

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	株式会社ヤクルト本社	
要望された医薬品	要望番号	IV-92
	成分名 (一般名)	オキサリプラチン
	販売名	エルプラット点滴静注液 50 mg、エルプラット点滴静注液 100 mg、エルプラット点滴静注液 200 mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	再発・難治性非ホジキンリンパ腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	<b>B 法</b> ：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 <b>C 法</b> ：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

	備 考	(特記事項等)  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 30,000 人          &lt;推定方法&gt;          厚生労働省による平成 29 年の全国がん登録 罹患数・率 報告<sup>企業-1)</sup>によれば、悪性リンパ腫の罹患数は 34,571 人と報告されている。悪性リンパ腫は、組織学的にホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大別され、国内でのホジキンリンパ腫の頻度が全悪性リンパ腫のうち 5~10%とされている<sup>企業-2)</sup>。すなわち、90%以上を非ホジキンリンパ腫が占めることから、非ホジキンリンパ腫の罹患数はおよそ 30,000 人程度と推定される。</p>	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      }  <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) 非ホジキンリンパ腫は多様な病型を有し、その分類が細分化されていることに加え、リスク分類でも予後が異なる集団が混在していること等から、非ホジキンリンパ腫としての適応取得を目的とした臨床試験の計画は困難と考える。 また、欧米では既に NCCN ガイドライン等においてオキサリプラチンを含む治療法が推奨されていることから、早期に新たな治療選択肢を提供するためにも、本要望に対しては公知申請による承認取得が妥当と考える。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)  非ホジキンリンパ腫は多様な病型を有する疾患で、成熟した B 細胞、T 細胞及び NK 細胞を由来とする血液悪性腫瘍である。疾患の悪性度、活動性や侵攻	

性  
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

性といった aggressiveness の程度を考慮し、年単位で進行する低悪性度をインドレント リンパ腫 (indolent lymphoma)、週から月単位で進行する中悪性度をアグレッシブ リンパ腫 (aggressive lymphoma)、日から週単位で進行する高悪性度を高度アグレッシブ リンパ腫 (highly aggressive lymphoma) と臨床分類されている。いずれの分類においても初回化学療法に対する感受性は良好であるが、再発・難治性となった場合、長期生存が困難な疾患であることから「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

ア 既存の療法が国内にない

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

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない  
(上記に分類した根拠)

要望の B 法は、米国の NCCN ガイドライン<sup>企業-3)</sup> で造血幹細胞移植適応のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) (グレード 1~2) 及び前治療の治療効果が PFS 中央値よりも良好であったマントル細胞リンパ腫 (MCL) の二次治療以降の治療としてデキサメタゾン + シタラビン + オキサリプラチン (DHAX 療法) ± リツキシマブ療法が推奨されており (カテゴリー 2A)、米国では標準的療法の一つになっている。

要望の C 法は、米国の NCCN ガイドライン<sup>企業-3)</sup> で造血幹細胞移植適応の有無に関わらず、DLBCL、FL (グレード 1~2) 及び前治療の治療効果が PFS 中央値よりも良好であった MCL の二次治療以降の治療選択肢としてゲムシタビン + オキサリプラチン (GEMOX 療法) ± リツキシマブ療法が推奨されている (カテゴリー 2A)。また、米国の NCCN ガイドライン<sup>企業-4)</sup> で造血幹細胞移植適応の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の二次治療以降の治療選択肢として GEMOX 療法が推奨されている (カテゴリー 2A)。さらに、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (ENKL) の初回治療で Pegaspargase + GEMOX 療法 (P-GEMOX 療法) を使用されていない場合、その後の治療選択肢として P-GEMOX 療法が記載されている (カテゴリー 2A)。いずれの治療法も米国では標準的療法の一つになっている。

一方、要望の C 法については、欧州の ESMO ガイドライン<sup>要望-5)</sup> では造血幹細胞移植非適応の再発・難治性 DLBCL に対する治療選択肢として GEMOX + リツキシマブ療法 (R-GEMOX 療法) が推奨されている (エビデンスレベル: III、推奨グレード: B)。

