

(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	サノフィ・アベンティス株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-134
	成分名 (一般名)	ドセタキセル水和物
	販売名	タキソテール点滴静注用 80mg・同 20mg ワンタキソテール点滴静注 20mg/1mL・同 80mg/4mL
	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。)	非小円形細胞肉腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはドセタキセルとして1回100mg/m ² を60分かけて点滴静注し、2週目に投与し、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。
	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 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)	
「医療上の必要性に係る基準」への	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>該当性</p> <p>(該当するものにチェックし、分類した根拠についてきさいする。)</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</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) 非小円形細胞肉腫（悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）は稀な腫瘍であるが、5年生存率は5～10%と報告されており、予後は非常に不良であり、今後克服すべき重要な癌腫のひとつである。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 軟部肉腫に対する国内既承認の薬剤としてドキソルビシン、イホスファミド等がある。したがって「ア」には該当しない。 要望のゲムシタビンとドセタキセルの併用レジメンに関して、既存療法との比較試験結果は存在しない。したがって「イ」には該当しない。 要望されているゲムシタビン 900mg/m² Day 1,8 とドセタキセル 100mg/m² Day 8 の3週間間隔投与については、欧米において NCCN Category 2A に分類されるにとどまっており、十分なエビデンスを有した標準的な治療レジメンであるとは考えにくい。また以下の(6) 要望の妥当性の項にも記載しているが、日本人において本併用レジメンを投与することには安全性の懸念があると考えられる。従って、国内における有用性が期待できるとは考えられず、「ウ」には該当しない。</p>
<p>備考</p>	

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>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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 rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></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		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
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																																																								
豪州	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 (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。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011.</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td>SARC-E 1 of 3: <u>“Systemic therapy agents and regimens with activity in soft tissue sarcoma: Extremity, retroperitoneal, intra-abdominal: Combination regimens: Gemcitabine and docetaxel”</u> MS-12:</td> </tr> </tbody> </table>	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 Practice Guidelines in Oncology v2.2011.	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	SARC-E 1 of 3: <u>“Systemic therapy agents and regimens with activity in soft tissue sarcoma: Extremity, retroperitoneal, intra-abdominal: Combination regimens: Gemcitabine and docetaxel”</u> MS-12:																																																	
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 Practice Guidelines in Oncology v2.2011.																																																							
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	SARC-E 1 of 3: <u>“Systemic therapy agents and regimens with activity in soft tissue sarcoma: Extremity, retroperitoneal, intra-abdominal: Combination regimens: Gemcitabine and docetaxel”</u> MS-12:																																																							

		<p>“<u>Gemcitabine and docetaxel was found to be highly active in patients with predominantly uterine leiomyosarcomas, who had failed ifosfamide plus doxorubicin or cannot tolerate this regimen for medical reasons. In a randomized phase II study, PFS (6.2 months vs. 3.0 months respectively) and OS (17.9 months vs. 11.5 months respectively) were superior to gemcitabine and docetaxel compared to gemcitabine alone in patients with metastatic STS. In a separate report that was published following this study, this combination was found to be active in a variety of histological subtypes of sarcoma.¹⁰⁸ In a retrospective study conducted by the French Sarcoma group in 133 patients with unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma, gemcitabine and docetaxel combination was tolerable and demonstrated better response and survival for leiomyosarcoma. Another phase II trial (MSKCC-99027) is evaluating the activity of gemcitabine, docetaxel and filgrastim in patients with recurrent or persistent unresectable leiomyosarcoma or other STS that cannot be removed by surgery.</u>”</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>用法・用量に関する記載無し</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Hensley ML, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol. 2002; 20(12): 2824–31</p> <p>Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2755–2763</p> <p>Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1706–1712</p> <p>Bay JO, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. Int J Cancer. 2006; 119(3): 706–11</p>
	<p>備考</p>	
英国	<p>ガイドライン名</p>	<p>Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas.</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Page 9, 8.1.3.: <u>“The evidence for gemcitabine and docetaxel is greatest for uterine leiomyosarcomas, however, subsequent studies have demonstrated activity in soft tissue leiomyosarcoma and other tumour types.”</u></p> <p>Page 9, key recommendation: <u>“(vi) Additional second-line agents include dacarbazine, trabectedin and the combination of gemcitabine +</u></p>

