

(別添様式 1 - 1)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

## 1. 要望内容に関連する事項

|                           |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                      |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 要 望 者<br>(該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会<br>(学会名；日本リンパ腫学会 )<br><input type="checkbox"/> 患者団体<br>(患者団体名； )<br><input type="checkbox"/> 個人<br>(氏名； ) |                                                                                                                                      |
| 要望する<br>医薬品               | 成 分 名<br>(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 、同 100 mg 、同 200 mg                                                                                                |
|                           | 会 社 名                                                                                                                                            | 株式会社ヤクルト本社                                                                                                                           |
|                           | 国内関連学会                                                                                                                                           | 日本血液学会、日本臨床腫瘍学会<br>(選定理由)<br>悪性リンパ腫の治療を実施する医師の多くが所属しているため。                                                                           |
|                           | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(必ずいずれかをチェックする。)                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬                                                               |
| 要望内容                      | 効能・効果<br>(要望する効能・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<br>(要望する用法・用量について記載する。)                                                                                                                    | 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 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<br>(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<br>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。) | 2017年1月1日～2017年12月31日に新たに診断された症例について、2018年5月31日までに疾患登録報告された、2017年血液疾患症例登録(集計解析結果)－日本血液学会(統計調査委員会)によると、濾胞性リンパ腫：2,563人、びまん性大細胞型リンパ腫：6,433人、末梢性T細胞性リンパ腫/詳細不明：380人と報告されている。                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |
| 国内の承認内容<br>(適応外薬のみ)                      | 「効能・効果」<br>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌<br>結腸癌における術後補助化学療法<br>治癒切除不能な膵癌<br>胃癌<br>小腸癌<br>「用法・用量」<br>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を、胃癌にはB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。<br>A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85 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。<br>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 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。 |                                                       |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br>(該当するものにチェックし、該当す | 1. 適応疾病の重篤性<br><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)<br><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<br><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br>(上記の基準に該当すると考えた根拠)<br>びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)は、本邦の全NHLのうち3割強を占めアグレッシブ(中高悪性度)B細胞リンパ腫                                                                                                                                                                 |                                                       |

ると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)

の代表として位置づけられる。日本の 1000 人以上の DLBCL の患者を対象とした後方視的研究では、抗 CD20 抗体を CHOP 療法と併用するようになって、予後の改善はみられているが、3 年全生存割合は 68.3%、61 歳以上では 63.7%であった。アグレッシブ リンパ腫の予後予測モデルとして International Prognostic Index (IPI) が用いられ、low risk group, low intermediate risk group, high intermediate risk group, high risk group の 4 群に層別化されるが、3 年生存割合はそれぞれ 88%、72%、59%、39%であった<sup>1)</sup>。このように半数近くの DLBCL 患者は長期生存が困難である。さらに、初期治療に抵抗性の場合は、海外の多数例の検討では 50%生存期間は 6.3 ヶ月<sup>2)</sup>と極めて予後不良である。

## 2. 医療上の有用性

☐ ア 既存の療法が国内にない

☐ イ 欧米等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 欧米等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)

非ホジキンリンパ腫に対する従来の救済化学療法と比較して、外来通院治療ができる可能性が高く、高齢者での忍容性の高さや腎毒性の低さから欧米等の各種ガイドラインで標準的治療として位置づけられている。

米国の診療ガイドラインである「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「B-cell Lymphoma Version 2.2019」<sup>3)</sup>において以下の 4 つの病型について記述されている。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の二次治療の治療選択肢として、造血幹細胞移植予定の有無に関わらず GEMOX (Gemcitabine + Oxaliplatin) ±Rituximab 療法が推奨されている。それに加えて造血幹細胞移植適応の場合、DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ±Rituximab 療法も選択肢として推奨されている。

さらに「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「T cell Lymphomas Version 2.2019」「末梢性 T 細胞リンパ腫」においても二次治療として GEMOX (Gemcitabine + Oxaliplatin) 療法が推奨されている<sup>4)</sup>。

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | 欧州における診療ガイドライン「Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis、treatment and follow-up (2015)」において、「びまん大細胞型 B 細胞リンパ腫」において造血幹細胞移植非適応患者への二次治療選択肢として R-GEMOX (Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatin) 療法が推奨されている <sup>5)</sup> 。 |
| 追加のエビデンス<br>(使用実態調査を含む) 収集への協力 | <input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可<br>(必ずいずれかをチェックする。)                                                                                                                                                                               |
| 備 考                            |                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|                                              |                                                                                                                                                                         |                             |      |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|
| 欧米等 6 か国での承認状況<br>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。) | <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に下線) |      |
|                                              | 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                        |      |

|  |    |          |      |
|--|----|----------|------|
|  |    | 名)       |      |
|  |    | 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       |      |
|  | 豪州 | 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。）