	<p>オキサリプラチンが承認を取得している治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助化学療法、治癒切除不能な膵癌、胃癌及び小腸癌において、国内外の治療効果及びオキサリプラチンに対する忍容性の違いに関する報告はない。それに加え、国内の再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対する DHAX 療法及び GEMOX 療法の有効性を示唆する症例報告がされていることから、再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対しても海外同様の効果及び安全性が期待できると考える。</p> <p>以上より、医療上の有用性は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」に該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)	<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 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	NCCN Clinical practice guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas Version 1.2020 <small>企業-3)</small> NCCN Clinical practice guidelines in Oncology: T-cell Lymphomas Version 1.2020 <small>企業-4)</small>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>造血幹細胞移植予定のある DLBCL に対する二次治療として、オキサリプラチンはデキサメタゾン、シタラビン及びリツキシマブ（又はリツキシマブを含まない）との併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）、ゲムシタビン、デキサメタゾン及びリツキシマブ（又はリツキシマブを含まない）との併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）、又はゲムシタビン及びリツキシマブ（又はリツキシマブを含まない）との併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）</u> <u>造血幹細胞移植予定の無い DLBCL に対する二次治療として、オキサリプラチンはゲムシタビン及びリツキシマブ（又はリツキシマブを含まない）との併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）</u> また、造血幹細胞移植予定の有無に関わらず、 <u>MCL 及びグレード1~2のFLに対する二次治療として、上述の DLBCL の治療を参照すること（推奨レベル：カテゴリー2A）</u> <u>造血幹細胞移植予定のある PTCL に対する二次治療として、オキサリプラチンはゲムシタビン及びリツキシマブ（又はリツキシマブを含まない）との併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）</u> <u>再発・難治性 ENKL に対する治療として、オキ</u>	

		<p>サリプラチンはゲムシタビンとの併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）、又は初回治療で使用されていない場合はゲムシタビン及び <u>pegaspargase</u> との併用療法（推奨レベル：カテゴリー2A）</p>
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>López A, et al. Eur J Haematol. 2008; 80(2):127-32. <sup>要望-6)</sup></p> <p>Corazzelli G, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 64(5):907-16. <sup>要望-7)</sup></p> <p>Rigacci L, et al. Cancer. 2010; 116(19):4573-9. <sup>要望-13)</sup></p> <p>Lignon J, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010; 10(4):262-9. <sup>要望-14)</sup></p> <p>Wang J, et al. Oncotarget 2016; 7(23):35412-22. <sup>企業-5)</sup></p>
	<p>備考</p>	<p>【公的医療保険の適用状況】</p> <p>NCCN Drugs &amp; Biologics Compendium <sup>企業-6)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NCCN Disease Indication: Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma</li> <li>NCCN Recommended Use: <u>Therapy for nonresponders to first-line therapy for acute disease or lymphoma in patients with intention to proceed to transplant as a component of GemOx (gemcitabine and oxaliplatin) regimen</u></li> <li>- NCCN Disease Indication: AIDS-Related B-Cell Lymphoma</li> <li>NCCN Recommended Use: <u>Second-line or subsequent therapy for relapse of AIDS related diffuse large B-cell lymphoma, primary effusion lymphoma, and lymphoma associated with Castleman's disease as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- NCCN Disease Indication: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) NCCN Recommended Use: <u>Used as a component of OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab) regimen for relapsed or refractory disease</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>· <u>without del (17p)/TP53 mutation and with or without del(11q) in patients age &lt;70 years without significant comorbidities who have indications for treatment</u></li> <li>· <u>with del(17p)/TP53 mutation</u></li> </ul> </li>   <li>- NCCN Disease Indication: Diffuse Large B-Cell Lymphoma NCCN Recommended Use: <u>Second-line or subsequent therapy for relapsed or refractory disease as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></li>   <li>- NCCN Disease Indication: Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, nasal type NCCN Recommended Use: Used as a component of GELOX (gemcitabine, pegaspargase, and oxaliplatin) regimen as <ul style="list-style-type: none"> <li>· induction therapy preceding and following radiation for stage I-II nasal disease in select patients who are fit for chemotherapy but are unable to tolerate intense chemotherapy</li> <li>· additional therapy for patients with a positive biopsy following partial response to induction therapy or with refractory disease</li> </ul> </li>   <li>- NCCN Disease Indication:</li> </ul>
--	--	--	---

