

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

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)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リンパ網内系学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 11 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ゲムシタビン塩酸塩
	販売名	ジェムザール
	会社名	日本イーライリリー社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会、日本血液学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であるので
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・用量について記載する。)	ゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。
	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)
「医療上の必要性に	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>係る基準]への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 悪性リンパ腫は大きくホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けられるが、相方の病型とも一般的に化学療法の感受性が高く、初回の寛解導入にて70%以上の症例が完全寛解となり、長期生存症例も約50%程度に認められる。しかし、当該疾患が再発した場合(または初回寛解導入療法が不成功であった場合)は、非常に難治性となることが多い。救済化学療法にて再寛解導入を行うことが一般的である。しかし、救済化学療法の奏効率も約70%を示すが、長期に寛解を維持することは困難であり、再発・難治症例は致死的な経過をたどることになることが多い。より有効な救済化学療法の開発が急務である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ア 既存の療法が国内にない 悪性リンパ腫は化学療法の有効性が高いが、初回治療からの再発および治療抵抗性症例の治療効果は十分ではない。悪性リンパ腫の病系にもよるが、初回寛解導入療法はアンスラサイクリン(アドリアシン)を中心とした治療法が選択される(ホジキンリンパ腫: ABVD療法、非ホジキンリンパ腫: CHOP療法)。再発治療(以下、救済化学療法)においては、初回寛解導入と交叉耐性が少ない治療薬が選択される。その重要な治療薬の種類として代謝拮抗剤がある。本邦において代謝拮抗剤として悪性リンパ腫に適応が承認されている薬剤は以下のものがある。 葉酸拮抗剤: メソトレキサート プリン拮抗剤: フルダラビン、クラドリビン、デオキシコルホマイシン ピリミジン拮抗剤: シタラビン大量 今回申請するゲムシタビンはピリミジン拮抗剤の1種である。ゲムシタビンは同じピリミジン拮抗剤のシタラビンと比べ強く細胞のアポトーシスを誘導することやdNTPプールの枯渇を導くなどの作用機序の違いがあり、より高い効果が期待される。 また、本邦ではシタラビンは悪性リンパ腫に対して大量療法の適応のみとなっ</p>
--	---

	<p>ている。この治療法は有効であるが、極めて有害事象が多いため、高齢者への使用は非常に困難を伴う。</p> <p>このことから現在、悪性リンパ腫に対して通常量で使用可能なピリミジン拮抗剤の本邦での承認薬はない状態であり、海外で広く悪性リンパ腫の救済化学療法として用いられている、ピリミジン拮抗剤のゲムシタビンは国内での代替えできる既存療法が存在しないと考えられる。</p> <p>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を踏まえても国内における有用性が期待できる。</p> <p>ゲムシタビンは欧米等 6 カ国での悪性リンパ腫に対して承認は受けていない。しかし、後述のように各種ガイドライ・教科書に記載があり、悪性リンパ腫の救済化学療法として標準的に用いられている。ゲムシタビンは他抗悪性腫瘍剤と併用されるが、有害事象は注意深い専門家の観察・治療により対処が可能である。</p>
備考	

