

IV-122

(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 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (日本頭頸部癌学会)	
	☐ 患者団体 (患者団体名 ;)	
	☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ゲムシタビン (ゲムシタビン塩酸塩)
	販売名	ジェムザール注射用 200mg ジェムザール注射用 1g
	会社名	日本イーライリリー
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会・日本耳鼻咽喉科学会 日本頭頸部外科学会・日本口腔・咽頭科学会 (選定理由) 上咽頭癌の治療に関連する学会であるため
	未承認薬・適応外薬の分類	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果	上咽頭癌 (局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法)
	用法・用量	① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 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。 ② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/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 週目を休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患

IV-122

		者の状態により適宜減量する。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 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	約 600 人 (用法① 約 450 人+用法② 約 150 人) <推定方法> {上咽頭癌罹患患者数 (2017 年): 774 人 (国立がん研究センターがん 情報サービス: がん登録・統計: 「全国がん登録」 (更新・確認日: 2020 年 11 月 05 日) 「全国がん罹患データ」 (1)) × (用法 1. ステージ 3、4 の局所進行上咽頭癌*: 約 60% (日本頭頸 部癌学会 全国登録 2017 年度初診症例の報告書 (2)) + 用法 2. 上咽頭癌の再発・転移率: 約 20% (3, 4))} *ステージ 3、4 の局所進行上咽頭癌に対する根治治療において、ゲムシタビン+シスプラチン併用導入化学療法の有用性が示されているため	
国内の承認内容	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能・効果】 ○非小細胞肺癌 ○膀胱癌 ○胆道癌 ○尿路上皮癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した卵巣癌 ○再発又は難治性の悪性リンパ腫 【用法・用量】 ○膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再 発又は難治性の悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/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。 ○非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/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。シスプラチンと併用する場合は、ゲ ムシタビンとして 1 回 1250 mg/m²を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回	

IV-122

	投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。 ○手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1250 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3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。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 上咽頭癌は、本邦の統計では罹患率0.6人/10万人/年、年間約700～800人が発症するとされる希少癌である(1)。一般的な頭頸部扁平上皮癌は高齢者（60歳以上）の罹患者が80%であるのに対し、上咽頭癌は60%程度と罹患年齢が低い傾向にあり、Adolescent and Young Adult (AYA)世代と呼ばれる若年者にもしばしば発症する。新規発症の上咽頭癌のうち、約60%の症例はstageⅢもしくはⅣの進行期で診断されており(2)、よりよい治療開発が急務である。 局所進行上咽頭癌においては、根治を目的として化学放射線療法(Chemoradiotherapy, CRT)が行われるが、うち約60%を占めるstageⅢ・Ⅳの症例では、CRT後の3年生存割合が約70%と限定的であった(5)。これに対して、第Ⅲ相試験においてシスプラチン(CDDP)＋ドセタキセル(DTX)＋5FU療法による導入化学療法後の上乗せ効果が検証され、導入化学療法群の3年生存割合は約80%と良好であることが報告された(4)。しかしながら、未だに20%の症例は根治治療後の再発を来たしうる。 再発又は遠隔転移を来たした上咽頭癌に対しては、主にシスプラチンを含む緩和的薬物療法が行われるが、種々の化学療法を行っても無増悪生存期間中央値は約6ヶ月、全生存期間中央値は約20ヶ月(6)と限定的である。これらのことから、用法①局所進行上咽頭癌および、用法②根治治療困難な上咽頭癌のいずれも、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」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

IV-122

	☒ 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) 上咽頭癌の治療において、本邦では頭頸部癌に対する承認薬、すなわちプラチナ製剤・タキサン系薬剤・フッ化ピリミジン系薬剤の投与が可能な背景から、これらの薬剤が主に用いられている。しかしながら本来、上咽頭癌は組織型および解剖学的な特殊性を有し、一般的な頭頸部扁平上皮癌の臨床試験には含まれないことが多い。希少癌であるため、大規模な臨床試験に乏しく、エビデンスレベルの高い薬物療法は限られている。 その中で、2016 年に根治治療困難な上咽頭癌を対象とした第Ⅲ相試験において、ゲムシタビン (GEM) +シスプラチン (CDDP) が 5FU+CDDP に比して無増悪生存期間を延長したと報告された(7)。これを受けて、NCCN ガイドライン(8)では、根治治療困難な上咽頭癌に対して、GEM+CDDP を唯一の category 1 として推奨している。また、同ガイドラインの other recommended regimens としても、一次治療の候補として GEM+カルボプラチン(9)、単剤療法として GEM(10)が記載されている。また、根治可能な局所進行上咽頭癌においても、GEM+CDDP による導入化学療法が、前述の CDDP+DTX+5FU と同等に CRT に対する上乗せ効果を持つことが報告された(11)。このため、NCCN ガイドラインでは、根治治療における導入化学療法として、GEM+CDDP を CDDP+DTX+5FU と並ぶ category 1 として推奨している。ここから、NCCN ガイドラインでは GEM が上咽頭癌に対する薬物療法の中心薬剤となっており、用法①局所進行上咽頭癌および、用法②根治治療困難な上咽頭癌のいずれも、上記「ウ」に該当すると考えた。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