		<u>docetaxel. Reported response rates are in the range of 5–25%. Some appear more active in certain histological subtypes, particularly leiomyosarcomas and liposarcomas.”</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用法・用量に関する記載無し
	ガイドラインの根拠論文	Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2755–2763 Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment acwith gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1706–1712
	備考	
独国	ガイドライン名	Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	v201: <u>One trial showed that gemcitabine + docetaxel is more effective than gemcitabine alone as second-line chemotherapy, but data are conflicting and toxicity is different [II, C]. Gemcitabine was also shown to have antitumour activity in leiomyosarcoma as a single agent.</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用法・用量に関する記載無し
	ガイドラインの根拠論文	Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2755–2763
	備考	
仏国	ガイドライン名	独国に同じ
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライン	米国に同じ

		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	不明
		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) 日本臨床腫瘍学会が「非小円形細胞肉腫」の要望書で根拠としている資料、日本整形外科学会が「軟部肉腫」の要望書で根拠としている資料、日本産科婦人科学会が「子宮平滑筋肉腫」の根拠としている資料を統合した。また、会社が有するデータベースを確認し、日本人に対する症例報告を追加した。

なお、日本臨床腫瘍学会からの要望書に当初記載がなかった文献には、下線を付した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009;112:563-567.

完全切除された I~IV 期の子宮平滑筋肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセルの術後補助化学療法

第 II 相非対照試験

対象：組織学的に確認された子宮平滑筋肉腫、I-IV 期、登録 8 週間以内に完全切除

主要評価項目：2 年無増悪生存率(PFS)

方法：

ゲムシタビン 900mg/m²、90分、1日目、8日目

ドセタキセル 75mg/m² 8日目

3週ごと、4サイクル

Granulocyte-colony-stimulating factor (GCSF) 150 μg/m²は9日目~15

日目まで併用、又はpegfilgrastim 6mgを9日目に投与

結果：25例が登録、23例が解析可能。

主要評価項目：2年PFSは45% (10/23例)、平均追跡期間49ヶ月。

PFSの中央値は13ヶ月。

安全性：

全例予定の4コース完了。

グレード3の有害事象は、好中球減少(2/23) 8.7%、発熱性好中球減少(2/23)

8.7%、貧血(2/23) 8.7%、血小板減少 (1/23) 4.3%、下痢 (1/23) 4.3%、高血

糖(2/23) 8.7%、肺毒性 (2/23) 8.7%。グレード4以上の有害事象は認めな

かった。

- 2) Hensley ML, Blessing JA, DeGeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol.* 2008;109:323-328

転移性子宮平滑筋肉腫に対するセカンドライン化学療法としての固定量ゲムシタビン+ドセタキセル療法：Gynecologic Oncology Groupによる第II相非対照試験

対象：進行、切除不能の子宮平滑筋肉腫、測定可能病変あり、抗癌剤治療の既往あり、放射線治療歴は問わない

主要評価項目：奏効率 (CR+PR)

方法：

ゲムシタビン 900 mg/m²、90分、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m²、8日目。

GCSF 150 μg/m²は9日目~15日目まで併用、又はpegfilgrastim 6mgを9日目か10日目に投与。

3週間ごと、増悪または認容できない毒性が出現するまで継続。

放射線治療の既往がある場合は、ゲムシタビン 675 mg/m²、90分、1日目、8日目。ドセタキセル 75 mg/m²、8日目。

有効性はRECISTにより、また安全性はCTC 3.0により評価。

結果：51例が登録、48例が評価可能。

前治療はドキシソルピシンを含む療法が90%、イフォスファミドを含む療法が6%。

主要評価項目：奏効率 (CR+PR) 27% (13/48 ; CR6.3%、PR20.8%)、SD50% (24/48、5.4ヶ月)。平均5.5コース施行された。

安全性：骨髄抑制が主な毒性 (グレード3の血小板減少29%、グレード4の血小板減少10.4%。グレード3の好中球減少12.5%、グレード4の好中球減少8.3%、グレード3の貧血20.8%、グレード4の貧血4.2%、薬剤性肺毒性は認めなかった。

有効性：PFSは5.6ヶ月以上(0.7-27+ヶ月)、奏効期間は9ヶ月以上(3.9-24.5+

ヶ月)であった。

- 3) Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol.* 2008;109:329-334.