			<p>Follicular Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use:  <u>Second-line or subsequent therapy for refractory or progressive disease in patients with indications for treatment as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></p> <p>- NCCN Disease Indication:  Gastric MALT Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use:  <u>Second-line or subsequent therapy for recurrent or progressive disease in patients with indications for treatment as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></p> <p>- NCCN Disease Indication:  Mantle Cell Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use:  <u>Second-line therapy for stage I-II disease or aggressive stage II bulky, III, or IV disease for relapsed, refractory, or progressive disease as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></p> <p>- NCCN Disease Indication:  Mycosis Fungoides /Sezary Syndrome</p> <p>NCCN Recommended Use:  Chemotherapy for tumors with aggressive growth rate as a component of GemOx (gemcitabine and oxaliplatin) regimen in patients with intention to proceed to transplant with</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stage IB-IIA MF with histologic evidence of folliculotropic or large cell transformation or stage IIB with generalized extent tumor, transformed,</li> </ul>
--	--	--	---

			<p>and/or folliculotropic disease with or without skin-directed therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stage IV non-Sezary or visceral disease</li> </ul> <p>- NCCN Disease Indication: Nongastric MALT Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use: <u>Second-line or subsequent therapy for refractory or progressive disease in patients with indications for treatment as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></p> <p>- NCCN Disease Indication: Peripheral T-Cell Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use: <u>Preferred second-line or subsequent therapy for relapsed or refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, anaplastic large cell lymphoma, or enteropathy-associated T-cell lymphoma for patients with intention to proceed to transplant as a component of GemOx (gemcitabine and oxaliplatin) regimen</u></p> <p>- NCCN Disease Indication: Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use: <u>Second-line or subsequent therapy for relapsed or refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></p> <p>- NCCN Disease Indication: Primary Cutaneous CD30+ T-Cell Lymphoproliferative Disorders</p>
--	--	--	--

			<p>NCCN Recommended Use:</p> <p><u>Used as a component of GemOx (gemcitabine and oxaliplatin) regimen for relapsed or refractory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (ALCL) with multifocal lesions</u></li> <li>• <u>cutaneous ALCL with regional nodes (excludes systemic ALCL)</u></li> </ul> <p>- NCCN Disease Indication: Splenic Marginal Zone Lymphoma</p> <p>NCCN Recommended Use:</p> <p><u>Second-line or subsequent therapy for refractory or progressive disease in patients with indications for treatment as a component of GemOX (gemcitabine and oxaliplatin) regimen with or without rituximab</u></p>
英国	ガイドライン名	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <small>要望-5)</small>	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	大量化学療法に適さない再発・難治性 <u>DLBCL</u> に対する二次治療の一つとして、 <u>オキサリプラチンはゲムシタビン及びリツキシマブとの併用療法</u> (エビデンスレベル: III、推奨グレード: B)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし	
	ガイドラインの根拠論文	Mounier N, et al. Haematologica 2013; 98(11):1726-31. <small>要望-9)</small>	
	備考		
独国	ガイドライン名	英国と同じ	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量		

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

	のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

2020年5月7日現在、Pub Medで「“oxaliplatin” AND “lymphoma” AND “treatment”」をキーワードとして検索すると148報の文献が抽出された。これらのうち要望書に記載のない文献について確認した結果、再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対するオキサリプラチンの臨床データが示された無作為化比較試験及び要望された用法・用量での薬物動態に係る公表文献は認められなかった。

本項では、NCCNガイドライン T-cell Lymphomas Version 1.2020<sup>企業-4)</sup>の引用文献で、要望書に記載されていない後方視的試験1報に加え、NCCNガイドライン B-Cell Lymphomas Version 1.2020<sup>企業-3)</sup>の引用文献で、要望書に記載されていない無作為化比較試験1報の概略をそれぞれ以下に記載した。

<海外における臨床試験等>

NCCNガイドライン、T-cell Lymphomas Version 1.2020<sup>企業-4)</sup>、Extranodal NK/T-Cell Lymphomas, Nasal Typeの引用文献番号40

1) Wang JH, Wang H, Wang YJ, et al. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016; 7(23):35412-22<sup>企業-5)</sup>