IV-122

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 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)	GEMZAR® (Eli Lilly) FDA Indication には上咽頭癌の記載はないものの、NCCN ガイドラインではカテゴリー1（導入化学療法としてのGEM+CDDP および再発または遠隔転移に対する化学療法としてのGEM+CDDP）およびカテゴリー2A（再発または遠隔転移に対するGEM 単剤療法）とされており、「NCCN Drugs&Biologics Compendium では上咽頭癌に対する推奨が記載されている(12)。また、米国では複数の医療保険において、compendial uses として保険償還されている。「外国において、既に当該効能または効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文または国際機関で評価された総説等がある場合」および「公的な研究事業の委託研究により実施されるなどその実施に関わる倫理性、科学性および信頼性が確認しうる臨床試験の試験実績がある場合」に該当すると考える。
		効 能 ・ 効 果	1 卵巣癌 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。 2 乳癌 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）。 3 非小細胞肺癌 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（stageⅢA又はⅢB）又は転移性（stageⅣ）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。 4 膵癌 ジェムザールは、局所進行性（切除不能な stageⅡ 又はⅢ）又は転移性（stageⅣ）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。
		用	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

法・用量	診療下で投与することもできる。																
	1 卵巣癌																
	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1,000mg/m ² 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1,500×10 ⁶ /L以上及び100,000×10 ⁶ /L以上であること。																
	用量調整																
	治療サイクル内での血液毒性によるジェムザールの用量調整は、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。骨髓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																
	<table><tr><th>顆粒球数 (x 10⁶/L)</th><th></th><th>血小板数 (x 10⁶/L)</th><th>規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th></tr><tr><td>≥1,500</td><td>かつ</td><td>≥100,000</td><td>100</td></tr><tr><td>1,000-1,499</td><td>及び／又は</td><td>75,000-99,999</td><td>50</td></tr><tr><td><1,000</td><td>及び／又は</td><td><75,000</td><td>休薬</td></tr></table>	顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)	≥1,500	かつ	≥100,000	100	1,000-1,499	及び／又は	75,000-99,999	50	<1,000	及び／又は	<75,000	休薬
	顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)													
	≥1,500	かつ	≥100,000	100													
	1,000-1,499	及び／又は	75,000-99,999	50													
<1,000	及び／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（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。カルボプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。																	
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療法の用量調整は、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800mg/m ² に減量することとする。																	
・顆粒球数<500 x 10⁶/Lが5日を超えて継続した場合 ・顆粒球数<100 x 10⁶/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 x 10⁶/L ・毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合																	
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800mg/m ² を1日目に投与すること。																	

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1,250mg/m²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175mg/m²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1,500×10⁶/L以上及び100,000×10⁶/L以上であること。

用量調整

血液毒性によるジェムザールの用量調整は、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。骨髓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 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥1,200	かつ	>75,000	100
1,000-1,199	又は	50,000-75,000	75
700-999	かつ	≥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（グレード3 又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。パクリタキセルの用量調整については、製品情報を参照のこと。

3 非小細胞肺癌

2種の投与法が検討されているが、最適な投与法は確立されていない。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1,000 mg/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、100 mg/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1,250 mg/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、100 mg/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。

用量調整

血液毒性による用量調整が、ジェムザールならびに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整は、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。ジェムザールの投与を受ける患者は、各投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。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整については、製品情報を参照のこと。一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当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の期間は、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注意深く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グレード3又は4の血清クレアチニン毒性は5%であり、これに対してシスプラチン単独では2%である）。

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なくされるまで）週 1 回 1,000 mg/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。

用量調整

患者の血液毒性の程度に基づいて用量を調整する。女性ならびに高齢者においては、クリアランスが低下し、女性では次のサイクルへ進行することができない場合が多い。ジェムザールの投与を受ける患者は、投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。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。

表3：用量減量に関する基準

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 (%)
$\geq 1,000$	かつ	$\geq 100,000$	100
500-999	又は	50,000-99,999	75
< 500	又は	< 50,000	休薬

			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の臨床検査を行い、その後も定期的に評価を実施する必要がある。著しい腎又は肝機能低下を示す患者については、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、こういった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。 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$1,500 \times 10^6/L$及び$100,000 \times 10^6/L$を超えており、非血液毒性がWHOグレード1を超えないことを前提として、次のサイクルの用量を25%増加することができる。患者が次のサイクルでジェムザールの増加した用量で許容することができれば、再び、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値が各々$1,500 \times 10^6/L$及び$100,000 \times 10^6/L$を超えており、非血液毒性がWHOグレード1を超えないことを前提として、次のサイクルの用量を20%増加することができる。 なお、医薬品市販承認取得者による企業中核データシート（CCDS）によると、小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Gemcitabine (Eli Lilly) 上咽頭癌に対する承認なし
		効能・効果	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。 ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性膵臓癌の患者の治療に適応である。 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。高齢患者又はPerformance Status（PS）2の患者に対しては、ゲムシタビン単剤療法も検討すること。 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中心とした初回化学療法後6 ヶ月以上の患者の治療に適応である。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／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。
	用法・用量	ゲムシタビンは、がん化学療法に十分な能力を有する医師のみが処方すること。 膀胱癌 併用療法 ゲムシタビンの推奨用量は1,000 mg/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70 mg/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、各サイクル又はサイクル内で減量する。 膵臓癌 ゲムシタビンの推奨用量は1,000 mg/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では、4 週ごとに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、各サイクル又はサイクル内で減量する。 非小細胞肺癌 単剤療法 ゲムシタビンの推奨用量は1,000 mg/m² 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、各サイクル又はサイクル内で減量する。 併用療法 ゲムシタビンの推奨用量は1,250 mg/m² 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、各サイクル又はサイクル内で減量する。シスプラチンは、3 週に1 回、75～100 mg/m² の用量範囲