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>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="403 1265 1398 1317">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1317 507 1512" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1317 762 1361">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1317 1398 1361"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1361 762 1406">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1361 1398 1406"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1406 762 1451">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1406 1398 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1451 762 1512">備考</td> <td data-bbox="762 1451 1398 1512"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1512 507 1706" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1512 762 1556">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1512 1398 1556"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1556 762 1601">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1556 1398 1601"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1601 762 1646">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1601 1398 1646"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1646 762 1706">備考</td> <td data-bbox="762 1646 1398 1706"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1706 507 1901" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1706 762 1751">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1706 1398 1751"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1751 762 1796">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1751 1398 1796"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1796 762 1841">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1796 1398 1841"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1841 762 1901">備考</td> <td data-bbox="762 1841 1398 1901"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1901 507 2000" rowspan="2">仏国</td> <td data-bbox="507 1901 762 1946">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1901 1398 1946"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1946 762 2000">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1946 1398 2000"></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)			米国	販売名 (企業名)		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	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																			
米国	販売名 (企業名)																																		
	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		
	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のみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input 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	NCCN ガイドライン ver 2. 2011		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ホジキンリンパ腫 <i>Principles of second line chemotherapy</i> <i>The selection of second line chemotherapy regimens depends on the pattern of relapse and the agents previously used.</i> ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) C-MOPP(cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, predonisone) ChIVPP(chlorambucil, vinblastine, procarbazine, predonisone) DHAP(dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine) ESHAP (etoposide, methylpredonisolone, high-dose cytarabine, cisplatin) <u>GVD(gemcitabine,</u> vinorelbine, liposomal doxorubicin)(1) <u>IGEV</u> (ifosfamide, <u>gemcitabine,</u> vinoreline)(2) Mini-BEAM(carmustine, cytarabine, etoposide, melpharan) MINE(etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone) VIM-D(etoposide, ifosfamide, mitoxantrone,		

			<p>dexamethasone) GCD(<u>gemcitabine</u>, carboplatin, dexamethasone)(3) 非ホジキンリンパ腫 <i>Suggested treatment regimens(in alphabetical order)</i> <i>Second line therapy (for patients with intention to proceed to high dose therapy with autologous stem cell rescue)</i> DHAP(dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine) ± rituximab ESHAP (etoposide, methylpredonisolone, high-dose cytarabine, cisplatin) ± rituximab GDP(<u>gemcitabine</u>, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab(4) GemOx(<u>gemcitabine</u>, oxaliplatin) ± rituximab(5) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab MINE(etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)± rituximab <i>Second line therapy (non candidate for high dose therapy)</i> CEPP(cyclophosphamide, etoposide, predonisone, procarbazine) ± rituximab DA-EPOCH ± rituximab CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, predonisone) ± rituximab GDP ± rituximab(4) GemOx ± rituximab(5) Lenalidomide ± rituximab Rituximab</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>各レジメンは他剤と併用 Gemcitabine の用量 GDP: 1000mg/m² day 1 and 8 every 21 days IGEV: 800mg /m² day 1 and 4 every 21days GCD: 1000mg/m² day 1 and 8 every 21 days GDP+ rituximab: 1000mg/m² day 1 and 8 every 21 days</p>

			<p><u>GemOx</u> ± rituximab: 1000mg/m² every 15 days</p>
	<p>ガイドラインの 根拠論文</p>	<p>1. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. <i>Ann Oncol.</i> 2007 Jun;18(6):1071-9.</p> <p>2. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. <i>Haematologica.</i> 2007 Jan;92(1):35-41.</p> <p>3. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2010 Aug;51(8):1523-9.</p> <p>4. Crump M, Baetz T, Couban S, Belch A, Marcellus D, Howson-Jan K, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). <i>Cancer.</i> 2004 Oct 15;101(8):1835-42.</p> <p>5. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. <i>Eur J Haematol.</i> 2008 Feb;80(2):127-32.</p>	

	備考	
英国	ガイドライン名	British committee standards for haematology
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma)</p> <p><i>Salvage chemotherapy for relapsed or refractory disease</i></p> <p>Re-induction or treatment of refractory disease is usually with combination chemotherapy. There are also a number of experimental agents that have shown promise and patients should be considered for inclusion in suitable clinical trials where available. There are no data on which to base the choice of re-induction and the conventional approach is to use a platinum-based schedule, particularly when intending to consolidate with a transplant.</p> <p>There are emerging data of interest for other agents. Gemcitabine as a single agent in cutaneous and non-cutaneous T-cell lymphoma seems highly active in phase II studies. Studies of gemcitabine in combination with steroids and cisplatin (GEM-P) have yielded encouraging results in refractory patients (6).</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	他剤と併用 Gemcitabine の用量 GEM-P: 800mg /m2 every 14 days
ガイドラインの根拠論文	6. Emmanouilides C, Colovos C, Pinter-Brown L, Hernandez L, Schiller G, Territo M, et al. Pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. Clin Lymphoma. 2004 Jun;5(1):45-9.	