未治療又は再発・難治性ENKL患者を対象に、P-GEMOX療法の有効性及び安全性を検討した117例（未治療例96例、再発・難治例21例）の後方視的検討である。14日を1サイクルとしてDay 1にゲムシタビン1250 mg/m<sup>2</sup>（静注）、オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>（静注）、pegaspargase 2500 IU/m<sup>2</sup>（筋注）を投与する投与法、もしくは21日を1サイクルとしてDay 1, 8にゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>（静注）、Day 1にオキサリプラチン130 mg/m<sup>2</sup>（静注）、pegaspargase

2500 IU/m<sup>2</sup> (筋注) を投与する投与法が選択された。奏効率は 88.8%、CR 率は 58.9%、3 年 OS 率は 72.7%、3 年 PFS 率は 57.8% であった。未治療例と再発・難治例の比較において、奏効率はそれぞれ 90.6%、80.9%、CR 率はそれぞれ 60.4%、52.4% と類似していた。

最も頻度の高い副作用は血液毒性であり、グレード 3 以上では好中球減少が 35 例 (30%)、白血球数減少が 26 例 (22%)、血小板数減少が 21 例 (18%)、及び貧血が 20 例 (17%) で発現した。また、悪心、嘔吐及び下痢を含む消化器毒性は 40 例 (34%) で発現した。

NCCN ガイドライン、B-cell Lymphomas Version 1.2020 企業-3)、Mantle Cell Lymphoma の引用文献番号 37

2) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377(13):1250-60. 企業-7)

未治療の MCL 患者 299 例を対象とした無作為化第 III 相試験であり、免疫化学療法 (リツキシマブ、デキサメタゾン、シタラビン、白金誘導体 [R-DHAP 療法]) を導入療法として 4 コース施行後に自家造血幹細胞移植を受けた 257 例のうち、240 例がリツキシマブによる維持療法群又は経過観察群に無作為に割り付けられた (各群 120 例)。R-DHAP 療法は、21 日を 1 コースとして、Day 1 にリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (静注)、Day 1 から Day 4 にデキサメタゾン 40 mg/day (静注)、Day 2 にシタラビン 2 g/m<sup>2</sup> (静注) が 2 回、12 時間間隔で投与された。R-DHAP 療法で使用された白金誘導体は、シスプラチン (184 例)、カルボプラチン (76 例) 及びオキサリプラチン (38 例) であり、Day 1 に静注にて、それぞれ 100 mg/m<sup>2</sup>、AUC 5 mg/mL・min 及び 130 mg/m<sup>2</sup> で投与された。第 1 サイクルでシスプラチンが投与された 184 例のうち、第 2 サイクルから 27 例がカルボプラチンに、38 例がオキサリプラチンに変更された。また、第 1 サイクルでカルボプラチン又はオキサリプラチンを投与された各 1 例が、第 2 サイクルからそれぞれシスプラチン又はカルボプラチンに変更された。

4 コース完遂例における奏効率は 89%、CR 率は 77% であった。自家造血幹細胞移植後に行った無作為化から起算した追跡期間中央値は 50.2 カ月 (範囲: 46.4 - 54.2) であり、主要評価項目である 4 年 EFS 率はリツキシマブによる維持療法群 79% (95% CI, 70 - 86) に対し、経過観察群 61% (95% CI, 51 - 70) であった (P=0.001)。また、4 年 PFS 率はリツキシマブによる維持療法群 83% (95% CI, 73 - 88) に対し、経過観察群 64% (95% CI, 55 - 73) (P<0.001)、4 年 OS 率はリツキシマブによる維持療法群 89% (95% CI, 81 - 94) に対し、経過観察群 80% (95% CI, 72 - 88) (P=0.04) であった。

<日本における臨床試験等\* >  
なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

要望書から追加情報なし

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Wintrobe's Clinical Hematology (2019年14版) <sup>要望-22)</sup>

要望書から追加情報なし

2) Williams Hematology (2016年9版 p1659) <sup>企業-8)</sup>

再発・難治性 MCL 患者を対象とした R-GEMOX 療法の試験において奏効率が 79% (CR 率が 75%) であり、PFS 中央値が 18 ヶ月、OS 中央値が 30 ヶ月という結果が報告されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂 5 版. 日本腫瘍学会編. 南江堂. 2018