		で投与する。 乳癌 併用療法 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 mg/m²）は、21日サイクルの1日目におよそ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 mg/m²）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（×10⁶/L）以上であること。 卵巣癌 併用療法 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日サイクルの1日目及び8日目にゲムシタビン1,000 mg/m²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AUC 4.0mg/mL・分となるよう投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。 毒性モニタリング及び毒性に起因する用量調整 非血液毒性に起因する用量調節 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（グレード3 又は4）の場合、治療担当医師の判断に基づいてゲムシタビン治療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。 併用療法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整については、それぞれの薬剤の製品特性概要を参照のこと。 血液毒性に起因する用量調整 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（×10⁶/L）以上、血小板数は100,000（×10⁶/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整を行う。

単剤療法又はシスプラチンとの併用療法における、膀胱癌、非小細胞肺癌及び膵臓癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整

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 500-1,000 又は <500 又は	> 100,000 50,000-100,000 < 50,000	100 75 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療法における、乳癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整

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 1,000- <1,200 又は 700- <1,000 及び <700 又は	>75,000 50,000-75,000 $\geq 50,000$ <50,000	100 75 50 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療法における、卵巣癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整

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 1000-1,500 又は <1000 又は	$\geq 100,000$ 75,000-100,000 < 75,000	100 50 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75%までゲムシタビン用量を減量すること。

- 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 $<25,000 \times 10^6/L$

IV-122

			毒性発現のために 1 週以上サイクルが遅延した場合 なお、CCDSによると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。
		備考	
	独 国	販売名（企業名）	英国と同じ
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏 国	販売名（企業名）	英国と同じ
		効能・効果	

IV-122

		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	

IV-122

		・ 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	☒ 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に下線)		
	米国	ガイドライ ン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 1.2021 - November 9, 2020, Cancer of the Nasopharynx(8)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	(page NASO-B, 1 OF 3) Induction/ Sequential Systemic Therapy Preferred Regimens ・ <u>Gemcitabine/ cisplatin (category 1)*¹</u> 導入化学療法として Gemcitabine/Cisplatin は Category 1 の推奨治療である。 Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option) Preferred Regimens First-Line ・ <u>Cisplatin/ gemcitabine (category 1)*²</u> Other Recommended Regimens First-Line ・ <u>Gemcitabine/ carboplatin*³</u> Single Agents ・ <u>Gemcitabine*⁴</u> 再発・切除不能・転移性上咽頭癌において、 Gemcitabine/Cisplatin は Category 1 の推奨治療で ある。また Gemcitabine/carboplatin, Gemcitabine 単剤もオプションとして推奨される。

る。)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	用法・用量に関する具体的記載はない。
		ガイドライン の根拠論文	*1 Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. The New England journal of medicine. 2019;381(12):1124-35.(11) *2 Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10054):1883-92.(7) *3 Chan ATC, Hsu M-M, Goh BC, Hui EP, Liu T-W, Millward MJ, et al. Multicenter, Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3568-76.(9) *4 Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(1):33-8.(10)
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines (The Journal of Laryngology & Otology Volume 130, Number S2, March 2016) (13)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	(page S99, last 3 lines - page S100, line 2) Chemotherapy.*1 Single centre (level 2) studies have reported activity with the use of capecitabine, <u>gemcitabine</u> and taxanes <u>as single agent or in combination with platinum</u> for second- and third-line treatments for metastatic disease. ゲムシタピンは転移性上咽頭癌に対する二次治療・三次

			治療のオプションである (page S102, lines 2-5) Conventional chemotherapy.*2 Whilst cisplatin and fluorouracil remain the most widely used combinations, <u>the gemcitabine and cisplatin doublet</u> has also been shown to produce high response rates and be well tolerated, and can be considered above other agents that have higher toxicity. ゲムシタビンとシスプラチンの併用は有効性が高く 忍容性も高い治療法である
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用法・用量に関する具体的記載はない。
		ガイドラインの根拠論文	*1 Chua D, Wei WI, Sham JST, Au GKH. Capecitabine Monotherapy for Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2008;38(4):244-9.(14) *2 Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10054):1883-92.(7)
		備考	
		独国	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

IV-122

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

公表文献は PubMed にて検索した。検索時期：2020 年 11 月。

検索式：

1. ((gemcitabine) AND ((nasopharyngeal) OR (nasopharynx)) AND ((cancer) OR (carcinoma) OR (malignancy) OR (neoplasm) OR (tumor) OR (tumour)))

Result : 130

2. Limits : Clinical Trial

Result : 39

3. Limits : Randomized Controlled Trial

Result : 11

選定理由 :

検索式 1 による検索で抽出された 130 論文のうち、「Clinical Trial」が 39 論文、「Randomized Controlled Trial」が 11 論文抽出された。

