン・クリアランス 60mL/分以下の患者での併用投与における安全性又は薬物動態のデータはない。</p> <p>小児 : ゲムシタビンは様々な癌腫の小児において第 I 相試験及び第 II 相試験が限定的に実施されている。これらの試験だけでは、小児におけるゲムシタビンの有効性及び安全性を確立するデータとしては十分ではない。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	再発又は難治性の悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない〔経済上の理由で開発中断〕（2012 年 5 月 21 日現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology ① Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012 ⁵⁾ ② Non Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012 ⁶⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① ホジキンリンパ腫 二次化学療法 ・ <u>GCD</u> レジメン (<u>ゲムシタビン</u> (以下、「 <u>本薬</u> 」)、カルボプラチン、デキサメタゾン) ⁷⁾ ② 非ホジキンリンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 二次化学療法 ・ <u>GDP</u> レジメン (<u>本薬</u> 、デキサメタゾン、シスプラチン) ±リツキシマブ ⁸⁾ バーキットリンパ腫 二次化学療法 (十分な寛解が得られた患者) ・ <u>RGDP</u> レジメン (リツキシマブ (遺伝子組換え)、 <u>本薬</u> 、デキサメタゾン、シスプラチン) 末梢性 T 細胞リンパ腫 二次化学療法 (移植適応例) ・ <u>GDP</u> レジメン (<u>本薬</u> 、デキサメタゾン、シスプラチン) ⁸⁾ 二次化学療法 (移植非適応例) ・ <u>本薬単独投与</u> ^{9),10)} 菌状息肉腫/セザリー症候群 全身療法カテゴリーB (SYST-CAT B) ・ <u>本薬単独投与</u> ^{9),11)~14)} 全身療法カテゴリーC (SYST-CAT C) ・ <u>本薬単独投与</u> ^{9),11)~14)}
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	各レジメンの本薬の用法・用量 (根拠論文から引用) ・ <u>GCD</u> ⁷⁾ : 1,000mg/m ² day 1、8、3 週間毎 ・ <u>GDP</u> ±リツキシマブ (遺伝子組換え) ⁸⁾ : 1,000mg/m ² day 1、8、3 週間毎

	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬単独投与¹³⁾ : 1,000mg/m² day 1、8、15、4 週間毎又は^{9) ~12)} : 1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Gopal AK <i>et al.</i> Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. <i>Leuk Lymphoma</i> 2010; 51: 1523-9.⁷⁾ • Crump M <i>et al.</i> Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) . <i>Cancer</i> 2004; 101: 1835-42.⁸⁾ • Zinzani PL <i>et al.</i> Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Experience in 44 Patients. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 2603-6.⁹⁾ • Zinzani PL <i>et al.</i> Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. <i>Ann Oncol</i> 1998; 9: 1351-3.¹⁰⁾ • Marchi E <i>et al.</i> Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. <i>Cancer</i> 2005; 104: 2437-41.¹¹⁾ • Zinzani PL <i>et al.</i> Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. <i>Ann Oncol</i> 2010; 21: 860-3.¹²⁾ • Duvic M <i>et al.</i> Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. <i>Clin Lymphoma Myeloma</i> 2006; 7: 51-8.¹³⁾ • Awar O <i>et al.</i>. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine. <i>Oncology</i> 2007; 73: 130-5.¹⁴⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma) ¹⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (非特定) に対する救済化学療法 第 II 相臨床試験において、 <u>本薬単独投与</u> ^{9) ,11) ,16)} は皮膚及び非皮膚 T 細胞リンパ腫に対して有効であることが示唆されている。GEM-P

	レジメン（本薬、シスプラチン、ステロイド） ^{17),18)} は難治性患者で良好な結果が示されている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	各レジメンの本薬の用法・用量（根拠論文から引用） <ul style="list-style-type: none"> • GEM-P¹⁷⁾ : 800mg/m² 2 週間毎又は¹⁸⁾ : 1,000mg/m² day 1、8、15、4 週間毎 • 本薬単独投与^{9),11),16)} : 1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Zinzani PL <i>et al.</i> Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Experience in 44 Patients. J Clin Oncol 2000; 18: 2603-6.⁹⁾ • Marchi E <i>et al.</i> Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 2005; 104: 2437-41.¹¹⁾ • Sallah S <i>et al.</i> Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br J Haematol 2001; 113: 185-7.¹⁶⁾ • Emmanouilides C <i>et al.</i> Pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. Clin Lymphoma 2004; 5: 45-9.¹⁷⁾ • Arkenau HT <i>et al.</i> Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. Haematologica 2007; 92: 271-2.¹⁸⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Primary cutaneous lymphomas (2010) ¹⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	原発性皮膚 T 細胞リンパ腫（菌状息肉腫及び類似疾患） 進行性及び治療抵抗性の患者には、 <u>本薬</u> ¹¹⁾ 等の他の治療法を施行してもよい。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	各レジメンの本薬の用法・用量（根拠論文から引用） 本薬単独投与 ¹¹⁾ : 1,200mg/m ² day 1、8、15、4 週間毎
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Marchi E <i>et al.</i> Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 2005; 104: 2437-41¹¹⁾ .
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	独国と同じ

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	独国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	独国と同じ
ガイドラインの根拠論文	独国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

Eli Lilly and Company が実施した2つの海外臨床試験の成績(概略)として、以下の内容が開発要請企業から提示されている。

1) 第Ⅱ相試験 (B9E-MC-JHBP 試験)²⁰⁾

1 又は 2 レジメンの治療歴を有する治療抵抗性ホジキンリンパ腫患者 23 例を対象として、本薬単独投与 (1,250mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与サイクル数の規定なし) の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

有効性について、完全寛解 (以下、「CR」) は 2 例、部分寛解 (以下、「PR」) は 7 例で認められ、主要評価項目である奏効 (CR+PR) 率は 39% (9/23 例) であった。

安全性について、Grade 3^{注1)} 以上の有害事象は、好中球減少及び白血球減少 6 例、血小板減少 4 例、貧血、感染及び悪心・嘔吐各 2 例、出血、心機能障害及び肺毒性 1 例に認められたが、治療関連死は認められなかった。

2) 第Ⅱ相試験 (B9E-MC-JHDM 試験)²¹⁾

1 又は 2 レジメンの治療歴を有する、StageⅢ及びⅣの再発又は治療抵抗性非ホジキンリンパ腫患者 31 例を対象として、本薬単独投与 (1,250mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与サイクル数の規定なし) の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