記載なし

## (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) NCCN ガイドライン、B-cell Lymphomas Version 1.2020 (米国) <sup>企業-3)</sup>

### DLBCL

二次治療及びそれ以降 (造血幹細胞移植予定あり)

推奨レジメン:

- ・ DHAP (デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン) ± リツキシマブ
- ・ DHAX (デキサメタゾン、オキサリプラチン、シタラビン) ± リツキシマブ
- ・ GDP (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン又はオキサリプラチン) ± リツキシマブ
- ・ ICE (イフォスファミド、カルボプラチン、エトポシド) ± リツキシマブ

その他レジメン:

- ・ ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン)
- ・ GEMOX (ゲムシタビン、オキサリプラチン) ± リツキシマブ
- ・ MINE (メスナ、イフォスファミド、ミトキサントロン、エトポシド) ± リツキシマブ

二次治療及びそれ以降 (造血幹細胞移植予定なし)

推奨レジメン:

- ・ GEMOX (ゲムシタビン、オキサリプラチン) ± リツキシマブ
- ・ ポラツズマブベドチン ± ベンダムスチン ± リツキシマブ (三次治療以降)

## **MCL**

### 二次治療

前治療の治療効果が PFS 中央値よりも良好であった場合

その他レジメン：

- ・ ベネトクラクス
- ・ ベンダムスチン、ボルテゾミブ、リツキシマブ
- ・ PEPC (プレドニゾン、エトポシド、プロカルバジン、シクロホスファミド) ± リツキシマブ
- ・ RCHOP 又は VRCAP
- ・ 造血幹細胞移植予定の有無に関わらず、DLBCL の治療を参照する

## **FL (グレード 1~2)**

### 二次治療及びそれ以降

その他レジメン：

- ・ イブリツモマブチウキセタン
- ・ レナリドミド (抗 CD20 抗体が適さない場合)
- ・ レナリドミド、オビヌツズマブ
- ・ オビヌツズマブ
- ・ PI3K 阻害剤 (2 つ以上の前治療がある再発又は難治性)
  - コパンリシブ
  - デュベリシブ
  - イデラリシブ
- ・ リツキシマブ
- ・ 造血幹細胞移植予定の有無に関わらず、DLBCL の治療を参照する

## 2) NCCN ガイドライン、T-cell Lymphomas Version 1.2020 (米国) 企業-4)

### **PTCL**

**PTCL-not otherwise specified、Enteropathy-associated T-cell lymphoma、Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma、Nodal T-cell lymphoma with T-cell lymphoma of T-follicular helper phenotype、Follicular T-cell lymphoma**

二次治療 (造血幹細胞移植予定あり) 及びそれ以降

推奨レジメン：

併用療法：

- ・ GEMOX (ゲムシタビン、オキサリプラチン)

### **Angioimmunoblastic T-cell lymphoma**

二次治療 (造血幹細胞移植予定あり) 及びそれ以降

推奨レジメン：

併用療法：

GEMOX (ゲムシタビン、オキサリプラチン)

### **Anaplastic large cell lymphoma**

二次治療（造血幹細胞移植予定あり）及びそれ以降

推奨レジメン：

併用療法：

GEMOX (ゲムシタビン、オキサリプラチン)

### **ENKL**

再発・難治性

その他のレジメン：

併用療法：

- ・ 初回治療で使用されなかったアスパラギナーゼを含むレジメン
  - ✓ 推奨レジメン
    - Modified SMILE (デキサメタゾン、メトトレキサート、イフォスファミド、pegaspargase、エトポシド)
    - P-GEMOX (pegaspargase、ゲムシタビン、オキサリプラチン)
    - DDGP (デキサメタゾン、シスプラチン、ゲムシタビン、pegaspargase)
- ・ 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、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン)
- ・ GDP (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン)
- ・ GEMOX (ゲムシタビン、オキサリプラチン)
- ・ ICE (イフォスファミド、カルボプラチン、エトポシド)