		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) PubMedにて **gemcitabine** を key word として検索した。1988年から2011年までに7899論文が検索された。また **gemcitabine** と **lymphoma** の2単語で検索したところ1991年から2011年までに234論文が検索された。その中で Gemcitabine 単独の治療成績または本邦で現在悪性リンパ腫に使用可能な化学療剤との併用療法について記載する。参考として本邦での未承認薬との併用療法および今回の申請の効能・効果にはない初回寛解導入療法への組入れも記載する。また、無作為化試験の報告はこれまでなされていないため、今回記載する論文はすべて single arm phase II である。また、各試験への登録は最低10症例の組み入れがあるものを選択した。また、American society of Hematology (ASH)、American Society of Clinical Oncology (ASCO)の年次総会で発表された抄録は注目すべき抄録は報告状況として記載する（参考文献一覧には未記載）。

教科書においては、がん診療一般に広く用いられている”Cancer, principles and practice of oncology, 9th edition, edited by DeVita VT et al.”、血液学で広く用いられている”Hematology, basic principles and practice, 5th edition, edited by Hoffman R et al.”と血液学・腫瘍学に就いているほとん

どの医師・研究者が用いる非常に信頼性の高いものを選定した。

2) 悪性リンパ腫に対する **Gemcitabine** 単剤の評価

Venkatesh et al. Clin Lymph 2004 (7)

再発・治療抵抗性ホジキンリンパ腫 29 症例を対象、Gemcitabine 単剤にて治療（最初の 8 例は 1250mg/m² day 1, 8, 15, every 28days, その後は 1000mg/m² day 1, 8, every 28days に減量）。全奏効率 22%

Santro et al. J Clin Oncol 2000 (8)

再発・治療抵抗性ホジキンリンパ腫 23 症例を対象、Gemcitabine 単剤にて治療（1250mg/m² day 1, 8, 15, every 28days）。全奏効率 39%。

Zinzani et al. Haematol 2000 (9)

再発ホジキンリンパ腫 14 症例を対象、Gemcitabine 単剤にて治療（1200mg/m² day 1, 8, 15, every 28days）。全奏効率 43%。

Zinzani et al. J Clin Oncol 2000 (10)

再発・難治性 cutaneous T cell lymphoma 44 症例を対象、Gemcitabine 単剤にて治療（1200mg/m² day 1, 8, 15, every 28days）。全奏効率 71%

上記に示すように単剤での再発のリンパ腫に対する報告はホジキン CTCL に対して行われている。少数例ではあるが、単剤での有効性は確認されている状況である。これにより再発悪性リンパ腫に対して gemcitabine を含む多剤併用療法の開発へ展開することになった。

3) ホジキンリンパ腫に対する **Gemcitabine** の併用療法

Cisplatin との併用

Todd et al. Ann Hematol 2009 (11)

再発ホジキンリンパ腫 17 症例を対象、Gemcitabine(1000mg/m², day1,8, 15)+Cisplatin (75mg/m² day 1)+ Dexamethasone (20mg day 1-4) every 28days。全奏効率 94%。

Baetz et al. Ann Oncol 2003 (12)

再発ホジキンリンパ腫 23 症例を対象、Gemcitabine(1000mg/m², day1,8)+Cisplatin (75mg/m² day 1)+ Dexamethasone (40mg day 1-4) every 21days。完全寛解率 69.5% (others SD)。

Czyz et al. ASH 2010

大量化学療法からの再発ホジキンリンパ腫 14 症例を対象、Gemcitabine(1000mg/m², day1,8,15)+Cisplatin (100mg/m² day 1)+ Methylpredonisone (1000mg/m² day 1-4) every 28days。一部 Vinorelbine を使用した症例を含むが、全奏効率 64%。