転移性子宮平滑筋肉腫に対する初回化学療法としての固定量ゲムシタビン+ドセタキセル療法：Gynecologic Oncology Groupによる第II相非対照試験

対象：進行、切除不能の子宮平滑筋肉腫、測定可能病変あり、抗癌剤治療の既往なし、放射線治療歴は問わない

主要評価項目；奏効率（CR+PR）

方法：

ゲムシタビン 900 mg/m²、90分、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m²、8日目。

GCSF 150 μg/m²は9日目~15日目まで併用、又はpegフィルグラスチム 6mgを9日目か10日目に投与。

3週間ごと、増悪または認容できない毒性が出現するまで継続。

放射線治療の既往がある場合は、ゲムシタビン 675 mg/m²、90分、1日目、8日目。ドセタキセル 75 mg/m²、8日目に減量。

有効性はRECISTにより、また安全性はNational Cancer Institution Common Toxicity Criteria version 3.0により評価。

結果：42例が登録、39例が評価可能。50%（19/38）が6コース以上施行可能。

主要評価項目：奏効率（CR+PR）35.8%（15/42；CR4.8%、PR31%、信頼区間23.5~49.6%）、SD26.2%（11/42）。

安全性：骨髄抑制が主な毒性（グレード3の好中球減少5%、グレード4の好中球減少12%、グレード3の貧血24%、グレード3の血小板減少9.5%、グレード4の血小板減少5%。グレード3のアレルギー反応1例、グレード3の疲労17%。グレード4の肺毒性1例。

有効性：PFSは4.4ヶ月、奏効した15例におけるPFSは6ヶ月。OSは16ヶ月以上。

- 4) Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2824-2831.

切除不能平滑筋肉腫患者に対するゲムシタビン+ドセタキセル療法：第II相非対照試験

対象：切除不能の子宮平滑筋肉腫（29例）、その他（5例）、測定可能病変あり、抗癌剤治療の既往ならびに放射線治療歴は問わない

主要評価項目：奏効率（CR+PR）

方法：

主要評価項目は奏効率（CR+PR）。

ゲムシタビン 900 mg/m²、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m²、8日目。

GCSF 150 μg/m²は9日目~15日目まで併用。

放射線治療の既往がある場合は、ゲムシタビン 675 mg/m²、90分、1日

目、8日目。ドセタキセル 75 mg/m²、8日目。

3週間ごと、増悪または認容できない毒性が出現するまで継続。

ゲムシタビンは1、2コース目30分または90分、その後90分で投与。体内薬物動態試験も施行した。

有効性はRECISTにより、また毒性はCTC 3.0により評価。

結果：34例が登録（平均55歳）。14例が放射線治療の既往あり。16例（47.1%）がドキシソルビシン治療後、18例（52.9%）は初回治療であった。

主要評価項目：奏効率（CR+PR）53%（18/34；CR8.8%、PR44.1%）、SD23.4%（8/34）。平均6コース施行された。ドキシソルビシン治療群の50%に効果を認めた。

安全性：血液毒性が主な有害事象で、グレード3の好中球減少15%、グレード4の好中球減少6%、グレード3の血小板減少26%、グレード4の血小板減少3%。発熱性好中球減少は6%と稀であった。

有効性：PFSは5.6ヶ月（4-10ヶ月）であった。

5) Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol.* 2007;25:2755-2763.
転移性軟部肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセル療法とゲムシタビン単剤療法の第II相比較試験

目的：ゲムシタビンにドセタキセルを加えることにより転移性軟部肉腫の臨床予後を改善するかをみるため、固定量のゲムシタビン単剤療法と減量したゲムシタビンとドセタキセルの併用療法を比較する。

主要評価項目：24週後の奏効率（CR+PR）

方法：

ゲムシタビン(G)単剤療法：1,200 mg/m²、120分（10 mg/m²/min）、1日目、8日目、21日ごと。

ゲムシタビン+ドセタキセル(GD)療法：900 mg/m²、90分（10 mg/m²/min）、1日目、8日目、21日ごと。ドセタキセル 100 mg/m²、60分、8日目、21日ごと。