☒ 米国    ☒ 英国    ☒ 独国    ☒ 仏国    ☐ 加国    ☐ 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以下線） |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 米国 | ガイドライン名                       | ①「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : B-cell Lymphomas Version 2.2019」 <sup>3)</sup><br>②「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : T cell Lymphomas Version 2.2019」 <sup>4)</sup> |
|    | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | 下記疾患の二次治療<br>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫<br>濾胞性リンパ腫（G1、2）<br>マントル細胞リンパ腫<br>末梢性 T 細胞リンパ腫                                                                                                                                                                                                        |
|    | 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 2 時間以上かけて点滴静注し、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。<br>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人にはオキサリプラチンとして 120 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注し、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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|  |                                       | ガイドライン<br>の根拠論文                                                                                                                                                                                          | GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study.<br>Eur J Haematol. 2008;80(2):127-32 <sup>6)</sup><br><br>Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma.<br>Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64(5):907-16 <sup>7)</sup><br><br>Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy.<br>Ann Oncol. 2007;18(8):1363-8 <sup>8)</sup> |
|  |                                       | 備考                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  |                                       | 英国                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | ガイドライ<br>ン名                           | ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015) <sup>5)</sup>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) | 下記疾患の二次治療<br>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 8 サイクル投与を繰り返す。                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | ガイドライン<br>の根拠論文                       | 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 <sup>9)</sup> |
|     |                                       | 備考                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |
| 独 国 | ガイドライ<br>ン名                           | ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,<br>treatment and follow-up (2015) <sup>5)</sup>                                                                                                                                                                         |                                                  |
|     | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) | 下記疾患の二次治療<br>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |
|     | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人には<br>オキサリプラチンとして 100 mg/m <sup>2</sup> (体表面<br>積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 13 日間休<br>薬する。これを 1 サイクルとして 8 サイクル投<br>与を繰り返す。                                                                                                                                  |                                                  |
|     | ガイドライン<br>の根拠論文                       | Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in<br>patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell<br>lymphoma who are not candidates for high-dose<br>therapy. A phase II Lymphoma Study Association<br>trial.<br>Haematologica. 2013;98(11):1726-31 <sup>9)</sup> |                                                  |
|     | 備考                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |
| 仏 国 | ガイドライ<br>ン名                           | ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,<br>treatment and follow-up (2015) <sup>5)</sup>                                                                                                                                                                         |                                                  |
|     | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) | 下記疾患の二次治療<br>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |
|     | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人には<br>オキサリプラチンとして 100 mg/m <sup>2</sup> (体表面<br>積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 13 日間休<br>薬する。これを 1 サイクルとして 8 サイクル投<br>与を繰り返す。                                                                                                                                  |                                                  |
|     | ガイドライン<br>の根拠論文                       | Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in<br>patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell<br>lymphoma who are not candidates for high-dose<br>therapy. A phase II Lymphoma Study Association<br>trial.<br>Haematologica. 2013;98(11):1726-31 <sup>9)</sup> |                                                  |
|     | 備考                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |

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

1) Pubmed にて Oxaliplatin×Lymphoma×Treatment にて検索した。2019 年 4 月までに 134 論文が検索された。

＜海外における臨床試験等＞

1) ＜海外における臨床試験等＞

1) Shen QD, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2018;5(6):e261-e269<sup>10)</sup>

70 歳以上又は 60～69 歳で ECOG PS が 2 以上の初発 DLBCL 患者 60 例を対象にリツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチンの併用療法（R-GemOx）の有効性と安全性を検討した第 II 相臨床試験の報告。用法・用量はリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>（静注）（Day 1）、ゲムシタビン 1 g/m<sup>2</sup>（静注）（Day 2）、オキサリ

プラチン 100 mg/m<sup>2</sup>（静注）（Day 2）とし、14 日間を 1 サイクルとして 6 サイクル投与とした。奏効率は 75%（45 例）、完全寛解（以下、CR）率は 47%（27 例）であった。頻度の高い Grade 3 以上の有害事象は血液毒性（血小板減少症 5 例 [8%]、貧血 4 例 [7%] 及び好中球減少症 9 例 [15%]）と消化器関連事象（悪心 5 例 [8%]、嘔吐 3 例 [5%] 及び下痢 1 例 [2%]）であった。治療関連死は報告されなかった。

2) Kim SK, et al. Phase II study of ifosfamide, etoposide, and oxaliplatin (IFETOx) chemotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 2013;98(5):543-8 <sup>11)</sup>