上記のように本邦においても再発悪性リンパ腫に使用可能な cisplatin と併用することにより再発ホジキンリンパ腫に高い有効率が認められている。

以下は参考として再発難治ホジキンリンパ腫において本邦での未承認薬との併用試験及び初回寛解導入療法での使用の報告を記載する。

再発・難治症例

Vinorelbine との併用 :

Arai et al. Biol Blood Marrow Transplant 2010 (13)

High dose chemotherapy の conditioning regimen として使用

Gemcitabine+ Vinorelbine+ BCNU +VP16 +CPA

Bartlett et al. Ann Oncol 2007(1)

Gemcitabine + Vinorelbine+ Liposomal doxorubicin: 全奏効率 75%

Santro et al. Haematol 2007(2)

Gemcitabine + Ifosphamide +Vinorelbine +Predonisone: 全奏効 83%

Cole et al. J Clin Oncol (14)

Gemcitabine + Vinorelbine: 全奏効率 76%

Moskowitz et al. ASH2008

Gemcitabine + Liposomal doxorubicin +Vinorelbine: 完全奏効 52%

初回寛解導入、初発ホジキンリンパ腫 :

Straus et al. Blood. 2011 (15)

Gemcitabine+ Doxorubicin + Vinblastine: 全奏効率 95%

Kostakougulu et al. ASH 2008

Gemcitabine+ Doxorubicin + Vinblastine: 全奏効率 96%

Boll et al ASH 2010

Predonisone+Vinblastine+Doxorubicine + gemcitabine: 全奏効率 81%

4) 非ホジキンリンパ腫に対する **Gemcitabine** の併用療法

Rituximab+ Mitoxantrone との併用

Garbo et al. Invest New Drugs 2009 (16)

再発難治性マントル細胞リンパ腫 16 例を対象、Gemcitabine (900mg/m² day 1, 8) +Mitoxantrone (10mg/m² day 1) +(Rituximab 375mg/m² day1) every 21days。全奏効率 47%、奏効期間中央値 7.9 か月。

Platinum agents との併用

Aviles et al. Oncology 2004 (17)

治療抵抗性 aggressive lymphoma 30 症例を対象、Gemcitabine (1500mg/m² day 1, 8, 22, 29, 42, 49) + Cisplatin (50mg/m² day 1, 8, 22, 29, 42, 49)。全奏効率 53%(完全寛解率 53%)。3 年全生存率 53%。

Crump et al. Cancer 2004 (4)

再発非ホジキンリンパ腫 53 例を対象、Gemcitabine (1000mg/m² day 1, 8, 15) + Cisplatin (75mg/m² day1) + Dexamethasone (40mg day1-4)。全奏効率 49%

Ng et al Br J Cancer 2005(18)

再発悪性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫 17 例、B 細胞性リンパ腫 16 例、T 細胞性リンパ腫 6 例) を対象、Gemcitabine (1000mg/m² day 1, 8) + Cisplatin (100mg/m² day15) + Methylpredonisone (1000mg day1-5)。全奏効 79%。

Gopal et al ASH 2008

再発難治性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫 14 例、B cell lymphoma 37 例) を対象、CD20 陽性症例は Rituximab を併用。Gemcitabine (1000mg/m² day 1, 8) + Carboplatin (AUC5 day1) + Dexamethasone (40mg day1-4)。全奏効率 67%

Morschhauser et al Ann Oncol 2007 (19)

再発・難治性マントル細胞リンパ腫に対する無作為第 2 相割り付け試験。Gemcitabine (1000mg/m² day 1, 8) + Cisplatin (100mg/m² day1) + Dexamethasone (40mg day1-4) 対 Gemcitabine (1000mg/m² day 1, 8) + Dexamethasone (40mg day1-4) の randomize。12 例対 18 例。全奏効率 36.4% 対 44.4%。