Randomized Controlled Trial のうちで第Ⅲ相試験は 3 論文であり、根治可能な上咽頭癌に対する GEM+CDDP 導入化学療法の論文が 2 篇、根治困難な上咽頭癌に対する GEM+CDDP の論文が 1 篇であった。

また、Clinical Trial のうち、根治困難な上咽頭癌に対する GEM 単独療法の第Ⅱ相試験が 1 篇あった。

加えて、後方視的研究ではあるが、遠隔転移を有する上咽頭癌に対するシスプラチン併用レジメンを比較した報告において、GEM+CDDP 療法の有用性を示した 1 篇が報告されており、重要と考えられた。

これら計 5 篇（用法①について 2 篇、用法②について 3 篇）を、代表的な論文として記載する。

<海外における臨床試験等>

① 上咽頭癌に対する根治治療前後の補助療法としてのゲムシタビンの報告 2 篇のうち、GEM+CDDP による導入化学療法の有無を検証した 1 篇において、GEM を含む導入化学療法の有用性が示されている。

1) Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. The New England journal of medicine. 2019;381(12):1124-35. (11)

(NCCN Guidelines Version 1.2021, Systemic therapy for nasopharyngeal cancers reference No. 1)

- ・研究方法：多施設共同、無作為化比較第Ⅲ相試験
- ・対象：局所進行上咽頭癌、stageⅢ～ⅣB（うちリンパ節転移を認めないなど遠隔転移リスクの低いものを除く）、組織学的に非角化型上咽頭癌と証明されているもの
- ・治療内容：導入化学療法群では、GEM+CDDP の併用療法（GEM 1 g/m²、day1,8+CDDP 80 mg/m²、day1 を 3 週ごとに 3 回繰り返す）を導入化学療法として施行後、CDDP 併用放射線療法（CDDP 100 mg/m²、day 1, 22, 43+放射線療法 70Gy）が施行された。標準治療群では、CDDP 併用放射線療法のみが行われた。
- ・結果：全 480 症例のうち、242 例が導入化学療法群に、238 例が標準治療群に割り付けられた。導入化学療法群と標準治療群の治療効果はそれぞれ、3 年

無再発生存割合が 85.3% vs 76.5 % (hazard ratio [HR] =0.51; 95% confidence interval [CI] =0.34-0.77)、3 年全生存割合が 94.6% vs 90.3% (HR =0.43, 95% CI =0.24-0.77) であり、いずれも導入化学療法群が有意に優れていた。安全性について、96.7%の患者が導入化学療法を完遂した。グレード 3,4 の有害事象は導入化学療法群の 75.7%、標準治療群の 55.7%に認められ、導入化学療法群では好中球減少・血小板減少・貧血・悪心・嘔吐の率が高かった。

・結論：局所進行上咽頭癌に対して、GEM+CDDP による導入化学療法は、CDDP 併用化学放射線療法の単独治療に対して、有意に無再発生存期間および全生存期間を延長した。

2) Tan T, Lim WT, Fong KW, Cheah SL, Soong YL, Ang MK, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(5):952-60. (15)

・研究方法：無作為化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験

・対象：局所進行上咽頭癌、T3-4NxM0 もしくは TxN2-3M0、組織学的に World Health Organization type2,3 のもの

・治療内容：導入化学療法群では、GEM+カルボプラチン (CBDCA) +パクリタキセル (PTX) の併用療法 (GEM 1 g/m² + CBDCA area under the concentration-time curve 2.5 + PTX 70 mg/m², day1,8 を 3 週ごとに 3 回繰り返し替える) を導入化学療法として施行後、CDDP 併用放射線療法 (CDDP 40 mg/m², weekly, 8 週まで + 放射線療法 69.96Gy) が施行された。標準治療群では、CDDP 併用放射線療法のみが行われた。

・結果：解析対象となった 172 症例のうち、86 例が導入化学療法群に、86 例が標準治療群に割り付けられた。導入化学療法群と標準治療群でそれぞれ、3 年全生存割合は 94.3% vs 92.3 % (HR =1.05)、3 年無再発生存割合は 74.9% vs 67.4 % (HR =0.77)、3 年無遠隔転移生存割合は 83.8% vs 79.9 % (HR =0.80) であり、いずれも有意差を認めなかった。安全性について、導入化学療法群と標準治療群でそれぞれ、グレード 3,4 の白血球減少が 52% vs 37%、好中球減少が 24% vs 12%と導入化学療法群で多かったが、グレード 3,4 の急性放射線関連有害事象に有意差は認めなかった。

・結論：局所進行上咽頭癌に対する GEM+CBDCA+PTX による導入化学療法は、シスプラチン併用化学放射線療法に対する上乗せ効果を示さなかった。

② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌におけるゲムシタビンの報告

一次治療としての GEM+CDDP 療法と 5FU+CDDP 療法を比較した 1 篇において、GEM+CDDP 療法の有用性が示されている。

・概要

一次治療としての GEM+CDDP 療法と 5FU+CDDP 療法を比較した 1 篇にお

いて、GEM+CDDP 療法の有用性が示されている。

また、プラチナ療法抵抗性の上咽頭癌に対する GEM 単独療法の第Ⅱ相試験において、全奏功割合 43.8%と、二次治療以降の成績として良好な全奏功割合が報告されている。