再発又は難治性の NHL 患者 23 例を対象にオキサリプラチン、エトポシド、イフォスファミドの併用療法（IFETOx）の有効性と安全性を検討した第 II 相臨床試験の報告。用法・用量は、21 日を 1 サイクルとして、エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup>（Day 1-3）、オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup>（Day 2）、イフォスファミド 5,000 mg/m<sup>2</sup>（Day 2）を投与した。主要評価項目である奏効率は 65.2%、2 年無増悪生存率（以下、PFS 率）は 51.4%、2 年全生存率（以下、OS 率）は 56.1%であった。Grade 3/4 の好中球減少症は 73.9%の患者に認められた。重大な腎障害は認められなかった。

3) 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 <sup>9)</sup>

再発又は難治性の DLBCL 患者 49 例を対象にリツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチンの併用療法（R-GemOx）の有効性と安全性を検討した第 II 相臨床試験の報告（GCP に準拠して実施されたと記載）。用法・用量はリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>（静注）（Day 1）、ゲムシタビン 1 g/m<sup>2</sup>（静注）（Day 2）、オキサリプラチン 100 mg/m<sup>2</sup>（静注）（Day 2）とし、15 日間を 1 サイクルとして、4 サイクル時点で部分寛解以上の有効性が得られた場合は 8 サイクルまで投与とした。4 サイクル投与後に 21 例（44%）で CR が得られ、8 例（17%）で部分寛解（以下、PR）が得られた。5 年 PFS 率と 5 年 OS 率は 12.8%と 13.9%であった。Grade 3/4 の感染症は 22%の投与サイクルで認められたが、R-GemOx の忍容性は良好であった。

4) Machover D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001 Oct;12(10):1439-43. <sup>12)</sup>

再発又は難治性の NHL 患者 15 例を対象にデキサメタゾン、高用量シタラビン、オキサリプラチンの併用療法（DHAOx）の有効性と安全性を検討した第 II

相臨床試験の報告。用法・用量はデキサメタゾン 40 mg/Day (Day 1-4), オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup> (Day 1), シタラビン 2000 mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回 (Day 2) とし, 21 日を 1 サイクルとして投与した。DHAOx 開始後のフォローアップ期間中央値は 17 カ月であり, 8 例 (53%) が CR, 3 例 (20%) が PR を達成した。濾胞性リンパ腫をはじめとして様々な NHL の組織型及び前治療の化学療法に対して不応であるか否かに関わらず奏効が認められた。安全性では骨髄抑制と一過性の末梢性感覚ニューロパチーが最も多く認められた毒性であった。DHAOx 開始前に腎機能が正常だった患者でも腎機能障害が認められた患者でも血清クレアチニン値は上昇しなかった。

4) 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<sup>13)</sup>

デキサメタゾン、高用量シタラビン、オキサリプラチン併用療法の救済療法での有効性、安全性を検討した。対象は再発・難治性リンパ腫 70 例で、中央値 51 歳、DLBCL (47 例)、Hodgkin リンパ腫 (23 例)。全奏効率 73% (51-70)、完全奏効率 43%、部分奏効率 30%。Grade 3/4 の非血液学的毒性、特に腎毒性と神経毒性はみられなかった。観察期間中央値 21 か月で、31%が死亡した。2 年 PFS44%、2 年 OS は 71%。化学療法に感受性のある患者では、2 年 PFS52%、2 年 OS 83%であった。治療に対する反応が OS 良好の因子であった。

5) El Gnaoui T, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol.* 2007;18(8):1363-8.<sup>8)</sup>

再発又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者 46 例 (72%は DLBCL 患者) を対象にリツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチンの併用療法 (R-GemOx) の有効性と安全性を検討した第 II 相臨床試験の報告。用法・用量はリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (静注) (Day 1)、ゲムシタビン 1 g/m<sup>2</sup> (静注) (Day 2)、オキサリプラチン 100 mg/m<sup>2</sup> (静注) (Day 2) とし、14 日間を 1 サイクルとして 8 サイクル投与とした。4 サイクル終了時点の奏効率は 83% (CR 又は未確定 CR は 50%) であった。すべての組織型で高い割合で CR/未確定 CR が認められた。フォローアップ期間中央値 28 カ月時点の 2 年無イベント生存率 (以下、EFS 率) と 2 年 OS 率はそれぞれ 43%と 66%であった。治療の忍容性は良好であった。