Waters et al. ASCO 2004

再発難治性悪性リンパ腫(42 例) (ホジキンリンパ腫 16 例、非ホジキンリンパ腫 26 例) を対象、Gemcitabine (1000mg/m² day 1, 8, 15, 28) + Cisplatin (100mg/m² day15) + Methylpredonisone (1000mg day1-5)。全奏効 76%。

Emmanouilides et al. Clin Lymphoma 2004 (6)

治療抵抗性非ホジキンリンパ腫 22 例を対象とし、Gemcitabine (800mg/m² every 14days) + Cisplatin (35mg/m² day1) + Dexamethasone (20mg day1-4)。全奏効率 48%。

上記のように platinum 製剤を中心として各種化学療法剤との併用により難治性であるマントル細胞リンパ腫をはじめ他の非ホジキンリンパ腫に高い有効性が報告されている。

以下は参考として再発難治非ホジキンリンパ腫において本邦での未承認薬との併用試験の報告を記載する。

Oxaliplatin との併用

Corazzelli et al. Cancer Chemother Pharmacol 2009 (20)

Gemcitabine +Oxaliplatin +Rituximab: 全奏効率 57% (-R), 78% (+R)

Cabanillas et al. ASCO 2008

Gemcitabine +Oxaliplatin +Rituximab: 全奏効率 81%

Lopez et al. Eur J Haematol 2008(5)

Gemcitabine +Oxaliplatin +Rituximab: 全奏効率 43%

El Gnaoui et al. Ann Oncol 2007 (21)

Gemcitabine +Oxaliplatin +Rituximab: 全奏効率 83%

Corazzelli et al. Ann Oncol 2006(22)

Gemcitabine +Oxaliplatin + Ifosophamide +Rituximab: 全奏効率 77%

Park et al. Invest New Drugs 2010 (23)

Gemcitabine +Oxaliplatin + Ifosophamide+Dexamethasone: 全奏効率 52%

Vinorelbine との併用

Papageorgiou et al. Euro J Haematol 2005 (24)

Gemcitabine +Vinorelbine: 全奏効率 50%

Pasricha et al. Cancer 2008 (25)

Gemcitabine +Vinorelbine +Dexamethasone: 全奏効率 39-77%

<海外における臨床試験等>(登録中)

- 1) Study With Rituximab-**Gemcitabine**/Oxaliplatin in Relapsed Indolent Lymphoma (R-GO).
German low grade lymphoma study group
- 2) Rituximab, **Gemcitabine**, and Vinorelbine in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment.
University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center
- 3) Comparison of Pixantrone + Rituximab With **Gemcitabine** + Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed After Therapy and Are Not Eligible for Stem Cell Transplant (PIX-R)

Cell Therapeutics

- 4) Bortezomib and **Gemcitabine** in Treating Patients With Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.
City of Hope Medical Center
- 5) **Gemcitabine** Hydrochloride, Rituximab, Oxaliplatin, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma.
NCI
- 6) **Gemcitabine** and Pemetrexed Disodium in Treating Patients With Advanced Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome.
Northwestern University
- 7) Comparison of Two Salvage Chemotherapy Regimens Before Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Maintenance Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (containing **R-GDP** regimen) .
NCIC clinical trial group
- 8) Observation or Lenalidomide in Treating Patients Who Are in Complete or Partial Response After Receiving **Gemcitabine** Hydrochloride or Doxorubicin Hydrochloride Liposome for Stage IIB, Stage III, or Stage IV Cutaneous T-Cell Lymphoma or Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome
NCI
- 9) Study Evaluating Chemotherapy in Combination With Inotuzumab Ozogamicin In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (containing **R-GDP** regimen)
Pfizer
- 1 0) A Study to Determine the Efficacy of Lenalidomide Versus Investigator Choice in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) (Sprint) (containing **Gemcitabine** alone arm) Celgene Corporation
- 1 1) A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy (containing Rituximab + Gemcitabine arm)
Pfizer
- 1 2) Vorinostat With **Gemcitabine**, Busulfan, and Melphalan With Stem Cell Transplant (SCT) in Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies
M.D. Anderson Cancer Center