有効性について、評価対象 30 例のうち、PR は 6 例認められ、奏効 (CR+PR) 率は 20% (6/30 例) であった。

安全性について、評価対象 31 例のうち、Grade 3^{注1)} 以上の有害事象は、血小板減少 6 例、貧血 3 例、好中球減少、白血球減少、ビリルビン上昇、及び感染症各 2 例、アルカリホスファターゼ上昇、アラニントランスフェラーゼ上昇、心機能障害、疼痛、発熱及び肺毒性各 1 例であった。また、本薬の最終投与 7 週間後に、真菌性肺炎及び真菌性敗血症により 1 例が死亡した。

注 1) WHO 基準に基づき評価された。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

本薬単独投与

1) Duvic M *et al.* Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 7: 51-8.¹³⁾

前治療歴を有する、皮膚 T 細胞リンパ腫患者 33 例 (CD30 陽性未分化大細胞 T 細胞リンパ腫 2 例、菌状息肉腫 31 例) に対する本薬単独投与 (1,000mg/m² day 1、8、15、4 週間

毎、投与は 6 サイクルまで) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、第 II 相試験に組み入れられた 25 例のうち CR は 3 例、PR は 14 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 68% (17/25 例) であった。また、第 II 相試験に組み入れられなかったが、本薬単独投与がなされた 8 例のうち CR は 1 例、PR は 3 例に認められた。

安全性について、Grade 3^{注1)} 以上の有害事象は、白血球減少 18% (6/33 例)、血小板減少及び皮膚色素沈着各 15% (5 例)、貧血 9% (3 例)、ALT/AST 上昇 6% (2 例)、疲労及び敗血症各 3% (1 例) であった。また、治療関連死が 1 例に認められ、死因は好中球減少性敗血症であった。

2) Zinzani PL *et al.* Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1351-3.¹⁰⁾

2 レジメン以上の治療歴を有する、末梢性 T 細胞リンパ腫 13 例 (菌状息肉腫 5 例、末梢性 T 細胞リンパ腫 (非特定) 8 例) に対する本薬単独投与 (1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与は 3 サイクルまで) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、CR は 1 例、PR は 8 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 69% (9/13 例) であった。

安全性について、Grade 3^{注2)} 以上の有害事象は認められなかった。なお、治療関連死に関する記載はなかった。

3) Zinzani PL *et al.* Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010; 21: 860-3.¹²⁾

2 レジメン以上の治療歴を有する、再発又は難治性の T 細胞リンパ腫患者 39 例 (菌状息肉腫 19 例、末梢性 T 細胞リンパ腫 (非特定) 20 例) に対する本薬単独投与 (1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与は 3~6 サイクル) の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

有効性について、CR は 9 例、PR は 11 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 51% (20/39 例) であった。

安全性について、Grade 3^{注2)} 以上の有害事象として、一過性の肝酵素上昇が 3% (1/39 例) に認められたが、Grade 3 以上の血液学的毒性及び治療関連死は認められなかった。

4) Zinzani PL *et al.* Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Experience in 44 Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603-6.⁹⁾

2 レジメン以上の治療歴を有する、再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者 44 例 (菌

状息肉腫 30 例、広範な皮膚病変を有する末梢性 T 細胞リンパ腫 14 例) に対する本薬単独投与 (1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与は 3 サイクルまで) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、CR は 5 例、PR は 26 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 70% (31/44 例) であった。

安全性について、Grade 3^{注2)} 以上の血液毒性は認められなかった。なお、治療関連死に関する記載はなかった。

5) Sallah S *et al.* Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br J Haematol 2001; 113: 185-7.¹⁶⁾

再発又は難治性の T 細胞リンパ腫患者 10 例 (皮膚 T 細胞リンパ腫 2 例、末梢性 T 細胞リンパ腫 2 例、前リンパ球性白血病 2 例、小リンパ球性リンパ腫 2 例、未分化大細胞リンパ腫 2 例) に対する本薬単独投与 (1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与は 4 サイクルまで) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、CR は 2 例、PR は 4 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 60% (6/10 例) であった。

安全性について、発熱性好中球減少が 20% (2/10 例) に認められたが、本薬を 1,000mg/m² に減量し、かつ G-CSF を投与することで、投与は継続された。また、非血液学的毒性は軽微であった。なお、治療関連死は認められなかった。

6) Marchi E *et al.* Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 2005; 104: 2437-41.¹¹⁾

全身化学療法未実施の進行性皮膚 T 細胞リンパ腫患者 32 例 (菌状息肉腫 26 例、広範な皮膚病変を有する末梢性 T 細胞リンパ腫 5 例、セザリー症候群 1 例) に対する本薬単独投与 (1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎、投与は 6 サイクルまで) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、CR は 7 例、PR は 17 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 75% (24/32 例) であった。

安全性について、Grade 3^{注2)} 以上の有害事象は、白血球減少 (好中球減少) 16% (5/32 例)、血小板減少 13% (4 例)、肝毒性 6% (2 例)、貧血 3% (1 例) であった。また、治療関連死は認められなかった。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

1) Baetz T *et al.* Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol 2003; 14: 1762-7.²²⁾

再発又は難治性のホジキンリンパ腫患者 23 例に対する本薬、シスプラチン及びデキサメタゾンの併用投与（本薬 1,000mg/m² day 1、8、シスプラチン 75mg/m² day 1、デキサメタゾン 40mg day 1～4、3 週間毎、投与サイクル数の規定なし）の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、CR は 4 例、PR は 12 例に認められ、主要評価項目である奏効 (CR+PR) 率は 70% (16/23 例) であった。

安全性について、Grade 3 以上^{注3)} の有害事象は、血小板減少及び嘔吐各 13% (3/23 例)、ヘモグロビン減少、白血球減少、顆粒球減少及び倦怠感各 9% (2 例)、食欲不振、感覚性ニューロパチー、呼吸困難、動脈血栓症、静脈血栓症、心筋梗塞各 4% (1 例) であり、治療関連死は認められなかった。

2) Gopal AK *et al.* Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1523-9.⁷⁾

再発又は難治性の悪性リンパ腫患者 55 例（解析対象とされた 51 例の内訳は、ホジキンリンパ腫 14 例、B 細胞性非ホジキンリンパ腫 34 例、T 細胞性非ホジキンリンパ腫 3 例）に対する本薬、カルボプラチン及びデキサメタゾンの併用投与（本薬 1,000mg/m² day 1、8、カルボプラチン AUC 5 day 1、デキサメタゾン 40mg day 1～4、3 週間毎、投与は 4 サイクルまで、ただし、CD20 陽性例はリツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m² day 8 を併用）の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