6) 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<sup>7)</sup>

移植不適合の再発又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者 62 例を対象にゲムシタビンとオキサリプラチンの併用療法 (GEMOX) とリツキシマブ併用療法の有効性と安全性を検討する臨床試験の報告。用法・用量は、GEMOX ではゲムシタビン  $1200 \text{ mg/m}^2$  (Day 1、8)、オキサリプラチン  $120 \text{ mg/m}^2$  (Day 2) とし、21 日を 1 サイクルとして 6 サイクル投与、R-GEMOX ではゲムシタビン  $1200 \text{ mg/m}^2$  (Day 1)、オキサリプラチン  $120 \text{ mg/m}^2$  (Day 2)、リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  (Day 1) とし、14 日を 1 サイクルとして 6 サイクル投与した。GEMOX は 30 例、R-GEMOX は 32 例に投与され、奏効率と CR 率はそれぞれ GEMOX で 57% と 30% (95%信頼区間 [以下 CI]: 15-49%)、R-GEMOX で 78% と 50% (95%CI: 32-68%) であった。42 カ月時点の治療奏効維持生存率は GEMOX で 7% (95%CI: 0-16%)、R-GEMOX で 28% (95%CI: 9-47%)、OS 率は GEMOX で 7% (95%CI: 0-16%)、R-GEMOX で 37% (95%CI: 20-55%) であった ( $P=0.016$ )。GEMOX と R-GEMOX で Grade 3/4 の好中球減少症が 51% と 47% のサイクルで認められ、Grade 3/4 の血小板減少症が 26% と 17% のサイクルで認められた。

7) 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<sup>14)</sup>

再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者 91 例を対象にリツキシマブ、デキサメタゾン、シタラビン、オキサリプラチンの併用療法 (R-DHAX) の有効性と安全性を検討した後ろ向き研究の報告。用法・用量はリツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  (Day 1)、オキサリプラチン  $100 \text{ mg/m}^2$  (Day 1)、シタラビン  $2 \text{ g/m}^2$  1 日 2 回 (Day 2)、デキサメタゾン  $40 \text{ mg}$  (Day 1-4) とし、21 日を 1 サイクルとして投与した。奏効率は 75%、CR 率は 57% であり、リツキシマブの前治療歴の有無で統計学的な差は認められなかった。フォローアップ期間中央値 23 カ月での 2 年 OS 率及び PFS 率はそれぞれ 75% と 43% であり、大量化学療法併用自己造血幹細胞移植 (以下、HDT/ASCT) を実施した患者と HDT/ASCT 不適格の患者の間で有意差が認められた。Grade 3/4 の毒性は、主に貧血 (9 例)、好中球減少症 (44 例) 及び血小板減少症 (47 例) を含む血液毒性であった。Grade 1/2 の感覚性又は運動性の神経毒性が観察されたが、前治療のビンクリスチンに関連する運動性の神経毒性が認められた 3 例を除き、多くは一過性であった。腎毒性及び以前からの腎機能障害の悪化のどちらも認められなかった。

8) Jo JC, et al. Biweekly dose-dense gemcitabine-oxaliplatin and dexamethasone for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: A multicenter, single-arm, phase II trial. Asia Pac J Clin Oncol. 2016 Jun;12(2):159-66<sup>15)</sup>

再発又は難治性の高悪性度 NHL 患者 29 例を対象にゲムシタビン、オキサリプラチン、デキサメタゾンの併用療法 (GemDOx) の有効性と安全性を検討する第 II 相臨床試験の報告。用法・用量はゲムシタビン  $1000 \text{ mg/m}^2$  (静注) (Day

1、 15)、オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> (静注) (Day 1、 15)、デキサメタゾン 40 mg (経口) (Day 1-4) とし、4 週間を 1 サイクルとして最低 2 サイクル、最大 8 サイクル投与した。Intent-to-treatment 患者集団における奏効率は 27.6% (CR 率 13.8%)、2 サイクル以上 GemDOx の投与を受けた患者における奏効率は 47.1% (CR 率 23.5%) であった。PFS 中央値及び OS 中央値はそれぞれ 3.9 カ月、20.5 カ月であった。最も頻度が高く報告された Grade 3 又は 4 の毒性は好中球減少症 (22.9%) であり、Grade 3 又は 4 の末梢性神経毒性は認められなかった。

9) 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 Feb;80(2):127-32 <sup>6)</sup>

再発又は難治性の DLBCL 患者 32 例を対象にゲムシタビン、オキサリプラチン及びリツキシマブの併用療法 (GEMOX-R) の有効性と安全性を検討した第 II 相臨床試験の報告。用法・用量はリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (Day 1)、ゲムシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup>、オキサリプラチン 100 mg/m<sup>2</sup> とし、15 日又は 21 日を 1 サイクルとして 6~8 サイクル投与した。奏効率は 43%、CR 率は 34% であった。生存患者のフォローアップ期間中央値は 13 カ月で、OS 中央値は 9.1 カ月であった。12 カ月時点の OS 率および PFS 率はそれぞれ 41% 及び 29% であった。Grade 3/4 の好中球減少症及び血小板減少症がそれぞれ 43% の患者で観察され、Grade 3/4 の神経毒性が 7% の患者で観察された。