- 1 3) Study of Lenalidomide to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma (containing **Gemcitabine** alone arm)
Celgene Corporation
- 1 4) Study of RAD001 in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma That Has Progressed After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant and/or After **Gemcitabine**- or Vinorelbine- or Vinblastine-based Treatment.
Novartis
- 1 5) High-Dose **Gemcitabine**, Busulfan and Melphalan for Patients With Refractory Hodgkin's Disease M.D. Anderson Cancer Center
- 1 6) Study to Evaluate an Oxaliplatin-based Chemotherapy in Patients With Resistant or Relapsing Non-Hodgkin Lymphoma. (LNH-RGDOX)(Oxaliplatin + **Gemcitabine** +rituximab)
Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
- 1 7) Three Different Therapy Regimens in Treating Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma (one arm containing **Gemcitabine**)
GOELAMS
- 1 8) Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma With Aggressive Induction Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant Using Denileukin Diftitox (Ontak) (one arm containing **Gemcitabine**)
University of California, San Francisco
- 1 9) **IGEV** Followed by Autologous Transplantation for Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma
Fudan University

<日本における臨床試験等>

- 1) 登録中および登録終了: なし

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

- 1) American Society of Hematology, Education program book (2009)
Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma
pp501
Table 2. Salvage chemotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma の治療レジメンの記載で **GDP(Gemcitabine +Cisplatin +Dexamethasone)**、**GVD(Gemcitabine +Vinorelbine +Dexamethasone)**が

Dexa-BEAM,ICE などの救済化学療法と同列にて記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Cancer, principles and practice of oncology, 9th edition, edited by DeVita VT et al.
pp1842-1843
Treatment of Patients with Early or Late Relapse of Hodgkin Lymphoma

The question whether DHAP is the best induction regimen in relapsed Hodgkin lymphoma has not been answered in a randomized fashion. Other regimens used that show good antitumor activity in phase 2 trials include ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) and IGEV (ifosfamide, gemcitabine, prednisolone, vinorelbine).

Table 126.13. Salvage protocols used for reinduction in relapsed Hodgkin lymphoma

Drug Dose Route Schedule Cycle Length				
DHAP				14–21 days
Cisplatin	100 mg/m ²	IV	1	
Cytarabine (Ara-C)	2,000 mg/m ²	IV	12 q on day 2	
Prednisone	40 mg	IV	1–4	
IGEV				21 days
Ifosphamide	2,000 mg/m ²	IV	1–4	
<u><i>Gemcitabine</i></u>	<u><i>800 mg/m²</i></u>	<u><i>IV</i></u>	<u><i>1 and 4</i></u>	
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	1	

Prednisone	100 mg	IV	1-4	
ICE				14 days
Ifosphamide	5,000 mg/m ²	IV	2	
Carboplatin	AUC5	IV	2	
Etoposide	100 mg/m ²	IV	1-3	

- 2) Hematology, basic principles and practice, 5th edition、edited by Hoffman R et al
 Chapter 77, Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy
 pp1264

Newer drugs active in Hodgkin lymphoma

Gemcitabine is a derivative of deoxycytidine and thus a pyrimidine antimetabolite with unique metabolic and mechanistic properties among the nucleoside analogs. Although structurally similar to cytarabine, **gemcitabine** differs pharmacokinetically and pharmacologically. It acts as a competitive substrate for incorporation into the DNA, where it leads to chain termination. Based on impressive results in solid tumors such as non-small cell lung cancer and pancreatic cancer, **gemcitabine** was given in a multicenter clinical phase II study to patients with multiple relapsed or refractory HL who had received at least two prior chemotherapeutic regimens. **Gemcitabine** was administered in a weekly schedule of 1250mg/m² on days 1, 8 and 15 of 28-days cycle. An interim analysis of this trial showed an overall response of 39%; of 23 patients, 2 had complete remissions, and 7 had partial remissions. Another 10 patients had stable disease. Myelosuppression was the main toxic side effects. In ongoing trials, classical chemotherapeutic drugs as well as novel compounds including antibodies are tested in various combinations with **gemcitabine**.