有効性について、CR は 16 例、PR は 18 例に認められ、主要評価項目である奏効率 (CR+PR) は 67% (34/51 例) であった。

安全性について、Grade 3^{注3)} 以上の有害事象は、血小板減少 88% (45/51 例)、好中球減少 75% (38 例)、ヘモグロビン減少 35% (18 例)、感染症 24% (12 例)、代謝異常 22% (11 例)、心血管障害 14% (7 例)、疼痛 12% (6 例)、出血及び全身症状各 10% (5 例)、胃腸障害 8% (4 例)、神経障害及び肺障害各 6% (3 例)、アレルギー及び悪心各 4% (2 例) であった。また、二次発がんは 5 例に認められたが、治療関連死は認められなかった。

3) Crump M *et al.* Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin in Patients with Recurrent or Refractory Aggressive Histology B-Cell non-Hodgkin Lymphoma. A Phase II Study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004; 101: 1835-42.⁸⁾

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 53 例に対する本薬、シスプラチン及びデキサメタゾンの併用投与（本薬 1,000mg/m² day 1、8、シスプラチン 75mg/m² day 1、デキサメタゾン 40mg day 1～4、3 週間毎、投与は 6 サイクルまで）の有効性及び安全性を検

討することを目的とした第II相試験が実施された。

登録された53例のうち組入れ基準を満たさなかった2例を除いた51例が解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である2サイクル後の奏効（CR+PR）率は49%（25/51例）であり、その内訳はCR 8例、PR 17例であった。

安全性について、Grade 3^{注3)}以上の有害事象は、顆粒球減少65%（33/51例）、血小板減少29%（15例）、発熱性好中球減少及びヘモグロビン減少各16%（8例）、血栓症/塞栓症14%（7例）、疲労12%（6例）、感染症及び嘔吐各10%（5例）、悪心8%（4例）、呼吸困難、神経障害/運動性、AST上昇及びALT上昇各4%（2例）、便秘、消化管出血、鼻血、浮腫、及び神経障害/感覚性各2%（1例）であった。また、治療関連死は3例に認められ、死因の内訳は、肺塞栓症（4サイクル終了後）、腫瘍崩壊症候群及び好中球減少性敗血症（いずれも1サイクル投与中）の各1例であった。

4) Morschhauser F *et al.* Phase II study of gemcitabine–dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 370-5.²³⁾

再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫患者30例（70歳以上12例、70歳未満18例）に対する本薬及びデキサメタゾンの併用投与（DGレジメン、本薬1,000mg/m² day 1、8、デキサメタゾン40mg day 1～4、3週間毎、投与は6サイクルまで）、又は、本薬、デキサメタゾン及びシスプラチンの併用投与（PDGレジメン、本薬1,000mg/m² day 1、8、シスプラチン100mg/m² day 1、デキサメタゾン40mg day 1～4、3週間毎、投与は6サイクルまで）の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

なお、70歳以上の患者にはDGレジメン、70歳未満の患者にはPDGレジメンが実施された。また、DGレジメンが施行された12例のうち、有効性解析対象から1例が除外されている（詳細理由は不明）。

有効性について、主要評価項目であるCR率及び奏効（CR+PR）率は、DGレジメンで、それぞれ18%（2/11例）及び36%（4/11例）、PDGレジメンで、それぞれ22%（4/18例）及び44%（8/18例）であった。

安全性について、DGレジメン（12例）におけるGrade 3以上^{注3)}の有害事象は、血小板減少33%（4例）、感染症、神経障害/感覚性、心機能障害、血栓症/塞栓症、昏睡、血糖値上昇及び低ナトリウム血症各8%（1例）であった。また、PDGレジメン（18例）におけるGrade 3^{注2)}以上の有害事象は、血小板減少89%（16例）、貧血44%（8例）、好中球減少33%（6例）、発熱性好中球減少及び血糖値上昇各22%（4例）、悪心・嘔吐17%（3例）、腎障害及び腫瘍崩壊症候群各11%（2例）、肝機能障害、神経障害/感覚性、低ナトリウム血症及び低リン酸血症各6%（1例）であった。

DGレジメンを施行した1例において、1サイクル後に毒性（昏睡、発熱、原因不明の低ナトリウム血症）による死亡が認められた。

5) Aribi M *et al.* Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 41-6.²⁴⁾

60歳以上の一次治療後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象として、本薬、シスプラチン及びデキサメタゾンの併用投与（GPD レジメン、本薬 1,000mg/m² day 1、8、シスプラチン 75mg/m² day 1、デキサメタゾン 40mg day 1～4、4週間毎、投与は3～6サイクル）とエトポシド、シスプラチン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びシタラビンの併用投与（ESHAP レジメン）との無作為化比較試験が実施された。

一次治療として、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾンとの併用投与（CHOP レジメン）が実施された96例が登録された。

有効性について、主要評価項目である3年生存率はGPD レジメン（48例）及びESHAP レジメン（48例）でそれぞれ20.5% [95%信頼区間、以下「CI」: 16.5%, 24.5%] 及び11.8% [95%CI : 8.9%, 14.6%] (χ^2 検定、 $p=0.001$) であった。また、副次評価項目である奏効（CR+PR）率はGPD レジメン及びESHAP レジメンそれぞれ63%（30/48例、内訳CR 14例、PR 16例）及び54%（26/48例、内訳CR 18例、PR 8例）(χ^2 検定、 $p=0.01$) であった。

安全性について、GPD レジメン（48例）及びESHAP レジメン（48例）におけるGrade 3以上の有害事象は、それぞれ血小板減少42%（20例）及び10%（5例）、白血球減少19%（9例）及び63%（30例）、貧血10%（5例）及び10%（5例）、嘔吐29%（14例）及び31%（15例）、感染症29%（14例）及び21%（10例）であった。なお、有害事象の判定基準及び治療関連死に関する記載はなかった。

6) Ng M *et al.* Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer* 2005; 92: 1352-7.²⁵⁾

再発又は難治性の悪性リンパ腫患者42例（測定可能病変を有する39例の内訳は、ホジキンリンパ腫17例、B細胞性リンパ腫16例、T細胞性リンパ腫6例）に対する本薬、シスプラチン及びメチルプレドニゾロンの併用投与（本薬 1,000mg/m² day 1、8、15、シスプラチン 100mg/m² day 15、メチルプレドニゾロン 1,000mg day 1～5、4週間毎、投与サイクル数の規定なし）の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