10) Tixier F, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients. Hematol Oncol. 2017 Dec;35(4):584-90 <sup>16)</sup>

再発又は難治性のリンパ腫患者 276 例を対象にデキサメタゾン及び高用量シタラビン併用療法に 3 種類のプラチナ製剤 (シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチン) を併用した治療法 (DHAP、DHAC、DHAOX) の安全性を比較する後ろ向き研究の報告。用法・用量はデキサメタゾン 40 mg (静注/経口) (Day 1~4)、シタラビン 2 g/m<sup>2</sup> (静注) 1 日 2 回 (Day 2)、プラチナ製剤 (シスプラチン 100 mg/m<sup>2</sup>、オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup> 又はカルボプラチン [用量は Calvert または Chatelut の式で AUC5 となるように算出]) とし、21 日を 1 サイクルとして Day 1 に投与とした。治療レジメンの内訳は、DHAP 168 例 (60.9%)、DHAOX 79 例 (28.6%)、DHAC 29 例 (10.5%) であり、リツキシマブは 80.1% (221 例) の患者に投与されていた。腎不全は 97 例で報告され、主にシスプラチンを併用した患者 (86.6%) で Grade 3/4 の腎不全が 8.9% で報告された (P = .001)。腎機能不全は多くの患者で可逆的であったが 24 例で持続していた。24 例の内 1 例を除き DHAP を受けていた。シスプラチンベースのレジメン (50.0% vs. 12.0%、P < 0.05) 及び女性 (44.6% vs. 29.7%、P < 0.05) で腎

不全のリスクが高いと考えられた。プラチナの累積投与量は腎毒性の重大なリスク因子である。血液毒性はカルボプラチンとシスプラチンで頻繁に認められ、それぞれ治療を受けた患者の 79.3%と 71.4%で少なくとも 1 つの事象（すべての毒性グレード）が認められた（ $P < 0.005$ ）。聴覚毒性は主にシスプラチンで報告された（19 例 [Grade 1/2 が 4 例、Grade 3/4 が 15 例]）。オキサリプラチン投与患者において、主に中等度（Grade 1/2）の神経毒性が 77.6%（59 例）に認められた。

11) Witzig TE, et al. Long-term follow-up of chemoimmunotherapy with rituximab, oxaliplatin, cytosine arabinoside, dexamethasone (ROAD) in patients with relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results of a study of the Mayo Clinic Cancer Center Research Consortium (MCCRC) MC0485 now known as academic and community cancer research united (ACCRU). Am J Hematol. 2017 Oct;92(10):1004-10<sup>17)</sup>

再発 CD20 陽性 B 細胞性 NHL 患者 45 例を対象にリツキシマブ、オキサリプラチン、シタラビン、デキサメタゾン併用療法（ROAD）の有効性と安全性を検討した第 II 相臨床試験の報告。用法・用量は、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>（静注）（Day 1、8、15、22 にサイクル 1 のみ投与）、デキサメタゾン 40 mg（経口/静注）（Day 2-5）、オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup>（静注）（Day 2）、シタラビン 2000 mg/m<sup>2</sup>（静注）1 日 2 回（Day 2、3）、pegfilgrastim 6 mg（皮下注）（Day 4）とし、21 日を 1 サイクルとして投与した。奏効率は 71%（CR 12/45 例 [27%]、PR 20/45 例 [44%]）であった。OS 中央値は 26 カ月（95% CI: 7.3 カ月-未到達）、PFS 中央値は 11 カ月（95% CI: 6-104 カ月）であった。Grade 3/4 の腎毒性は認められなかった。Grade 3/4 のニューロパチーの発現率は 4%であった。

<日本における臨床試験等※>

1) 黒田裕行ら. Gemcitabine と Oxaliplatin の併用化学療法が奏功した再発マン  
トル細胞リンパ腫の 1 例. 旭赤医誌 2007; 21: 39-43<sup>18)</sup>

75 歳男性の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者に対してゲムシタビン、オキサリプラチンの併用療法（GEMOX）を施行した症例報告。用法・用量は、ゲムシタビン 1250 mg/m<sup>2</sup>（Day 1、8）、オキサリプラチン 120 mg/m<sup>2</sup>（Day 8）（28 日毎）とした。5 コース実施後に CR が得られた。副作用として Grade 4 の血小板減少と Grade 3 の好中球減少を認めた。一方、非血液毒性は軽微な末梢神経障害（Grade 1）のみが認められた。

2) 伊藤貴彦. GEMOX 療法が奏効した治療抵抗性 Diffuse large B-cell lymphoma の一例. 臨床血液 2008;49(9): 552<sup>19)</sup>