### 3) ESMO ガイドライン、Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (2015 年) (欧州) 要望-5)

#### **再発・難治性 DLBCL**

適切なリツキシマブ及びアンスラサイクリン系薬剤を初回治療で受けた患者には、以下の推奨が適応される。

大量化学療法が適さない患者では、初回治療と同じレジメン又は R-GEMOX (リツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチン) 療法等のレジメン が用いられることがある (エビデンスレベル：III、推奨グレード B)。

### 4) NCI-PDQ® (米国)

記載なし

### 5) ASCO ガイドライン (米国)

記載なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン (2018年版) (日本血液学会) 企業-2)  
記載なし

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

要望書から追加情報なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

再発・難治性非ホジキンリンパ腫を対象としたオキサリプラチンの無作為化比較試験の報告はないが、複数の第 II 相試験や後方視的研究の結果に基づき、高齢又は大量化学療法後の自家造血幹細胞移植に適応がない DLBCL に対する治療法として DHAX+リツキシマブ療法及び GEMOX±リツキシマブ療法が総説に記載されている<sup>要望-20,21)</sup>。また、教科書等へは Wintrobe's Clinical Hematology に再発・難治性 DLBCL に対する R-GEMOX 療法が、Williams Hematology に再発・難治性 MCL に対する R-GEMOX 療法がそれぞれ記載されている。また、NCCN ガイドライン<sup>企業-3,4)</sup> では、DHAX±リツキシマブ療法が DLBCL、FL (グレード 1~2) 及び MCL に対する治療としてカテゴリー 2A で記載されている。また、GEMOX±リツキシマブ療法又は P-GEMOX 療法が DLBCL、FL (グレード 1~2)、MCL 及び PTCL に対する治療としてカテゴリー 2A で記載されており、幅広い再発・難治性非ホジキンリンパ腫の病型に対し標準的療法として推奨されている。

一方、国内の診療ガイドラインである造血器腫瘍診療ガイドライン (2018年版) <sup>企業-2)</sup> にオキサリプラチンに関する記載はないが、国内において再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対する DHAX 療法及び GEMOX 療法の有効性を示唆する症例報告がされている。また、国内の複数の承認適応に対して、国内と海外でのオキサリプラチンの治療効果の違いに関する研究報告はない。このことから再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対しても海外と同様の効果が期待できると考える。

以上より、オキサリプラチンは他の抗悪性腫瘍剤との併用において高齢又は大量化学療法後の自家造血幹細胞移植に適応がない疾患に対する治療の選択肢とされていること、幅広い再発・難治性非ホジキンリンパ腫の病型に対し標準的療法として推奨されていることから、再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対する治療効果は期待でき、本剤の効能・効果を再発・難治性非ホジキンリンパ腫とすることは妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は以下の2つである。

**B法**：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして  $130 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

**C法**：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして  $100 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

要望の**B法**はNCCNガイドライン<sup>企業-3)</sup>にて、造血幹細胞移植適応のDLBCL、FL（グレード1～2）及び前治療の治療効果がPFS中央値よりも良好であったMCLの二次治療以降の治療選択肢としてDHAX±リツキシマブ療法が推奨されており、米国では標準的療法の一つと位置付けられている。**B法**は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助化学療法及び胃癌に対して国内で承認を取得している用法・用量であることから既に国内の多くの症例で使用経験があり、その忍容性が確認されている。

要望の**C法**はNCCNガイドライン<sup>企業-3)</sup>にて、造血幹細胞移植適応の有無に関わらず、DLBCL、FL（グレード1～2）及び前治療の治療効果がPFS中央値よりも良好であったMCLの二次治療以降の治療選択肢としてGEMOX±リツキシマブ療法が推奨されている。また、NCCNガイドライン<sup>企業-4)</sup>にて、造血幹細胞移植適応のPTCLの二次治療以降の治療選択肢としてGEMOX療法が推奨されている。さらに、ENKLの初回治療でP-GEMOX療法を使用されていない場合、その後の治療選択肢としてP-GEMOX療法が記載されている。いずれの治療法も米国で標準的療法の一つとなっており、ESMOガイドライン<sup>要望-5)</sup>では造血幹細胞移植非適応の再発・難治性のDLBCLに対する治療選択肢としてR-GEMOX療法が推奨されている。また、**C法**は国内での使用経験が不足している状況ではあるが、GEMOX±リツキシマブ療法<sup>要望-6,9)</sup>、P-GEMOX療法<sup>企業-5)</sup>で報告されている主な副作用は血液毒性及び末梢神経症状であり、国内で承認を取得している**A法**及び**B法**で集積されている安全性情報と比較しても未知の副作用は報告されておらず、安全性プロファイルは類似していた。再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対する**C法**は、**A法**及び**B法**に比べ投薬強度が上がることによる血液毒性及び末梢神経症状の程度の悪化や頻度の上昇が懸念されるが、患者の観察を十分に行い適切な休薬・減量等の処置をとることにより、安全性を確保することは可能と考える。