登録された42例のうち、1例は大腸癌からの再発も認められたため除外された。また、2例は測定可能病変を有していなかったことから有効性解析対象から除外された。

有効性について、CRは8例、PRは23例に認められ、主要評価項目である奏効率（CR+PR）は79%（31/39例）であった。

安全性について、41 例中、Grade 3 以上^{注2)}の有害事象は、好中球減少 61%、白血球減少 59%、血小板減少 54%、貧血 17%、下痢 5%、倦怠感、感染症、悪心・嘔吐及び神経障害各 2%であった。なお、治療関連死に関する記載はなかった。

7) Emmanouilides C *et al.* Pilot Study of Fixed-Infusion Rate Gemcitabine with Cisplatin and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma. Clin Lymphoma 2004; 5: 45-9.¹⁷⁾

再発又は難治性の悪性リンパ腫患者 22 例（T 細胞性非ホジキンリンパ腫 6 例、B 細胞性非ホジキンリンパ腫 9 例、ホジキンリンパ腫 7 例）に対して、本薬、シスプラチン及びデキサメタゾンの併用投与（本薬 800mg/m²、10mg/m²/min、day 1、15、シスプラチン 35mg/m² day 1、15、デキサメタゾン 20mg day 1～4、15～18、4 週間毎、投与は 6 サイクルまで）の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

登録された 22 例のうち、1 サイクル後の毒性発現により中止された 1 例は有効性解析対象から除外された。

有効性について、CR は 2 例、PR は 8 例に認められ、主要評価項目である奏効（CR+PR）率は 48%（10/21 例）であった。

安全性について Grade 3^{注1)}以上の有害事象は、血小板減少 68%（15/22 例）、好中球減少 45%（10 例）、無力症 23%（5 例）、悪心及び発熱性好中球減少症 9%（2 例）に認められた。なお、治療関連死に関する記載はなかった。

8) Avilés A *et al.* Gemcitabine and Cisplatin in Refractory Malignant Lymphoma. Oncology 2004; 66: 197-200.²⁶⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療抵抗性のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 30 例に対する本薬及びシスプラチンの併用投与（本薬 1,500mg/m² day 1、8、22、29、42、49、シスプラチン 50mg/m² day 1、8、22、29、42、49）の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験が実施された。

有効性について、CR 率は 53%（16/30 例）であった。

安全性について、Grade 3^{注2)}以上の有害事象は顆粒球減少のみが認められた。また、治療関連死は認められなかった。

注 1) National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) に基づき評価された。

注 2) WHO 基準に基づき評価された。

注 3) NCI-CTC Version 2.0 に基づき評価された。

<日本における報告>

国内では、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫）に対して、本薬

単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認され、このうち、本薬の用法・用量の詳細が明確であった報告（学会抄録を含む）は 3 報であった^{27) ~29)}。これらの報告において、単独投与では、本薬 1,200mg/body 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量で、他の抗悪性腫瘍剤との併用では、本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量で用いられており、CR を含む奏効が認められたこと、主な有害事象として Grade 3 以上の血液毒性が認められているものの、治療関連死はなかったことが記載されている。

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

1) American Society of Hematology, Education program book (2009)³⁰⁾

進行ホジキンリンパ腫の標準的治療

再発又は難治性のホジキンリンパ腫に対する救済療法に関する表中に、GDP レジメン（本薬、シスプラチン及びデキサメタゾン）、GVD レジメン（本薬、ビノレルビン及びデキサメタゾン）が記載されている。

（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) Cancer : principles and practice of oncology (第 9 版)³¹⁾

早期又は晩期の再発ホジキンリンパ腫患者の治療

ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）及び IGEV（イホスファミド、本薬、プレドニゾロン、ビノレルビン）等のレジメンは、第 II 相試験で抗腫瘍活性が示唆されている旨が記載されている。

2) Williams Hematology (第 8 版)³²⁾

第 XI 部 悪性リンパ系疾患

99 章：ホジキンリンパ腫 再発疾患に対する治療の項

ほとんどの症例では、造血幹細胞動員及び移植前に、腫瘍細胞量を最大限減じる目的で、ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）、DHAP（デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン）、又は IGEV（イホスファミド、本薬、ビノレルビン）による二次化学療法が実施されている旨が記載されている。

102 章：マンツル細胞リンパ腫 再発及び難治性疾患の治療の項

再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫に対する治療レジメンの一つとして本薬、オキサリプラチン及びリツキシマブの併用レジメンの成績が記載されている。

105 章：皮膚 T 細胞リンパ腫（菌状息肉症及びセザリー症候群） 全身療法の項

フルダラビン及びペントスタチンを含むプリン類似体では約 50%の奏効率が得られている。本薬は同様の奏効率が得られている旨が記載されている。

106 章：成熟 T 細胞及びナチュラルキラー細胞リンパ腫 ゲムシタビンの項

以下の内容が記載されている。

本薬は、固形腫瘍及び特定の T 細胞性の血液腫瘍に対して臨床活性及び低い毒性プロファイルを有する新規ピリミジン代謝拮抗剤である。既治療の菌状息肉症（n=30）又は広範な皮膚病変を有する末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）（n=14）患者 44 例を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、5 例（11.5%）の CR 及び 26 例（59%）の PR、並びに奏効率 70.5%が報告されている。PTCL 患者 14 例中 2 例（14.5%）に CR、14 例中 8 例（57%）に PR と、菌状息肉症患者と同様の奏効率が認められている。CR の奏効期間中央値は 15 カ月（範囲：6～22 カ月）、PR では 10 カ月（範囲：2～15 カ月）であった。他の第Ⅱ相多施設共同臨床試験では、未治療例の 32 例、5 例は皮膚病変を有する PTCL 患者、残りは皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象に治療が実施された。当該試験において、本薬は 1,200mg/m² 1、8、15 日目投与、28 日 1 サイクルで、6 サイクル投与された。その結果、全 PTCL 患者で奏効が認められ、1 例は CR、4 例は PR であった。軽度の血液毒性が認められ、治療に対しては良好な忍容性が示された。本薬は種々の組織診断を有する患者 10 例を対象にした他の臨床試験においても、再発又は難治の T 細胞腫瘍に対して有効性を示すとともに、忍容性が良好な治療であった。当該試験では、2 例の CR 及び 4 例の PR が認められ、奏効率は 60%、奏効期間中央値は 13.5 カ月であった。