加えて、遠隔転移を有する上咽頭癌に対する 5 つのシスプラチン含有レジメンを比較した後方視的検討において、GEM+CDDP は、5FU+CDDP および PTX+CDDP と並んで有用であることが報告されている。

- 1) Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10054):1883-92. (7)

(NCCN Guidelines Version 1.2021, Systemic therapy for nasopharyngeal cancers reference No. 14)

- ・研究方法：多施設共同、無作為化比較第Ⅲ相試験
- ・対象：再発または遠隔転移を有する上咽頭癌
- ・治療内容：試験治療群として GEM+CDDP 療法 (GEM 1 g/m²、day1,8+CDDP 80 mg/m²、day1 を 3 週ごと)、標準治療群として 5FU+CDDP 療法 (5FU 4 g/m²、96 時間かけて投与+CDDP 80 mg/m²、day1 を 3 週ごと) が行われた。
- ・結果：全 362 例のうち、181 例が GEM+CDDP 群に、181 例が 5FU+CDDP 群に割り付けられた。GEM+CDDP 群と 5FU+CDDP 群の比較において、主要評価項目である無再発期間中央値は 7.1 ヶ月 vs 5.6 ヶ月 (HR =0.55, 95% CI =0.44-0.68; p<0.0001) と、有意に GEM+CDDP 群において優れていた。生存期間中央値は 29.1 ヶ月 vs 20.9 ヶ月 (HR =0.62, 95% CI =0.45-0.84; p<0.0025)、奏効率は 64% vs 42% (p<0.0001) と、同様に GEM+CDDP 群が優れていた。安全性の評価において、GEM+CDDP 群ではグレード 3,4 の白血球減少・好中球減少・血小板減少が多く見られ、5FU+CDDP 群では粘膜炎が多く見られた。重篤な有害事象は GEM+CDDP 群の 4%、5FU+CDDP 群の 6%で、有害事象による治療中止は GEM+CDDP 群の 3%、5FU+CDDP 群の 8%で見られた。治療関連死はいずれの群でも認めなかった。
- ・結論：再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、GEM+CDDP 療法は 5FU+CDDP 療法と比較して、有意に無増悪生存期間を延長した。

- 2) Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(1):33-8. (10)

(NCCN Guidelines Version 1.2021, Systemic therapy for nasopharyngeal cancers

reference No. 26)

- ・研究方法：単施設、第Ⅱ相試験
- ・対象：プラチナ療法歴のある、進行（ステージⅣ）または遠隔転移を有する上咽頭癌
- ・治療内容：試験治療として GEM 単独療法（GEM 1g/m²、day1,8,15 を 4 週ごと）が行われた。
- ・結果：全 32 例が本試験に登録された。治療効果判定の対象となった 30 例のうち、14 例が partial response、9 例が stable disease、7 例が progressed disease であり、全奏功割合は 43.8%であった。無増悪期間中央値は 5.1 ヶ月、全生存期間中央値は 16 ヶ月、1 年生存割合は 67%、2 年生存割合は 12%であった。グレード 3 以上の有害事象は 34.4%で認められたが、治療関連死は報告されていない。
- ・結論：プラチナ療法歴のある進行または遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、GEM 単独療法は有効で有害事象の少ない治療である。

3) Jin Y, Cai X-Y, Shi Y-X, Xia X-Y, Cai Y-C, Cao Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2012;138(10):1717-25. (6)

(NCCN Guidelines Version 1.2021, Systemic therapy for nasopharyngeal cancers reference No. 13)

- ・研究方法：単施設、後方視的検討
- ・対象：一次治療としてシスプラチン含有レジメンを施行された、遠隔転移を有する上咽頭癌
- ・治療内容：シスプラチン含有レジメンとして、GEM+CDDP、5FU+CDDP、PTX+CDDP、PTX+CDDP+5FU、bleomycin+CDDP+5FU の 5 つのレジメンが用いられており、これらの成績が比較された。それぞれのレジメンの詳細は以下の通りである。GEM+CDDP：GEM 1g/m²、day1,8+CDDP 80mg/m²、day1 を 3 週ごと。5FU+CDDP：5FU 1000mg/m²/日、d1-5+CDDP 80mg/m²、day1 を 3 週ごと。PTX+CDDP：PTX 175mg/m² d1+CDDP 80mg/m²、day1 を 3 週ごと。PTX+CDDP+5FU：PTX 175mg/m² d1+CDDP 75mg/m²を d1-3 に分割投与、day1 + 5FU 750mg/m²/日、d1-5 を 3 週ごと。Bleomycin+CDDP+5FU：bleomycin 15mg/m²、週 2 回、筋注+CDDP 75mg/m²を d1-3 に分割投与+ 5FU 750mg/m²/日、d1-5 を 3 週ごと。
- ・結果：全 822 症例が対象となった。奏功割合において、GEM+CDDP および PTX+CDDP+5FU は、CDDP+5FU に比して有意に優れていた。一方で、無増悪生存期間および全生存期間については、5 つのレジメンの中で有意差は

