

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	日本イーライリリー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-77
	成分名 (一般名)	ゲムシタビン塩酸塩
	販売名	ジェムザール注射用 200 mg, 同 1 g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	再発・難治性悪性リンパ腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	ゲムシタビンとして1回 1000mg/m <sup>2</sup> 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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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)  下記の理由より、新たな適応取得を意図した臨床試験の実施は困難であると考えます。 1) 要望の適応(再発、難治性悪性リンパ腫)に関して、主要6カ国のみならず世界中で承認されている国がない。 2) ガイドラインの根拠になっているエビデンスはすべて医師主	

	<p>導の第II相試験であり、無作為化第III相試験等の検証的試験が実施されていない。</p> <p>3) 要望の用法であるゲムシタビン単剤療法は、ガイドラインに記載されているものの、T細胞リンパ腫、皮膚リンパ腫など対象が限られており、併用療法と比較し、十分な臨床エビデンスがあると言い難い。</p> <p>4) 要望の疾患（再発、難治性悪性リンパ腫）がヘテロな病型であること及びガイドラインで推奨されているレジメンも多種にわたるため、全ての病型に対して十分な有効性を検証する試験の設計/実施が困難である。</p> <p>5) 日本のみならず世界的にゲムシタビンの特許期間が終了しているため、新たな適応を企図した臨床試験の計画はない。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>悪性リンパ腫の予後は『全国がん罹患モニタリング集計 2000－2002年生存率報告（平成23年2月）』によると5年生存率で50.7%と報告されている。予後はリンパ腫の病理組織型により異なることが知られている。すなわち、ホジキンリンパ腫では、限局期の80-90%、進行期の60-80%で長期生存が得られる。しかしながら予後不良の進行例も存在し、初回治療後一年未満に再発した場合は、化学療法による寛解率は約50%と低く、5年生存率は10%台である。一方の非ホジキンリンパ腫においても、病型別に予後は大きく異なる。中等度悪性リンパ腫の代表である、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）では、化学療法により約50-70%で無再発の長期生存が見込めるようになったが、依然として再発例、治療抵抗例では予後は悪く、自家造血幹細胞移植による治療ができない場合、救済化学療法による5年生存率は10-20%である。また、マントル細胞リンパ腫も、難治性リンパ腫として知られ、化学療法による10年長期生存は8%しか得られない。さらに、予後不良の進行型節外性NK/T細胞リンパ腫ではほぼ全例が1年以内に死亡する。以上より、適応疾病である再発・難治性悪性リンパ腫は、「(ア) 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。</p>

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法の国内にない
- 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
- エ 上記の基準に該当しない  
(上記に分類した根拠)

悪性リンパ腫については、初回化学療法として、ホジキンリンパ腫の ABVD 療法、非ホジキンリンパ腫では、DLBCL の R-CHOP 療法などの標準療法が世界的なコンセンサスとして確立している。しかしながら、初回化学療法無効例及び再燃した症例に対する治療に関しては、再発・難治性 DLBCL を中心に、いくつかの救済化学療法 (CHASE, DHAP, ICE, ESHAP, EPOCH) が使用されているものの、いずれも単独での奏効率は 60-70%<sup>1)</sup>、5 年生存率 10-20%<sup>1)</sup> であり、どの救済化学療法が最も優れているのは不明である。したがって、実際の臨床現場では、病理組織型、各種抗ガン剤への耐性状況、初期治療の違い、年齢、全身状態、合併症などの患者背景の違い、移植適応の有無などから、個別の症例に応じて、治療法が選択されている。悪性リンパ腫の救済化学療法に関し、標準的療法であるか否かの判断する場合には、このような治療選択の多様性を考慮する必要がある。

このような現状の中で、悪性リンパ腫に対するゲムシタビン単独、併用療法は、主として再発・難治性の症例に対する欧米での使用実績の成果が、1999 年より論文、学会で報告されており、海外の主要なガイドラインである NCCN ガイドラインや ESMO ガイドラインにおいても、ホジキンリンパ腫、DLBCL、バーキットリンパ腫、T 細胞リンパ腫 (菌状息肉腫/セザリー症候群、末梢性 T 細胞リンパ腫) を含む再発・難治性悪性リンパ腫の救済化学療法のひとつとして、紹介されている。

NCCN のガイドラインでの推奨レベルは、単剤では、上記リンパ腫タイプのうち、T 細胞リンパ腫に分類される二つの病型、すなわち末梢性 T 細胞リンパ腫に対しカテゴリー 2A、菌状息肉腫/セザリー症候群に対してはカテゴリー 2B で記載されている。併用療法に関しては、ホジキンリンパ腫 (GCD, GVD, IGEV)、DLBCL (GDP, GemOx, R GemOx)、バーキットリンパ腫 (RGDP)、末梢性 T 細胞リンパ腫 (GDP, GemOx) に対し、推奨される併用レジメンとともに