3) Wintrobe's Clinical Hematology（第 12 版）Vol. 2³³⁾

第Ⅶ部：血液悪性腫瘍

セクション 4：リンパ増殖性疾患

91 章：成人における非ホジキンリンパ腫 救援化学療法の項

以下の内容が記載されている。

ヌクレオシド類似体は主として低悪性度リンパ腫に使用されてきたが、ピリミジン代謝拮抗剤である本薬は中等度の再発のリンパ腫に対して活性を有することが示されている。主に大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する奏効率は 20%であり、PTCL ではこれを超える奏効が得られている。本薬を含む併用レジメンである、本薬、シスプラチンとメチルプレドニゾロンの併用レジメン、及び本薬とビノレルビンの併用レジメンの奏効率はそれぞれ 79%（CR 率 21%）及び 50%（CR 率 14%）であった。

96 章：ホジキンリンパ腫 救援化学療法

ホジキンリンパ腫に対する治療レジメンの一つとして、表中に、本薬、ビノレルビン及びドキシルとの併用レジメン（GND レジメン）が記載されている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology:

①Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012⁵⁾、②Non Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012⁶⁾

特記されていないものは、全てカテゴリー2Aとして推奨されている。

①ホジキンリンパ腫

二次化学療法レジメンとして、以下が記載されている。

- ベンダムスチン
- brentuximab
- C-MOPP (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレゾニドン)
- ChIVPP (chlorambucil、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレゾニドン)
- DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン大量)
- ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン大量、シスプラチン)
- GCD (本薬、カルボプラチン、デキサメタゾン)
- GVD (本薬、ビノレルビン、リポソーム化ドキシソルビシン)
- ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)
- IGEV (イホスファミド、本薬、ビノレルビン)
- Mini-BEAM (カルムスチン、シタラビン、エトポシド、メルファラン)
- MINE (エトポシド、イホスファミド、メスナ、ミトキサントロン)
- VIM-D (エトポシド、イホスファミド、ミトキサントロン、デキサメタゾン)

②非ホジキンリンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する二次化学療法 (自家造血幹細胞移植併用化学療法を行う予定の患者) レジメンとして、以下が記載されている。

- DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン大量) ±リツキシマブ
- ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン大量、シスプラチン) ±リツキシマブ
- GDP (本薬、デキサメタゾン、シスプラチン) ±リツキシマブ
- GemOx (本薬、オキサリプラチン) ±リツキシマブ
- ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) ±リツキシマブ
- MINE (エトポシド、イホスファミド、メスナ、ミトキサントロン) ±リツキシマブ

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する二次化学療法 (大量化学療法を予定していない患者) レジメンとして、以下が記載されている。

- ベンダムスチン±リツキシマブ
- CEPP (シクロホスファミド、エトポシド、プレゾニドン、プロカルバジン) ±リツキシマブ経口及び静脈内投与
- DA-EPOCH (エトポシド、プレゾニドン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン) ±リツキシマブ
- CEOP (シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、プレゾニドン) ±リツキシマブ
- GDP (本薬、デキサメタゾン、シスプラチン) ±リツキシマブ
- GemOx (本薬、オキサリプラチン) ±リツキシマブ
- レナリドミド±リツキシマブ
- リツキシマブ

バーキットリンパ腫に対する二次化学療法 (十分な寛解が得られた患者) として、以下のレジメンが記載されている。

- 用量を調節した EPOCH (エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン) + リツキシマブ (完全寛解 [CR] 後も 1 サイクル追加し、少なくとも 3 サイクル投与する) (レジメンにはメトトレキサートの髄腔内投与を含む) (中枢神経系 [CNS] 疾患を伴わない患者のデータ)
- RIVAC (リツキシマブ、イホスファミド、シタラビン、エトポシド及びメトトレキサート髄腔内投与)、投与経験がない場合
- RGDP (リツキシマブ、本薬、デキサメタゾン、シスプラチン)
- HDAC (シタラビン大量)

末梢性 T 細胞リンパ腫に対する二次化学療法 (移植適応例) として、以下のレジメンが記載されている。

- brentuximab vedotin : 節性未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) に対してのみ (皮膚 ALCL は除く)
- DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン)
- ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾン、シタラビン、シスプラチン)
- GDP (本薬、デキサメタゾン、シスプラチン)
- GemOx (本薬、オキサリプラチン)
- ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)
- MINE (メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド)
- pralatrexate (カテゴリー 2B)
- romidepsin

末梢性 T 細胞リンパ腫に対する二次化学療法 (移植非適応例) として、以下のレジメンが記載されている。

- alemtuzumab
- ボルテゾミブ
- brentuximab vedotin : 節性未分化大細胞型リンパ腫のみ (皮膚 ALCL は除く)
- シクロスポリン : 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 (AITL) に対してのみ
- denileukin diftitox
- 本薬
- pralatrexate
- 放射線療法
- romidepsin

菌状息肉腫 / セザリー症候群に対する全身療法として、以下のレジメンが記載されている。

全身療法カテゴリー B (SYST-CAT B)

- リポソーム化ドキソルビシン
- 本薬

全身療法カテゴリー C (SYST-CAT C)

- リポソーム化ドキソルビシン
- 本薬
- denileukin diftitox
- romidepsin
- 低用量又は標準用量 pralatrexate

2) British Committee for Standards in Haematology (BCSH) : Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma) ¹⁵⁾

末梢性 T 細胞リンパ腫 (非特定) (PTCL-NOS) に対する治療法として以下が記載されている。

(Summary of Recommendations の項)

臨床試験で検討されているもの以外に、特に本薬及び pralatrexate 等の有望な薬剤があるが、日常的な使用を推奨するだけの十分なデータが得られていない。

(再発又は難治性の救済化学療法の項)

第 II 相試験において、本薬単独投与は皮膚及び非皮膚 T 細胞リンパ腫に対して有効であることが示唆されている。GEM-P レジメン (本薬、シスプラチン、ステロイド) は難治性患者で良好な結果が示されている。

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対する治療法として以下が記載されている。他の治療法としては、低用量メトトレキサート及びステロイドの併用投与、フルダラビン、並びにクラドリビンがある。本薬も有益と考えられるが、これまで実施された試験の症例数が少なく、統計学的に有意な結論が得られていない。現在、英国の臨床試験においてフルダラビンとシクロホスファミドを併用した一次治療が検討されている。

3) European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: ①Primary cutaneous lymphomas (2010) ¹⁹⁾、②Hodgkin's lymphoma (2011) ³⁴⁾、③Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (2010) ³⁵⁾

①原発性皮膚 T 細胞リンパ腫

原発性皮膚 T 細胞リンパ腫に対する治療法として以下が記載されている。
菌状息肉腫 (MF) 及び類似疾患

進行性及び治療抵抗性の患者には、本薬、リポソーム化ドキシソルビシン、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬のボリノスタット、毒素を結合させた denileukin diftitox 等の他の治療法を施行してもよい。