認めなかった。有害事象については、グレード 3/4 の好中球減少が最も多く認められ、その頻度は PTX+CDDP+5FU 療法で最も多かった（上述のレジメン順に、16%、21%、31%、61%、39%）。治療関連死が TPF 療法をうけた 3% の症例で認められ、その他のレジメンでは認められなかった。

・結論：GEM+CDDP、5FU+CDDP、PTX+CDDP はいずれも有用かつ忍容性のあるレジメンである。

<日本における臨床試験等※>

国内では、本薬の用法・用量の詳細が明らかな報告として、局所進行上咽頭癌または根治不能な上咽頭癌に関する公表文献はなく、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する治療に関する症例報告が 1 報あった。症例報告については（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）の項で後述する。

※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上咽頭癌に対する根治治療前後の補助療法としてのゲムシタビンの報告

用法①に関して、上咽頭癌に対する導入化学療法についてのメタ・アナリシスが下記の 1 篇検出された。ただし、上述の GEM+CDDP 療法についての phase3 試験(11)が発表される前の論文であり、現在とはエビデンスが異なる可能性があると考えられた。最新の 2020 年に発表された stageIV 上咽頭癌に対する peer-reviewed journal の総説では、GEM+CDDP 療法が選択肢の一つとして取り上げられているため、あわせて下記に示す。

- 1) Yuan C, Xu XH, Luo SW, Wang L, Sun M, Ni LH, et al. Which neoadjuvant chemotherapy regimen should be recommended for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma?: A network meta-analysis. Medicine. 2018;97(34):e11978. (16)

本報告では、上咽頭癌に対する導入化学療法に関連する 31 篇の無作為化比較試験についてのシステマティックレビューである。上咽頭癌の導入化学療法は、多くの例で放射線/化学放射線単独療法に比して生存割合を延長したと報告されている。プラチナ製剤を用いた 2 剤もしくは 3 剤併用療法が取り上げられる中で、GEM+PTX+CBDC 併用療法は 1 年生存割合について、GEM+CDDP 療法は全奏効率について、予後の改善効果を認めたと記載されている。

- 2) Ng WT, Corry J, Langendijk JA, Lee AWM, Mäkitie A, Mendenhall WM, et al. Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis. Cancer Treat Rev. 2020;85:101995. (17)

StageⅣ上咽頭癌に対する疫学および治療法についてまとめた総説である。導入化学療法に関して、ドセタキセル含有レジメンはゲムシタビン含有レジメンに比して一貫して効果が得られる傾向にあるものの、ドセタキセルを含む3剤併用レジメンでは特に有害事象が強かったと報告されており、ゲムシタビン含有レジメンは導入化学療法としての選択肢の一つであるとされている。また、現在進行中の局所進行上咽頭癌に対する臨床試験においても、GEM+CDDPによる導入化学療法やGEM+PTXによる根治治療後の補助化学療法が検証中と記載されている。

② 根治不能な上咽頭癌におけるゲムシタビンの報告

用法②に関して、根治不能な上咽頭癌に対する一次治療について、下記1篇のメタ・アナリシスが検索された。

- 3) Ma SX, Zhou T, Huang Y, Yang YP, Zhan JH, Zhang YX, et al. The efficacy of first-line chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2018;6(11):201. (18)

再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する一次化学療法についてのシステマティックレビューおよびメタ・アナリシスである。第Ⅱ相試験14篇および第Ⅲ相試験2篇から、計973例が解析対象となった。5FU+プラチナ製剤、GEM+プラチナ製剤、タキサン系薬剤+プラチナ製剤、三剤併用療法の4種類のレジメンにつき解析が行われた。三剤併用療法は短期的な奏効率に優れるものの、長期的な生命予後はGEM+プラチナ製剤およびタキサン系薬剤+プラチナ製剤に勝ることはなかったと報告されている。なお、無作為化第Ⅲ相試験で検証されているレジメンはGEM+CDDPのみである。

(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) Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology (11th edition.) p.550 (19)

Practice of Oncology/ Cancer of the Head and Neck/ Nasopharyngeal Cancerの項において、”Gemcitabine is active in nasopharyngeal cancers, and combinations including it appear promising, with response rates exceeding 70%.”と記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 第4版 p.35 (20)

上咽頭がんの治療、遠隔転移や再発性病変を有する場合の項において、”2016

年に報告された再発・転移性上咽頭がんに対する一次療法薬物療法としての PF 療法と CDDP+Gemcitabine(GC)療法を比較した第 III 相試験では,主要評価項目である無増悪生存期間(中央値: 7.0 ヶ月 vs.5.6 ヶ月,HR 0.55, 95%CI: 0.44-0.68)に加え,全生存期間(中央値: 29.1 ヶ月 vs.20.9 ヶ月,HR 0.62, 95%CI: 0.45-0.84)や奏効割合(64% vs.42%)でも GC 療法が有意に良好であった(7).Grade3/4 の有害事象について,骨髄毒性は GC 療法群で有意に多く,粘膜障害は PF 療法群で有意に多かった.これをもって,この集団の一次治療としては GC 療法が標準治療としてみなされている.ただし,現時点で本邦において上咽頭がんに対する GEM の保険適応には至っていない." と記載されている。

(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) NCCN ガイドライン, Head and Neck Cancers, Version 1. 2021 (米国) (8)