に 2A で記載されている。

一方、日本ではガイドラインや教科書での記載はほとんどないが、最新の血液腫瘍治療プロトコール集<sup>2)</sup>(直江知樹編 2011年改訂版)に、再発・難治性ホジキンリンパ腫の救援化学療法として、ゲムシタビンを含むレジメン (GDP, GVD) が紹介されている。

さらに、これまでの海外報告によると、ゲムシタビンと他の抗腫瘍薬(本邦でリンパ腫に使用可能な化学療法剤を使用した報告)併用療法は、再発・難治となった101例のホジキンリンパ腫、236例の非ホジキンリンパ腫(46例のマントルリンパ腫を含む)において、全奏効率がそれぞれ、64-94%<sup>3-5)</sup>、36-79%<sup>6-11)</sup>と、他の救援化学療法に比し遜色ない有効性を示している。さらに、ゲムシタビンは、作用機序が既存の抗腫瘍薬と異なることから、他の化学療法抵抗性例、不耐例に対しての有用性が期待できると考えられる。

ただし、対象とするリンパ腫タイプも多岐にわたり、併用レジメンの選択肢も多いため、これまでに大規模な無作為第Ⅲ相割り付け試験の結果報告はなく、現在も様々なタイプのリンパ腫で前向き試験が行われている状況である。RCTによるエビデンスに基づいて確立された本来の標準療法の範疇には該当しないことは申し添えたい。

以上の現状を踏まえると、特に併用療法を中心にガイドライン記載があり、各種のリンパ腫のタイプに対して推奨される併用レジメンが指定されていること、治療成績報告からは、併用療法を中心に一定の有効性が確認されていることから、欧米において本治療法は、再発・難治性悪性リンパ腫に対する有用な救援化学療法の選択肢のひとつと考えられる。

一方、日本人での使用経験に関しては、三浦ら<sup>12)</sup>による併用レジメンでの血液学会報告が、最も14例と症例数(再発・難治性ホジキンリンパ腫6例、再発・難治性ホジキンリンパ腫8例)が多く、23例(64%)の全奏効率が報告されており、また、2010年のOnodaら<sup>13)</sup>による血液学会報告では、10例の再発性非ホジキンリンパ腫に対するゲムシタビン併用療法により、40%の完全奏効率が得られている。以上のように国内でも、再発・難治性悪性リンパ腫に対して、欧米と同等の成績が得られている。また、既承認の他癌腫に関するこれまでの蓄積された臨床データからは、有効性において、欧米と日本との差はみられていない。したがって、再発・難治性悪性リン

	<p>パ腫に対しても、本治療法の国内での有用性は期待できるものと考えられる。</p> <p>以上より、ゲムシタビンの再発・難治性悪性リンパ腫に対する治療は、欧米において標準的治療法に位置づけられており、国内外の医療事情の違いなどを考慮しても、ゲムシタビンの再発・難治性悪性リンパ腫に対する国内における有用性は期待できると判断した。</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		
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			

	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></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か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン	

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

	のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	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) 学会の要望書の記載に引用されている文献の他に追加すべき引用文献はないと考える。

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

#### (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)

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (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)

(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>

悪性リンパ腫は、近年の化学療法の進歩により、治癒が望める疾患である。しかしながら、いったん再発・難治性となるとその生命予後は極めて悪く、化学療法に抵抗性を示すタイプも多く存在することが知られ、現状の治療法のみでは不十分であり、新規の治療薬剤を用いた新たな治療法が、悪性リンパ腫のさらなる治療成績の向上と、予後の改善には必須と考えられる。

今回の要望の対象となる悪性リンパ腫に対するゲムシタビンの使用については、国内の教科書/ガイドラインでの具体的な記載はない。しかし、海外では、NCCNガイドラインにおいて、二次化学療法として、ゲムシタビン単独療法は一部のT細胞リンパ腫においてカテゴリー2Aもしくは2Bに分類され、他の抗腫瘍薬との併用治療は、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫ともに、カテゴリー2Aに分類されている。また、専門家に認知された教科書であるCANCER、Wintrobe's clinical hematology, Williams Hematologyにおいてもホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫に対して、ゲムシタビンが治療法のひとつとして紹介されている。

海外における臨床試験論文においては、第III相試験はなく、再発・難治性悪性リンパ腫を対象とした複数の第II相試験があり、その用法用量の多くはゲムシタビンの日本における承認用法用量の範囲内である1000mg/m<sup>2</sup>、day1, 8, 15, q4wの適宜減量で対応可能である。