②ホジキンリンパ腫

再発性古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) に対する治療法として以下が記載されている。
大量化学療法及び自家幹細胞移植 (ASCT) 施行前に、DHAP (デキサメタゾン、シタラビン大量、シスプラチン)、IGEV (イホスファミド、本薬、ビノレルビン、デキサメタゾン)、ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) 等の救済療法を施行する [II-III, A]。本薬を基盤とした化学療法又は局所放射線治療、若しくはその両方を施行してもよい。

③びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)

再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) に対する治療法として以下が記載されている。

大量化学療法が適していない患者には、同様の救援療法又は病変部位への放射線治療との併用が可能な R-GEMOX (リツキシマブ、本薬、オキサリプラチン) 等の他の救援療法を施行してもよい。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本薬の使用実態が報告されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

悪性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫) に対して、本薬単独投与や本薬とシスプラチン等の白金製剤、デキサメタゾン等の副腎皮質ステロイド製剤、ビンレルビン等の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有効性及び安全性を検討した臨床試験が複数報告されている。しかしながら、本邦で悪性リンパ腫の効能・効果を有さない抗悪性腫瘍剤との併用投与を除いた本薬を含むレジメンとして、本薬の単独投与又は白金製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) と副腎皮質ステロイド製剤 (デキサメタゾン、プレドニゾロン) との併用投与の有効性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

本薬単独投与 (本薬 1,000mg/m² day 1、8、15、4 週間毎)

1) Duvic M *et al.* の報告¹³⁾ では、前治療歴を有する皮膚 T 細胞リンパ腫患者 25 例中 CR は 3 例、PR は 14 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 68% (17/25 例) であった。

本薬単独投与 (本薬 1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎)

1) Zinzani PL *et al.* の報告¹⁰⁾ では、前治療歴を有する末梢性 T 細胞リンパ腫患者 13 例中

CR は 1 例、PR は 8 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 69% (9/13 例) であった。

- 2) Zinzani PL *et al.*の報告¹²⁾では、再発又は難治性の T 細胞リンパ腫患者 39 例中 CR は 9 例、PR は 11 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 51% (20/39 例) であった。
- 3) Zinzani PL *et al.*の報告⁹⁾では、再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者 44 例中 CR は 5 例、PR は 26 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 70% (31/44 例) であった。
- 4) Sallah S *et al.*の報告¹⁶⁾では、再発又は難治性の T 細胞リンパ腫患者 10 例中 CR は 2 例、PR は 4 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 60% (6/10 例) であった。
- 5) Marchi E *et al.*の報告¹¹⁾では、全身化学療法未実施の進行性皮膚 T 細胞リンパ腫患者 32 例中 CR は 7 例、PR は 17 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 75% (24/32 例) であった。

本薬単独投与 (本薬 1,250mg/m² day 1、8、15、4 週間毎)

- 1) Eli Lilly and Company が実施した海外第 II 相試験 (B9E-MC-JHBP 試験)²⁰⁾において、治療歴を有する難治性のホジキンリンパ腫患者 23 例のうち、CR は 2 例、PR は 7 例で認められ、主要評価項目である奏効 (CR+PR) 率は 39% (9/23 例) であった。
- 2) Eli Lilly and Company が実施した海外第 II 相試験 (B9E-MC-JHDM 試験)²¹⁾において、治療歴を有する再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者 30 例中 PR は 6 例に認められ、奏効 (CR+PR) 率は 20% (6/30 例) であった。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 (本薬 1,000mg/m² day 1、8、3 週間毎又は 4 週間毎)

- 1) Baetz T *et al.*の報告²²⁾では、再発又は難治性のホジキンリンパ腫患者 23 例中 CR は 4 例、PR は 12 例に認められ、主要評価項目である奏効 (CR+PR) 率は 70% (16/23 例) であった。
- 2) Gopal AK *et al.*の報告⁷⁾では、再発又は難治性の悪性リンパ腫患者 51 例中 CR は 16 例、PR は 18 例に認められ、奏効率 (CR+PR) は 67% (34/51 例) であった。
- 3) Crump M *et al.* の報告⁸⁾では、再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 51 例における主要評価項目である 2 サイクル後の奏効 (CR+PR) 率は 49% (25/51 例) であり、その内訳は CR8 例、PR17 例であった。
- 4) Morschhauser F *et al.*の報告²³⁾では、再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫患者 30 例のうち、PDG レジメンを実施した 18 例において、主要評価項目である CR 率及び奏効 (CR+PR) 率はそれぞれ 22% (4/18 例) 及び 44% (8/18 例) であった。
- 4) Aribi M *et al.*の報告²⁴⁾では、60 歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした、本薬、シスプラチン及びデキサメタゾンの併用投与とエトポシド、シスプラチン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びシタラビンの併用投与との無作為化単盲検比較試験第 III 相試験において、主要評価項目

である3年生存率はGPDレジメン及びESHAPレジメンでそれぞれ20.5% [95%CI：16.5%, 24.5%] 及び11.8% [95%CI：8.9%, 14.6%] (χ^2 検定、 $p=0.001$)であった。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与（本薬 1,000mg/m² day 1、8、15、4週間毎）

- 1) Ng M *et al.*の報告²⁵⁾では、再発又は難治性の悪性リンパ腫患者39例中CRは8例、PRは23例に認められ、奏効率（CR+PR）は79%（31/39例）であった。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与（上記以外の投与量）

- 1) Emmanouilides C *et al.*の報告¹⁷⁾では、再発又は難治性の悪性リンパ腫患者22例に対して、本薬、シスプラチン及びデキサメタゾンの併用投与（本薬 800mg/m²、10mg/m²/min、day 1、15）が実施され、奏効（CR+PR）率は48%（10/21例）であり、その内訳はCR2例、PR8例であった。
- 2) Avilés A *et al.*の報告²⁶⁾では、1次治療抵抗性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫30例に対して、本薬及びシスプラチンの併用投与（本薬 1,500mg/m² day 1、8、22、29、42、49）が実施され、CR率は53%（16/30例）であった。

以上より、海外臨床試験において、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、皮膚悪性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫）に対して、本薬単独投与又は本薬と白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び副腎皮質ステロイド製剤との併用投与による有効性が示唆されている。