Chapter 85, Cutaneous T-cell lymphoma

pp1372

In a phase II trial of 44 patients with relapsed MF or peripheral T-cell lymphoma (unspecified), **gemcitabine** was administered at 1200mg/m² over 30 minutes on 3 weekly administrations every 28 days. There were 5 (11.5%) complete remissions and 26(59%) partial responses (overall response rate 70.5%). The median duration of response ranged from 15 months for complete responders to 10 months for those patients with partial response. There appeared to be no difference in response type between patients with MF or peripheral T-cell lymphoma. The second trial at MD Anderson Cancer Center with **gemcitabine** administered similarly but at a dose of 1000mg/m², investigators found a 68% overall response rate (17/25), with two patients developed a complete remission. Toxicity included myelosuppression in the major of patients and development of a hemolytic uremic syndrome in two elderly patients. Most recently **gemcitabine** was studied as a first-line systemic treatment in 27 patients with stage T3 or T4 MF/SS. The overall response rate was 70% (19/27), with six complete remissions. The median time to progression was 10 months. Toxicity was generally mild.

<日本における教科書等>

1) 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 **NCCN** ガイドライン
 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況での記載を参照
- 2) 英国 **British committee standards for haematology**
 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況での記載を参照
- 3) **ESMO (European Society of Medical Oncology) Clinical Practice Guideline**

Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up relapsed and refractory DLBCL

Salvage regimens such as dexamethasone/high-dose ara-C/cisplatin (DHAP) or ifosfamide/ **gemcitabine** /vinorelbine/dexamethasone (**IGEV**) (2) are given to reduce the tumour burden and mobilize stem cells before high-dose chemotherapy and ASCT.

Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up relapsed and refractory DLBCL

Patients not suitable for high-dose therapy may be treated with the same or other salvage regimens such as **R-GEMOX (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin)**, which may be combined with involved-field radiotherapy(5).

用法容量

他剤と併用

Gemcitabineの用量IGEV: 800mg /m² day 1 and 4 every 21daysR-GEMOX: 1000mg/m² every 15 days

参考文献

(2) Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41.

(5) Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, 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.

<日本におけるガイドライン等>

1) 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) なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 再発難治性のホジキンリンパ腫に対する救援化学療法
- 2) 再発難治性非ホジキンリンパ腫に対する救援化学療法

<要望用法・用量について>

1) ゲムシタビンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。欧米での単剤の臨床試験では1000-1250mg/m²で使用されており、再発・難治性悪性リンパ腫に20-70%の奏効率が報告されている。1000mg/m²の3週投与、1週休薬の方法は再発・難治性悪性リンパ腫において効果が十分期待できる投与方法である。また、当用法・用量は本邦において非小細胞肺癌、膵臓癌などで承認されている用法・用量であり、実臨床での使用経験は多く、日本人における安全性が確立していると考えられる。当用法・用量は妥当性が高く、当学会として推奨出来る投与方法である。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 前述の海外での臨床試験からゲムシタビンの再発・難治性悪性リンパ腫に対する有用性は高いと考える。臨床腫瘍学、血液学の著名な教科書にも再発悪性リンパ腫の治療法として詳細に記載がある。臨床的に有望であることが証明されていると考える。
- 2) 悪性リンパ腫の救援化学療法は多くの治療法が確立されているが、初回寛解導入と作用機序が異なる薬剤がその治療法に組み込まれる。ゲムシタビンはピリミジン代謝拮抗剤として他に同様の作用機序をもつ薬剤が存在しない（シタラビンはピリミジン拮抗剤であるが、作用機序は異なる）。難治性悪性リンパ腫の治療戦略上、大変重要な位置を占めると考えられる。
- 3) 欧米では多数の無作為割り付け臨床試験にてゲムシタビンが併用にてコントロール治療群、試験治療群に採用されている。このことからゲムシタビンは今後の再発悪性リンパ腫の治療戦略上必須の薬剤であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦では膵臓癌を対象とした臨床第1相試験が実施されている。その後、胆嚢癌における単剤の臨床第2試験、尿路上皮癌に対する単剤の臨床第2相試験が施行され、それぞれに治療薬として承認されている。また、乳癌に関してはパクリタキセルとの併用療法の臨床第2相試験にて有効性と安全性が示され、手術不能・再発乳癌に対する適応承認がされた。卵巣癌に対しては公知申請にて承認されている（国内臨床試験は実施されていない）。