以上より、要望の用法・用量である**B法**及び**C法**は、欧米において標準的療法に位置付けられていることに加え、再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対して国内で用いた場合でも、適切な休薬・減量等の処置を行うことで安全性を確保することは可能であり、要望の用法・用量は妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

国内外において、非ホジキンリンパ腫に対する治療選択肢に大きな違いはなく、様々な他剤併用化学療法が用いられるが、中でも CHOP 療法は重要な治療法であり、CHOP 療法に抗 CD20 抗体を併用する治療法が多くの病型で標準的療法の一つとされている。非ホジキンリンパ腫の中で最も頻度の高い DLBCL においては、R-CHOP 療法が初回治療の標準的療法と位置付けられている。R-CHOP 療法に対し再発・難治性となった場合、DHAP 療法、DHAX 療法、ESHAP 療法、GDP 療法、GEMOX 療法、ICE 療法及び MINE±リツキシマブ療法<sup>要望-21)</sup>などが用いられ、R-CHOP 療法に含まれるドキソルビシンと交叉耐性のない白金製剤として、シスプラチン又は本邦で未承認のオキサリプラチンを含むレジメンが選択される。いずれの治療法を選択するかについては、病理組織型、各種抗悪性腫瘍剤への耐性状況、初期治療の内容、年齢、全身状態、合併症などの患者背景の違い、造血幹細胞移植の適応の有無などから、患者毎に治療法の選択が行われる。白金製剤の中でもオキサリプラチンはシスプラチンと比較し腎毒性が低く、大量補液が不要で外来通院で治療可能であることから、シスプラチンが使用できない患者や外来通院での治療を希望する患者に対し、使用されると考える。また、再発・難治性となった非ホジキンリンパ腫の生命予後は極めて悪く、治療法も限られるため、再発・難治性非ホジキンリンパ腫患者に対して早期に新たな治療選択肢を提供することには重要な意義があると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外では DLBCL をはじめとする再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対して標準的療法と位置付けられていることから、提出された要望のとおり公知申請が可能と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

要望-5) Tilly H, et al; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5:v116-25.

要望-6) López A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008; 80(2):127-32.

要望-7) Corazzelli G, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol.

2009; 64(5):907-16.

- 要望-9) Mounier N, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013; 98(11):1726-31.
- 要望-13) Rigacci L, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ±rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010; 116(19): 4573-9
- 要望-14) Lignon J, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10(4):262-9.
- 要望-20) Sarkozy C, et al. Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Elderly: A Review of Potential Difficulties. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(7):1660-9.
- 要望-21) Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018; 182(5):633-43.
- 要望-22) Reddy NM, Moyo TK, Greer JP. Non-Hodgkin Lymphoma in adults. *Wintrobe's Clinical Hematology 14<sup>th</sup> edition* (Greer JP, et al. ed.) Wolters Kluwer, Philadelphia, 2019, p1880-1929.
- 企業-1) 平成 29 年全国がん登録 罹患数・率 報告
- 企業-2) 造血器腫瘍診療ガイドライン (2018 年版) (日本血液学会)
- 企業-3) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : B-cell Lymphomas Version 1.2020
- 企業-4) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : T-cell Lymphomas Version 1.2020
- 企業-5) Wang J, et al. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016; 7(23):35412-22.
- 企業-6) NCCN Drugs & Biologics Compendium Oxaliplatin
- 企業-7) Le Gouill S, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(13):1250-60.
- 企業-8) Martin D. Mantle Cell Lymphoma. *Williams Hematology 9<sup>th</sup> edition* (Kaushansky K, et al. ed) MCGRAW-HILL EDUCATION, 2016, 1653-62.