また、当該海外臨床試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外の診療ガイドラインでは、本薬 1,000mg/m²～1,200mg/m²（週1回投与を3週間連続し、1週休薬）の単独投与、並びに本薬 1,000mg/m²（週1回投与を2又は3週間連続し、1週休薬）と白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び副腎皮質ステロイド製剤との併用投与が、再発又は難治性の悪性リンパ腫の治療選択肢の一つとして、記載されている。

国内においては、大規模な臨床試験の報告はないものの、再発又は難治性の悪性リンパ腫患者に対する本薬を含むレジメンの臨床使用実態において、CR例が報告されており、日本人においても、本薬単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が示唆されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する本薬 1,000mg/m²～1,200mg/m²（週1回投与を3週間連続し、1週休薬）の単独投与、又は本薬 1,000mg/m²（週1回投与を2又は3週間連続し、1週休薬）と白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び副腎皮質ステロイド製剤（デキサメタゾン、プレドニゾロン）との併用投与による有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

再発又は難治性の悪性リンパ腫を対象として、本薬 1,000mg/m²~1,200mg/m² (週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬) の単独投与、又は本薬 1,000mg/m² (週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬) と白金製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) 及び副腎皮質ステロイド製剤との併用投与に関する海外臨床試験における本薬の安全性は以下のとおりであった (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。

本薬単独投与 (本薬 1,000mg/m² day 1、8、15、4 週間毎)

1) Duvic M *et al.* の報告¹³⁾ では、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 18% (6/33 例)、血小板減少及び皮膚色素沈着各 15% (5 例)、貧血 9% (3 例)、ALT/AST 上昇 6% (2 例)、疲労及び敗血症各 3% (1 例) に認められた。また、治療関連死が 1 例に認められ、死因は好中球減少性敗血症であった。

本薬単独投与 (本薬 1,200mg/m² day 1、8、15、4 週間毎)

1) Zinzani PL *et al.* の報告¹²⁾ では、Grade 3 以上の有害事象として、一過性の肝酵素上昇が 3% (1/39 例) に認められたが、Grade 3 以上の血液学的毒性及び治療関連死は認められなかった。

2) Sallah S *et al.* の報告¹⁶⁾ では、発熱性好中球減少が 20% (2/10 例) に認められた。

3) Marchi E *et al.* の報告¹¹⁾ では、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 (好中球減少) 16% (5/32 例)、血小板減少 13% (4 例)、肝毒性 6% (2 例)、貧血 3% (1 例) に認められた。また、治療関連死は認められなかった。

なお、その他の報告^{9)・10)} では、Grade 3 以上の血液毒性は認められていない。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 (本薬 1,000mg/m² day 1、8、3 週間毎又は 4 週間毎)

1) Baetz T *et al.* の報告²²⁾ では、Grade 3 以上の有害事象は血小板減少及び嘔吐各 13% (3/23 例)、ヘモグロビン減少、白血球減少、顆粒球減少及び倦怠感各 9% (2 例)、食欲不振、感覚性ニューロパチー、呼吸困難、動脈血栓症、静脈血栓症、心筋梗塞各 4% (1 例) であり、治療関連死は認められなかった。

2) Gopal AK *et al.* の報告⁷⁾ では、Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少 88% (45/51 例)、好中球減少 75% (38 例)、ヘモグロビン減少 35% (18 例)、感染症 24% (12 例)、代謝異常 22% (11 例)、心血管障害 14% (7 例)、疼痛 12% (6 例)、出血及び全身症状各 10% (5 例)、胃腸障害 8% (4 例)、神経障害及び肺障害各 6% (3 例)、アレルギー及び悪心各 4% (2 例) であった。また、治療関連死は認められなかった。

- 3) Crump M *et al.*の報告⁸⁾では、Grade 3以上の有害事象は、顆粒球減少 65% (33/51 例)、血小板減少 29% (15 例)、発熱性好中球減少及びヘモグロビン減少各 16% (8 例)、血栓症/塞栓症 14% (7 例)、疲労 12% (6 例)、感染症及び嘔吐各 10% (5 例)、悪心 8% (4 例)、呼吸困難、神経障害/運動性、AST 上昇及び ALT 上昇各 4% (2 例)、便秘、消化管出血、鼻血、浮腫、及び神経障害/感覚性各 2% (1 例)であった。治療関連死は 3 例に認められ、死因の内訳は肺塞栓症、腫瘍崩壊症候群及び好中球減少性敗血症の各 1 例であった。
- 4) Morschhauser F *et al.*の報告²³⁾では、PDG レジメン (18 例)における Grade 3以上の有害事象は、血小板減少 89% (16 例)、貧血 44% (8 例)、好中球減少 33% (6 例)、発熱性好中球減少及び血糖値上昇 22% (4 例)、腎障害 11% (2 例)、悪心・嘔吐 17% (3 例)、腫瘍崩壊症候群 11% (2 例)、肝機能障害、神経障害/感覚性、低ナトリウム血症及び低リン酸血症 6% (1 例)であった。
- 5) Aribi M *et al.*の報告²⁴⁾では、Grade 3以上の有害事象は、GPD レジメン (48 例)及び ESHAP レジメン (48 例)で、それぞれ血小板減少 42% (20 例)及び 10% (5 例)、白血球減少 19% (9 例)及び 63% (30 例)、貧血 10% (5 例)及び 10% (5 例)、嘔吐 29% (14 例)及び 31% (15 例)、感染症 29% (14 例)及び 21% (10 例)であった。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 (本薬 1,000mg/m² day 1、8、15、4 週間毎)

- 1) Ng M *et al.*の報告²⁵⁾では、41 例中、Grade 3以上の有害事象として、好中球減少 61%、白血球減少 59%、血小板減少 54%、貧血 17%、下痢 5%、倦怠感、感染症、悪心・嘔吐及び神経障害 2%が認められた。

以上より、海外においては、本薬 1,000mg/m²~1,200mg/m²の単独投与においては、Grade 3以上の有害事象は主に血液学的毒性、肝機能障害が認められ、敗血症による治療関連死亡が認められたが、いずれも国内添付文書に既に注意喚起されている内容であった。本薬 (1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬)、白金製剤及び副腎皮質ステロイド製剤の併用投与においては、Grade 3以上の有害事象は主に血液毒性が認められたが、その発現率は単独投与と比較して高頻度であった。加えて、本薬の国内添付文書にて注意喚起がなされていない血栓・塞栓症、血糖値上昇、腫瘍崩壊症候群も認められた。しかしながら、Aribi M *et al.*の報告²⁴⁾でも示されているとおり、悪性リンパ腫に対する他の標準的な化学療法レジメンの有害事象の種類、重症度及び発現率と大きな差異はなく、併用された他の抗悪性腫瘍剤の国内添付文書にて既に注意喚起されている有害事象であった。