以上より、ゲムシタビンを使用したレジメンは、1)幅広い病型に対し、再発・難治例で他の救済化学療法と比較し、遜色ない奏効率を示すこと、2)高齢者や、他の強力な救済化学療法が適応できない症例に、治療の選択肢として考えられること、3)従来用いられている薬剤と作用機序が異なり、他の抗腫瘍薬に対する抵抗性克服に有用と考えられること、4)有効な治療法に乏しいT細胞リンパ腫にも効果が期待されていること、の4点から、再発・難治性リンパ腫患者にとって、有用な治療選択薬剤のひとつと考えられる。

<要望用法・用量について>

上述のとおり、海外における複数の第II相試験の用法用量は、日本における承認用法・用量の範囲内であり、他癌腫における適応の用量・用法と同じである。本用量・用法による他癌腫におけるこれまでの使用実績からは、欧米人と日本

人の中に安全性、有効性のプロファイルに大きな違いは報告されていない。また、海外でのリンパ腫における単剤使用でも、主な有害事象として、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少）の事象の報告はされているが、リンパ腫に特異的な有害事象は報告されていない。以上から考えると、まず単剤使用においては、人種・疾患特有な安全性プロファイルが存在する可能性は低いと考えられる。

次に他の抗腫瘍薬との併用に関しては、レジメンにより報告の差が大きいものの、海外でも比較的高い好中球減少(grade 3 以上が 30-100%)、血小板減少(grade 以上が 20-70%)などの骨髄抑制が報告されている。また、国内の三浦や Onoda らの報告でも、同程度の血液毒性がみられていることから、他の抗腫瘍薬と併用する場合には、必ず治療専門家によるモニタリングが重要であると考えられる。これまでの報告からは、対象となるリンパ腫のタイプが多様で、選択されるレジメンも極めて多岐にわたり、どのリンパ腫タイプ、どの併用レジメンで骨髄抑制が多いかを特定することは困難であった。しかしながら基本的に、ゲムシタビン併用レジメンは、専門家によるモニタリングがしっかり行われるならば、すでに国内でも使用されている ICE, DHAP, DeVIC など、血液毒性が多いとされるレジメンと同様、再発・難治性悪性リンパ腫に、使用可能な救済化学療法と考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

本疾患は、既存の化学療法に対する感受性が高く、また、海外のガイドライン等に記載された臨床試験でも本剤を再発例に対して、主に併用で用いている。また、現在実施中の海外臨床試験においてもゲムシタビンは他の抗腫瘍薬や分子標的薬との併用で用いられている。

以上より、本剤の臨床的位置づけは、再発・難治性の悪性リンパ腫に対し、主に他の抗腫瘍薬との併用で用いられるものと考えられる。

適応の対象は、他の薬剤が耐性となったホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫の再発・難治症例が該当する。その中でも、特に強力な救済化学療法、自家造血幹細胞移植の適応のない高齢者、合併症をもつ症例に対して、ゲムシタビンが、選択肢のひとつとして用いられると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

再発・難治性リンパ腫の有効性については国内外においてデータの蓄積がある。安全性についても、既に他癌腫で承認されている用法・用量の範囲内であることから、さらなる試験結果を待つまでもなく、実地診療での使用を否定するものではないと考える。

従って、新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 金倉 譲 監修 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫 p144-145.
- 2) 直江 知樹 編 現場で役立つ 血液腫瘍治療プロトコール集 p146.
- 3) Todd T, et al. Ann Hematol. 2009 Nov;88(11):1107-12.
- 4) Baetz T, et al. Ann Oncol. 2003 Dec;14(12):1762-7.
- 5) Czyz A, et al. ASH 2010 Abstract #2822.
- 6) Gopal AK, et al. Leuk Lymphoma. 2010 Aug;51(8):1523-9.
- 7) Crump M, et al. Cancer. 2004 Oct 15;101(8):1835-42.
- 8) Ng M, et al. Br J Cancer. 2005 Apr 25;92(8):1352-7.
- 9) Morschhauser F, et al. Ann Oncol. 2007 Feb;18(2):370-5.
- 10) Emmanouilides C, et al. Clin Lymphoma. 2004 Jun;5(1):45-9.
- 11) Ng M, et al. Br J Cancer. 2005 Apr 25;92(8):1352-7.
- 12) 三浦 康生他 日本血液腫瘍学会 2008 PS-3-279.
- 13) Hiroshi Onoda 他日本血液腫瘍学会 2010 PS-2-216.