- ① 上咽頭癌の根治治療における導入化学療法として、GEM+CDDP は CDDP+DTX+5FU と並ぶ category 1 として推奨されている。
- ② 根治治療困難な上咽頭癌に対する preferred regimens として、GEM+CDDP は唯一の category 1 として推奨されている。また、同ガイドラインの other recommended regimens としても、一次治療の候補として GEM+カルボプラチン、単剤療法として GEM が記載されている。

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021
Cancer of the Nasopharynx

NCCN Guidelines Index
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCERS

• The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Induction^a/Sequential Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Gemcitabine/cisplatin (category 1)¹
- Docetaxel/cisplatin/5-FU (dose-adjusted) (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)²⁻⁴

Other Recommended Regimens

- Cisplatin/5-FU⁵
- Cisplatin/epirubicin/paclitaxel
- Docetaxel/cisplatin (category 2B)⁶
- Following induction, agents used with concurrent systemic therapy/RT typically include weekly cisplatin⁷ or carboplatin⁸

Systemic Therapy/RT Followed by Adjuvant Chemotherapy

Preferred Regimens

- Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU^{7,9}

Other Recommended Regimens

- Cisplatin + RT followed by carboplatin/5-FU¹⁰
- Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy (category 2B)¹¹

Useful in Certain Circumstances

- If cisplatin ineligible or intolerant, carboplatin may be used as an alternative.
- Carboplatin + RT followed by carboplatin/5-FU^{8,12}

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)

Preferred Regimens

First-Line^b

- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{13,14}

Other Recommended Regimens

First-Line^b

- Combination Therapy
- Cisplatin/5-FU^{15,16}
- Cisplatin or carboplatin/docetaxel¹⁷ or paclitaxel¹⁸
- Carboplatin/cetuximab¹⁸
- Gemcitabine/carboplatin
- Single Agents
- Cisplatin^{19,20}
- Carboplatin²¹
- Paclitaxel²²
- Docetaxel^{23,24}
- 5-FU²⁵
- Methotrexate^{16,25}
- Gemcitabine²⁶
- Capecitabine²⁷

Subsequent-Line

- Immunotherapy
- Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{28,29}
- Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁰

Useful in Certain Circumstances

Subsequent-line

- Pembrolizumab (for TMB-H tumors)³¹

^aThe categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site. (See disease-specific site in the Head and Neck Table of Contents)

^bIf not previously used, these regimens may be considered in subsequent-lines, as other recommended regimens.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

NASO-B
1 OF 3

Version 1.2021, 11/05/20 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

2) European Society for Medical Oncology (ESMO)ガイドライン. 2012 (欧州) (21)

2012 年の記載ではあるが、再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、シスプラチンが最も推奨される薬剤とされる一方で、other active agents としてゲムシタビンが記載されている。

3) United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. 2016 (英国) (13)

再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する緩和的薬物療法として、当時最も広く用いられていた 5FU+CDDP 療法と並んで、GEM+CDDP 療法が考慮されると記載がある。また、二次治療もしくは三次治療の薬剤として、ゲムシタビンが単剤療法もしくはプラチナ製剤との併用療法で考慮されると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 頭頸部癌がん薬物療法ガイドランス 第2版。日本臨床腫瘍学会 編 (p77-78) (22)

「CQ4. 再発・転移上咽頭癌に対して薬物療法は推奨されるか？」において、下記の通り本剤について記載されている。

再発・転移上咽頭癌に対する一次薬物療法レジメンとしては、プラチナ併用2剤化学療法が標準治療である。2012年にそれまでの第Ⅱ相試験で有効とさ

26

れてきた、①CDDP+5FU（PF）療法、②PTX＋CDDP（TP）療法、③PTX+CDDP+5FU療法、④BLM+CDDP+5FU療法、⑤GEM+CDDP（GP）療法、の5つのレジメンを比較した大規模な後方視的解析（N=822）の結果が報告された。（中略）PF療法、TP療法、GP療法はいずれも一次薬物療法レジメンとして有効と結論づけている。（中略）2016年にGP療法をこれまでのみなし標準治療であるPF療法と直接比較したランダム化第Ⅲ相試験（N=362）の結果が報告された。（中略）これらの結果を受け、GP療法が再発・転移上咽頭癌に対する一次薬物療法の標準レジメンと考えられる。しかし、本邦では2018年4月時点で上咽頭癌にGEMの保険適用はなく、従来どおりPF療法が標準レジメンとして汎用されている。

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

＜臨床試験成績＞

本邦における前向き臨床試験はなされていない。

＜臨床使用実態＞

1) Enokida T, Uozumi S, Fujisawa T, Ueda Y, Okano S, Tahara M. Gemcitabine monotherapy in patients with heavily treated nasopharyngeal cancer: a case series. Int J Clin Oncol. 2017;22(6):1009-14. (23)

本邦での使用経験として、2レジメン以上の治療歴を有する再発・転移上咽頭癌に対する単剤療法としてGEMを用いた症例の後方視的検討が報告されている。

対象となった8例のうち、6例が三次治療、1例が四次治療、1例が五次治療としてGEM 800-1000 mg/m²を使用されていた。治療効果として1例でcomplete response、1例でpartial response、4例でstable diseaseが認められ、全奏効率は25%、病勢制御率は75%であった。安全性として、グレード3の白血球減少が38%、好中球減少が50%に認められたが、治療関連死亡は認めなかった。これを受けて、GEM単剤療法は複数の全身療法治療歴を有する日本人においても忍容性があり、有効な可能性がある」と結論づけられている。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