国内では、再発又は難治性の悪性リンパ腫患者に対する本薬を含むレジメンの臨床使用実態において、本薬 (1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬) を含

む併用投与レジメンにより、主として Grade 3 以上の血液毒性及び肝障害が認められ、血液毒性は概ね全例に認められたものの、治療関連死亡は認められなかったことが報告されている。

以上より、検討会議は以下のように考える。

再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する海外臨床試験成績や本邦の使用実態等から、本薬 1,000mg/m²（週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬）の単独投与又は白金製剤、副腎皮質ステロイド製剤との併用投与により発現した有害事象は、いずれも悪性リンパ腫に対する他の標準的な化学療法レジメンによる有害事象や本薬又は併用薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の種類、重症度、発現率と大きな差異はないと考える。また、当該用法・用量については、他癌腫での本邦既承認の用法・用量の範囲内であり、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていると考える。

したがって、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は難治性の悪性リンパ腫患者に対して本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外で用いられている本薬 1,200mg/m² 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量での単独投与に対する日本人での安全性情報は限られていることを踏まえると、当該用法・用量に対する日本人の忍容性は現時点では不明と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験において、再発又は難治性の悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、皮膚悪性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫）に対する本薬単独投与又は白金製剤及び副腎皮質ステロイド製剤との併用投与での有効性が示唆されており、当該試験成績等に基づき、本薬は再発又は難治性の悪性リンパ腫の治療選択肢の一つとして、国際的な教科書や海外診療ガイドラインに位置付けられている。また、本邦の臨床使用実態においても本薬を含むレジメンによる完全寛解例が報告されていることを踏まえると、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、本薬を含むレジメンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7.（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性については、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する海外臨床試験成績や本邦の使用実態等から、本薬 1,000mg/m²（週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬）の単独投与又は白金製剤、副腎皮質ステロイド製剤との併用投与により発現した有害事象は、いずれも悪性リンパ腫に対する他の標準的な化学療法レジメンによる有害事象や本薬又は併用薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の種類、重症度、発現率と大きな差異はないと考える。また、当該用法・用量については、他癌腫での本邦既

承認の用法・用量の範囲内であり、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人において再発又は難治性悪性リンパ腫に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量の有用性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

再発又は難治性の悪性リンパ腫

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果を設定することが適当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績においては、本薬単独投与では、本薬 1,000mg/m²~1,200mg/m² 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量、白金製剤及び副腎皮質ステロイド製剤との併用下では、主として本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量で用いられて有用性が示唆されており、当該成績に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の悪性リンパ腫の治療選択肢の一つとされている。

本邦では、臨床使用実態として、他の抗悪性腫瘍剤との併用下での本薬 1,000mg/m² (週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬) の有用性が報告されている。また、他癌腫ではあるが、本邦では既に本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量が承認されており、当該用法・用量に対する日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、本薬 1,000mg/m² 週 1 回投与を最大 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。したがって、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する本薬の有効性は期待され、安全性について、国内外の公表文献で報告された有害事象はいずれも、悪性リンパ腫に対する他の標準的な化学療法レジメンによる有害事象や本薬又は併用薬の国内添付文書で既に注意喚起している有害事象の種類、重症度及び発現率と大きな差異はないと考える。加えて、当該用法・用量については、他癌腫ではあるが本邦既承認の用法・用量の範囲内であり、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪国添付文書
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012
- 6) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non Hodgkin Lymphoma Version 2. 2012
- 7) Gopal AK *et al.* Efficacy and Safety of Gemcitabine (G) , Carboplatin (C) , Dexamethasone (D) , and Rituximab (R) in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma: A Prospective Multi-center Phase II Study of by the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC) . *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1523-9.
- 8) Crump M *et al.* Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin in Patients with Recurrent or Refractory Aggressive Histology B-Cell non-Hodgkin Lymphoma. A Phase II Study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) . *Cancer* 2004; 101: 1835-42.
- 9) Zinzani PL *et al.* Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Experience in 44 Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603-6.
- 10) Zinzani PL *et al.* Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1351-3.
- 11) Marchi E *et al.* Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005; 104: 2437-41.
- 12) Zinzani PL *et al.* Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010; 21: 860-3.
- 13) Duvic M *et al.* Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51-8.
- 14) Awar O *et al.* Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose

- gemcitabine. *Oncology* 2007; 73: 130-5.
- 15) British Committee for Standards in Haematology (BCSH) : Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma)
 - 16) Sallah S *et al.* Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol* 2001; 113: 185-7.
 - 17) Emmanouilides C *et al.* Pilot Study of Fixed-Infusion Rate Gemcitabine with Cisplatin and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 45-9.
 - 18) Arkenau HT *et al.* Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 2007; 92: 271-2.
 - 19) Willemze R *et al.* Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5) : v177-80.
 - 20) Santoro A *et al.* Gemcitabine in the Treatment of Refractory Hodgkin's Disease: Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2615-9.
 - 21) Fossa A *et al.* Gemcitabine as a Single Agent in the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3786-92.
 - 22) Baetz T *et al.* Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 1762-7.
 - 23) Morschhauser F *et al.* Phase II study of gemcitabine–dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 370-5.
 - 24) Aribi M *et al.* Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 41-6.
 - 25) Ng M *et al.* Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer* 2005; 92: 1352-7.
 - 26) Avilés A *et al.* Gemcitabine and Cisplatin in Refractory Malignant Lymphoma. *Oncology* 2004; 66: 197-200.
 - 27) Onoda H *et al.* 多発性に再発した非ホジキンリンパ腫の患者に対する Mit-GDP (+R) の有効性と安全性 (The efficacy and safety of the Mit-GDP (+R) for patients with multiple-relapsed non-Hodgkin lymphoma) . *臨床血液* 2010; 51: 1240.
 - 28) 森田克哉 他 術前腭癌が疑われジェムザールが著効した悪性リンパ腫の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 2003; 64: 1025.

- 29) 大間知謙 他 塩酸ゲムシタビンが奏効した治療抵抗性ホジキン病の 1 例. *Int J Hematol* 2000; 71: 169.
- 30) Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 497-506.
- 31) *Cancer, principles and practice of oncology*, 9th edition, edited by DeVita VT *et al.*
- 32) *Williams Hematology*, 8th edition, edited by Kaushansky K *et al.*
- 33) *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition, edited by Greer JP *et al.* Vol. 2
- 34) Eichenauer DA *et al.* Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Supplement 6) : vi55-8.
- 35) Tilly H *et al.* Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5) : v172-4.