74 歳男性の治療抵抗性 DLBCL 患者に対してゲムシタビン、オキサリプラチン

の併用療法（GEMOX）を施行した症例報告。用法・用量はゲムシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup>、オキサリンプラチン 100mg/m<sup>2</sup> を 2、3 週毎に投与とした。4 回投与にてリンパ節は全体的に 80%以上縮小し、肺病変が消失した。報告時点で特に重篤な副作用を認めず、血液毒性も少なかった。

※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

1) Sarkozy C. Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Elderly: A Review of Potential Difficulties. Clin Cancer Res; 2013;19(7); 1660–9 <sup>20)</sup>

R-GEMOX レジメンについて、高齢者のびまん性大細胞型リンパ腫、再発時の治療として忍容性が高く、高い効果が期待できる治療として紹介されている。また同様に R-DHAOX（シスプラチンをオキサリンプラチンに変更したレジメン）について、年齢中央値が 60 歳の再発・治療抵抗性の非ホジキンリンパ腫患者 91 症例における評価が紹介されている（2 年 OS 率 75%、2 年 EFS が 43%）

2) 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 <sup>21)</sup>

R-GEMOX レジメンが再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL) に対するレジメンのリストにあげられている。また、再発難治性 DLBCL 患者で、大量化学療法後自家造血幹細胞移植に適応がない場合には推奨されると記載されている。

## （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) Wintrobe's Clinical Hematology (2019 年 14 版 p1911) <sup>22)</sup>

「オキサリンプラチンは腎毒性がなく聴覚障害も軽微な第 3 世代白金製剤で、難治性非ホジキンリンパ腫に対して 40%の奏効割合を示し、救援化学療法に用いられている。GEMOX-R レジメンで、再発難治 DLBCL に対して ORR43%（CR34%）」と記載

＜日本における教科書等＞

1) 三輪血液病学等記載なし

## （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) 米国の診療ガイドラインである「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「B-cell Lymphomas Version 2.2019」<sup>3)</sup> において以下の 4 つの病型について記述され

ている。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の二次治療の治療選択肢として、骨髄移植予定の有無に関わらず GEMOX (Gemcitabine+Oxaliplatin) ±Rituximab 療法が推奨されている。また、「濾胞性リンパ腫 (G1、2)」及び「マントル細胞リンパ腫」二次治療の治療選択肢として、同様に GEMOX (Gemcitabine+Oxaliplatin) ±Rituximab 療法が推奨されている<sup>2)</sup>。さらには「末梢性 T 細胞リンパ腫」においても二次治療として GEMOX (Gemcitabine+Oxaliplatin) 療法が推奨されている<sup>4)</sup>。

欧州における診療ガイドライン「Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015)」<sup>5)</sup>において、「びまん大細胞型 B 細胞リンパ腫」において移植非適応患者への二次治療選択肢として R-GEMOX (Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatin) 療法が推奨されている<sup>5)</sup>。

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血腫瘍診療ガイドライン (2018) 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

1) 2023 年 11 月に日本血液学会会員を対象として 2023 年 10 月 31 日までの間に、悪性リンパ腫に対して治験以外でリツキシマブ併用または非併用]ゲムシタビン・オキサリプラチン併用療法[(R)-GemOx レジメン]を用いた治療を実施した患者の有無に関する一次調査を行ったところ 105 施設から回答があり 2 施設から有りという回答があった。

2) このうち 1 施設から再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する R-GemOx 療法の単施設後方視研究の結果が公表されている<sup>29)</sup>。

[患者背景]18 人、男性 10 人(55.6%)、年齢中央値 81 歳(範囲 57-99)、Ann Arbor 病期:III-IV 12 人(66.7%)、IPI $\geq$ 3 12 (66.7%)、再発 4 (22.2%)、難治 14 (77.8%)、前治療ライン数 2 以上 9 (50.0%)、治療期間中央値 1.62 年(0.27-67.7 か月)

[サイクル数・サイクル間隔・減量]

文献 8 に準じて行われ、サイクル数中央値 3 (最小 1、最大 8)、サイクル間隔中央値 21 日(最小 14、最大 28)、14 日で行われたのは 4 人、用量中央値 60% (すなわち原法用量から 40%減量)(最小 30%、最大 100%)、100%で行われたのは 2 人。

[治療効果・生存期間解析] 全奏効割合 38.9% (7/18)、完全奏効割合 11.1% (2/18)、50%無増生存期間 5.5 か月、50%全生存期間 14.6 か月。

[安全性] 治療関連死亡なし。主な副作用は血球減少であったが、輸血が必要とされた例はなかった。Grade 3 以上の非血液毒性は肺炎が 2 例、下痢が 1 例。有害事象による治療中止はなく、治療変更はすべて治療効果不十分もしくはリンパ腫の進行によるものであった。