本剤は、根治的治療における導入化学療法、再発または遠隔転移を有する症例に対する緩和的化学療法のいずれにおいても、第Ⅲ相試験で有用性が示されており、上咽頭癌治療における高いエビデンスレベルを有している。これを受けて、NCCNガイドライン、ESMOガイドライン、英国ガイドラインにそれ

ぞれ記載されており、本薬投与による有効性は医学薬学上の公知と判断しても差し支えないと考える。

<要望用法・用量について>

上咽頭癌に関する海外臨床試験において、本薬の用法・用量は多くの場合で、①根治治療前後の薬物療法においては1回 1000 mg/m²、day1, 8 投与を3週ごとに反復、②再発または遠隔転移を有する上咽頭癌においては 1000 mg/m²、day1, 8, 15 投与を4週ごとに反復、とされている。これらは本邦で他癌腫の用法・用量として承認されているものと同様である。また、上咽頭癌は中国や東南アジア圏に多い疾患であり(24)、大規模臨床試験の多くが中国または東南アジア圏を中心に行われている。本邦における臨床使用報告は限られているものの、海外臨床試験の対象症例との人種差は少ないものと考えた。こうした状況から、本剤は一定の安全性情報が蓄積されていると考え、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

<臨床的位置づけについて>

GEM は上述した複数の大規模臨床試験の報告から、上咽頭癌治療における高いエビデンスレベルを有し、国際的な教科書および診療ガイドラインにおける標準治療として位置づけられている。これを受けて、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 頭頸部癌グループ参加施設で行ったアンケートでは、24 施設中の全 24 施設から GEM が使用可能となった場合に本薬剤の使用が見込まれるとの回答が得られた。上咽頭癌は本邦における希少癌であることから、年間の適応人数は限られるものの、保険適応となった場合の意義は大きいと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

検討されうる試験として、用法①上咽頭癌 根治治療前後の補助化学療法に関しては、根治治療可能な局所進行上咽頭癌を対象として、GEM+CDDP を導入化学療法として用いた前向き臨床試験を行うことが考慮される。また、用法②再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に関しては、GEM+CDDP もしくは GEM 単剤療法の前向き臨床試験を行うことが本来望ましい道筋ではある。しかし、上咽頭癌は本邦において希少癌であり、臨床試験の症例集積は困難であることが推測される。「希少疾病用医薬品の該当性」に記載のとおり、対象患者数は非常に限られた疾患である状況も鑑み、上咽頭癌に対する GEM 療法は公知申請が望ましく、追加で実施すべき試験等はないと考えられる。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録) 2020 [Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html].
2. 日本頭頸部癌学会 全国登録 2017 年度初診症例の報告書 2020 [Available from: http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNC_2017report.pdf].
3. Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet. 2005;365(9476):2041-54.
4. Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(11):1509-20.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(4):1310-7.
6. Jin Y, Cai X-Y, Shi Y-X, Xia X-Y, Cai Y-C, Cao Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2012;138(10):1717-25.
7. Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10054):1883-92.
8. Network NCC. Head and Neck Cancers (Version 1.2021) 2020 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf].
9. Chan ATC, Hsu M-M, Goh BC, Hui EP, Liu T-W, Millward MJ, et al. Multicenter, Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3568-76.
10. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(1):33-8.
11. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. The New England journal of medicine. 2019;381(12):1124-35.
12. Compendium NDB. 2021 [Available from: <https://www.nccn.org/compendia-templates/compendia/drugs-and-biologics-compendia>].

13. Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S97-S103.
14. Chua D, Wei WI, Sham JST, Au GKH. Capecitabine Monotherapy for Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(4):244-9.
15. Tan T, Lim WT, Fong KW, Cheah SL, Soong YL, Ang MK, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):952-60.
16. Yuan C, Xu XH, Luo SW, Wang L, Sun M, Ni LH, et al. Which neoadjuvant chemotherapy regimen should be recommended for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma?: A network meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(34):e11978.
17. Ng WT, Corry J, Langendijk JA, Lee AWM, Mäkitie A, Mendenhall WM, et al. Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis. *Cancer Treat Rev*. 2020;85:101995.
18. Ma SX, Zhou T, Huang Y, Yang YP, Zhan JH, Zhang YX, et al. The efficacy of first-line chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2018;6(11):201.
19. DeVita VT, Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. *Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology* (11th edition.): Philadelphia: Wolters Kluwer.; 2019 [
20. 佐藤隆美ら 編. *What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 第4版*: 南山堂; 2019 [
21. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii83-5.
22. 日本臨床腫瘍学会. *頭頸部癌がん薬物療法ガイドンス 第2版*: 金原出版; 2018 [
23. Enokida T, Uozumi S, Fujisawa T, Ueda Y, Okano S, Tahara M. Gemcitabine monotherapy in patients with heavily treated nasopharyngeal cancer: a case series. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(6):1009-14.
24. H. S, M. M, A. M-H, N. M. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ*. 2018;5(1):e1046.