これら国内状況と、欧米 6 カ国でのリンパ腫における承認が得られていない状況を考慮し以下の臨床試験が行われることが望ましいと考える。

対象：再発・難治性ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫

試験デザイン：単剤の臨床第 2 試験

Primary endpoint: 奏効率

Secondary endpoints: 安全性、無増悪生存期間、全生存期間

レジメン：ゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18(6):1071-9.
2. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):35-41.
3. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma.* 2010 Aug;51(8):1523-9.
4. Crump M, Baetz T, Couban S, Belch A, Marcellus D, Howson-Jan K, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer.* 2004 Oct 15;101(8):1835-42.
5. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, 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.

6. Emmanouilides C, Colovos C, Pinter-Brown L, Hernandez L, Schiller G, Territo M, et al. Pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Jun;5(1):45-9.
7. Venkatesh H, Di Bella N, Flynn TP, Vellek MJ, Boehm KA, Asmar L. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Sep;5(2):110-5.
8. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2615-9.
9. Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V, Albertini P, Gherlinzoni F, Tani M, et al. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica*. 2000 Sep;85(9):926-9.
10. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2603-6.
11. Todd T, Raj S, Camilleri D, Stafford G, Bulusu R, Follows G, et al. Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting--a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma? *Ann Hematol*. 2009 Nov;88(11):1107-12.
12. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003 Dec;14(12):1762-7.
13. Arai S, Letsinger R, Wong RM, Johnston LJ, Laport GG, Lowsky R, et al. Phase I/II trial of GN-BVC, a gemcitabine and vinorelbine-containing conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplantation in recurrent and refractory hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Aug;16(8):1145-54.
14. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1456-61.
15. Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, Bartlett NL, Kostakoglu L, Hsi ED, et al. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood*. 2011 May 19;117(20):5314-20.
16. Garbo LE, Flynn PJ, MacRae MA, Rauch MA, Wang Y, Kolibaba KS. Results of a

Phase II trial of gemcitabine, mitoxantrone, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Invest New Drugs*. 2009 Oct;27(5):476-81.

17. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Fernandez R. Gemcitabine and cisplatin in refractory malignant lymphoma. *Oncology*. 2004;66(3):197-200.

18. Ng M, Waters J, Cunningham D, Chau I, Horwich A, Hill M, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1352-7.

19. Morschhauser F, Depil S, Jourdan E, Wetterwald M, Bouabdallah R, Marit G, et al. Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):370-5.

20. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ballerini PF, Iannitto E, Russo F, 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 Oct;64(5):907-16.

21. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, 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 Aug;18(8):1363-8.

22. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Della Cioppa P, Pinto A. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol*. 2006 May;17 Suppl 4:iv18-24.

23. Park BB, Kim WS, Eom HS, Kim JS, Lee YY, Oh SJ, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs*. 2011 Feb;29(1):154-60.

24. Papageorgiou ES, Tsirigotis P, Dimopoulos M, Pavlidis N, Fountzilias G, Papageorgiou S, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol*. 2005 Aug;75(2):124-9.

25. Pasricha SR, Grigg A, Catalano J, Leahy M, Underhill C, Arthur C, et al. A multicenter phase 2 study of risk-adjusted salvage chemotherapy incorporating vinorelbine and gemcitabine for relapsed and refractory lymphoma. *Cancer*. 2008 Dec 1;113(11):3192-8.