## (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

再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対する治療選択肢として、さまざまな多剤併用化学療法が用いられている。最も頻度の高い非ホジキンリンパ腫の病型である DLBCL では R-CHOP 療法が標準的初回治療として確立しており、再発・難治性例に対する治療としては R-CHOP 療法に含まれるドキシソルビシンと交差耐性のない白金製剤を含むレジメンが一般的に用いられる<sup>21)</sup>。国内外で使われている多剤併用化学療法の多くがシスプラチンなどの白金製剤を含むが、オキサリプラチンはシスプラチンよりも腎障害が少ないという利点がある<sup>16)</sup>。以下のように再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対するオキサリプラチンを含む多剤併用化学療法の臨床試験の有効性を示す結果が複数報告されている。

- ・再発又は難治性 DLBCL 49 例を対象としたリツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチンの併用療法 (R-GemOx) の第 II 相臨床試験では、奏効率は 61%、CR 率は 44%であった<sup>9)</sup>。

- ・再発又は難治性の NHL 患者 (FL7 例、DLBCL4 例を含む)15 例を対象としたデキサメタゾン、高用量シタラビン、オキサリプラチンの併用療法 (DHAOx) の第 II 相臨床試験では奏効率は 73%、CR 率は 53%であった<sup>12)</sup>。

- ・再発・難治性リンパ腫 70 例 (DLBCL 47 例、Hodgkin リンパ腫 23 例を含む)を対象としたデキサメタゾン、高用量シタラビン、オキサリプラチン併用療法の第 II 相臨床試験では、全奏効率は 73%、CR 率は 43%であった<sup>13)</sup>。

- ・再発又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者 46 例 (DLBCL72%) を対象としたリツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチンの併用療法 (R-GemOx) の第 II 相臨床試験では奏効率は 83%、CR(未確定 CR を含む)率は 50%であった<sup>8)</sup>。

- ・再発又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者 62 例 (うち DLBCL23 例) を対象としたゲムシタビンとオキサリプラチンの併用療法 (GEMOX) 土リツキシマブ併用療法の臨床試験の結果、GEMOX で奏効率 57%、CR 率 30%、R-GEMOX で奏効率 78%、50%であった<sup>7)</sup>。

- ・再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者 91 例 (うち DLBCL 42 例、FL30 例) を対象としたリツキシマブ、デキサメタゾン、シタラビン、オキサリンプラチンの併用療法 (R-DHAX) の後ろ向き研究では奏効率は 75%、CR 率は 57%であった<sup>14)</sup>。

- ・再発又は難治性の高悪性度 NHL 患者 29 例を対象にゲムシタビン、オキサリプラチン、デキサメタゾンの併用療法 (GemDOx) の第 II 相臨床試験では

intent-to-treat 集団で奏効率 27.6% (CR 率 13.8%)、2 サイクル以上 GemDOx の投与を受けた患者における奏効率は 47.1%、CR 率は 23.5%であった<sup>15)</sup>。

- ・再発又は難治性の DLBCL 患者 32 例を対象としたゲムシタビン、オキサリプラチン及びリツキシマブの併用療法 (GEMOX-R) の第 II 相臨床試験では奏効率は 43%、CR 率は 34%であった<sup>6)</sup>。

- ・再発 CD20 陽性 B 細胞性 NHL 患者 45 例(うち DLBCL40 例)を対象として行われたリツキシマブ、オキサリプラチン、シタラビン、デキサメタゾン併用療法 (ROAD) の第 II 相臨床試験では、奏効率は 71%、CR 率は 27%であった<sup>17)</sup>。

以上から、オキサリプラチンを含む多剤併用化学療法は、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総じて 50%以上の奏効率を示している。オキサリプラチンは、シスプラチンなど他の白金製剤と比較して腎障害が軽度という利点があり<sup>16)</sup>、オキサリプラチンを含む多剤併用化学療法は再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対して有望な治療選択肢と考えられる。

#### <要望用法・用量について>

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 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。

C 法は、欧州の ESMO ガイドラインで引用されている R-GEMOX 療法<sup>9)</sup> のオキサリプラチンの用法・用量である。本試験は論文中に GCP に準拠して実施されたと記載がある。

R-GEMOX 療法<sup>9)</sup> では、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (静注) (Day 1)、ゲムシタビン 1 g/m<sup>2</sup> (静注) (Day 2)、オキサリプラチン 100 mg/m<sup>2</sup> (静注) (Day 2) を、15 日間を 1 サイクルとして 8 サイクルまで投与する。

#### <臨床的位置づけについて>

1) びまん性大細胞型リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫の治療抵抗性例や再発例に関しては、標準治療が存在せず、その予後も悪い。若年の治療抵抗性例や再発例に対しては ESHAP 療法や ICE 療法のような強力な多剤併用救済化学療法が用いられるが、高齢者において忍容性が高い救済化学療法が少ない。特に白金製剤を用いる救済化学療法のうちシスプラチンを含むものは腎毒性、カルボプラチンを含むものは血液毒性のため高齢者において忍容性に問題がある。またシスプラチンを含むレジメンは、腎毒性予防のため水分負荷を必要とするため外来通院治療に

適さないという問題もある。前述した R-GEMOX (Rituximab+Gemcitabine+Oxaliplatin) 療法、もしくは、GEMOX (Gemcitabine+Oxaliplatin) 療法は既存の白金薬剤併用救済化学療法に比して腎毒性のリスクが低く、水分負荷が不要であるため、外来通院投与に適している。また、オキサリプラチンは大腸がんをはじめとする消化器がんの日本人患者に多く使用され、使用実績が蓄積されている。大腸がんにも多用される mFOLFOX6 (5-FU、レボホリナート、オキサリプラチン) 療法では、オキサリプラチンは 85 mg/m<sup>2</sup> であるが、XELOX(CapeOX) (オキサリプラチン、カペシタビン) 療法では、抗がん薬併用でも 130 mg/m<sup>2</sup> であり、このレジメンで多数の大腸がん患者が治療されている。また日本人胚細胞腫瘍患者 11 人が GEMOX 療法 (ゲムシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup> 第 1 日、8 日；オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup> 第 1 日) で治療され、その有効性と安全性が報告されている<sup>23)</sup>。また症例報告<sup>18)</sup>ではあるが、実施された GEMOX 療法はゲムシタビン 1250 mg/m<sup>2</sup> (第 1 日、8 日)、オキサリプラチン 120 mg/m<sup>2</sup> (第 1 日) であり、日本人に対する他の抗がん薬併用時の 100 mg/m<sup>2</sup> の安全性は問題がないと考えている。R-GEMOX (Rituximab+Gemcitabine+Oxaliplatin) 療法においてアジア人 (韓国、中国) での P2 試験結果が報告<sup>11)</sup>されており、また症例報告レベルであるが有効性も報告されており、日本人に対しても有用と考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人の再発・難治性非ホジキンリンパ腫患者で実施すべき試験はなく、公知申請での承認が妥当と考えられる。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

1. Seki R, et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. Int J Hematol. 2010;91(2):258-66.
2. Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800-1808.
3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : B-cell Lymphomas Version 2.2019
4. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : T cell Lymphomas Version 2.2019
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.
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.
  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.
  8. El Gnaoui T, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol.* 2007;18(8):1363-8.
  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.
  10. Shen QD, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e261-e269.
  11. Kim SK, et al. Phase II study of ifosfamide, etoposide, and oxaliplatin (IFETOx) chemotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 2013 ;98(5):543-8.
  12. Machover D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001 Oct;12(10):1439-43.
  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
  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.
  15. Jo JC, et al; CoOperative Study Group A for Hematology (COSAH). Biweekly dose-dense gemcitabine-oxaliplatin and dexamethasone for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: A multicenter, single-arm, phase II trial. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(2):159-66.
  16. Tixier F, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients. *Hematol Oncol.* 2017 ;35(4):584-590.
  17. Witzig TE, et al. Long-term follow-up of chemoimmunotherapy with rituximab, oxaliplatin, cytosine arabinoside, dexamethasone (ROAD) in patients with

- relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results of a study of the Mayo Clinic Cancer Center Research Consortium (MCCRC) MC0485 now known as academic and community cancer research united (ACCRU). *Am J Hematol.* 2017;92(10):1004-1010.
18. 黒田裕行ら. Gemcitabine と Oxaliplatin の併用化学療法が奏功した再発マンツル細胞リンパ腫の 1 例 旭赤医誌 21 2007; 39～43
  19. 伊藤貴彦. GEMOX 療法が奏効した治療抵抗性 Diffuse large B-cell lymphoma の一例. 臨床血液 2008;9(9); 552.
  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.
  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.
  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.
  23. Uchida M, et al. Salvage chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin for patients with testicular germ cell cancer. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(6):1112-7.
  24. エルプラット® オキサリプラチン国内添付文書
  25. ELOXATIN (oxaliplatin) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION (米国添付文書)
  26. Eloxatin (oxaliplatin) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (欧州添付文書)
  27. ELOXATIN (oxaliplatin) PRODUCT MONOGRAPH (加国添付文書)
  28. ELOXATIN (oxaliplatin) AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION (豪州添付文書)
  29. 田中佑加ら.再発難治びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する R-GemOx 療法:後方視研究 第 64 回日本リンパ腫学会学術集会・総会抄録(2024 年)