9日目又は10日目から、G-CSF 5 μg/Kgを7日~10日間併用、又はpegfilgrastim 6mgを1回投与。

結果：122例登録され119例が解析可能。73例(60%)がGD療法に、49例(40%)がD単剤療法に割りつけられた。

安全性：投与量を減量したのは、G群では26%、GD群では46%であった。

Grade 3-4の毒性で最も頻度が高かったのは血小板減少で120例の安全性評価可能例中46例（38%）に認められた。発熱性好中球減少症が120例中7例（6%）に認められた。Grade 3の倦怠感、及び/又はGrade 3の筋肉痛又は筋力低下がGD群では25%、G群では10%で認められた。

GD群は毒性のために継続期間が短かった。

有効性：奏効率はGD群16%、D単剤群8%とGD群で良好であった。GD群のPFS、OSはそれぞれ6.2ヶ月（3.0ヶ月）、17.9ヶ月（11.5ヶ月）であった。

- 6) Bay JO, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. Int J Cancer. 2006; 119(3): 706-11.

仏国において実施された軟部肉腫進行例に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の retrospective な報告であるが、114例と症例数がこれまでの報告で最も多い。ゲムシタビン 900mg/m² を day1 および day8 に、ドセタキセル 100mg/m² を day8 に静脈内投与し、3週毎に投与を継続した。全症例における投与回数中央値は3回であった。全体の奏効率は18.4%、全生存期間中央値は12.1ヶ月であった。単変量解析では、組織型における平滑筋肉腫、Performance Status 0、化学療法に対する奏効性が予後と有意に関連していた。毒性に関しては、grade 3/4の好中球減少が19.6%、血小板減少が8.3%に認められたが、肺合併症は0%であり、総じて有害事象は軽度と考えられた。本報告は retrospective な解析結果ではあるが、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は軟部肉腫に対して今後の研究が期待される有望なレジメンと結論されている。

- 7) Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1706-1712.

米国において実施された軟部肉腫進行例に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の retrospective な報告である。軟部肉腫35例に対し、ゲムシタビン 675mg/m² を day1 および day8 に、ドセタキセル 100mg/m² を day8 に点滴投与し、3週毎に投与を継続した。また、全例が予防的に GCSF 投与を受けた。全症例における投与回数中央値は5回であった。全体の奏効率は43%と良好であり、CR5例、PR10例が観察された。無増悪生存期間中央値は6.7ヶ月、全生存期間中央値は13ヶ月であった。6ヶ月生存率は90%(95%CI, 80~100%)、1年生存率は66%(95%CI, 41~92%)であった。毒性は軽度であり、特に重篤な有害事象は認められていない。本報告は retrospective な解析結果ではあるが、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は軟部肉腫に対して有望なレジメンと結論されている。

<日本における臨床試験等>

- 1) 松岡順治、元木崇之、高橋克仁、S08-4 再発進行平滑筋肉腫に対する GEM-TXT 療法、第48回 日本癌治療学会学術集会

われわれは2005年12月より2010年4月までに45例の転移性平滑筋肉腫症例に対し、GEM-TXT (GT) 療法を行い評価可能な32例でその安全性と効果を検討したので報告する。症例は30-68歳、原発は子宮15、下大静脈2、後腹膜(腎)10、消化管2、皮膚軟部3で転移部は全身に見られ肺30、肝18 後腹膜10、骨7、心臓2、皮膚8、舌2であった。D1にGEM1000mg/m²を投与しD8にGEM1000mg/m²、TXT80mg/m²を投与しこれを3週ごとに繰り返し4-8サイクルおこなった。その後可能な限り継続した。好中球減少に対してはGCSFを投与した。副作用はG3の好中球減少が28例に、血小板減少が4例に見られた。間質性肺炎が3例、G3のアレルギーが2例に見られた。効果はCR/PR/SD/PDが1/16/10/5であった。RRは53%、CRRは84%であった。GT療法は注意すべき有害事象を認める例があるものの、

従来報告されてきた化学療法に比して平滑筋肉腫に対し高い奏効率を示した。今後緩和的外科治療、RFAなどの治療と併用することで治療効果を持続させることが期待される。

- 2) 阿部 彰子、山崎 幹雄、木村 光宏、他 PS94-03 再発子宮平滑筋肉腫での DG (Docetaxel/Gemcitabine) 使用経験、第 47 回 日本癌治療学会学術集会
再発子宮平滑筋肉腫症例に対しての DG (Docetaxel/Gemcitabine) 使用経験を報告する。症例は 61 歳、2 経妊 2 経産の女性。閉経年齢は 56 歳。腹部腫瘍を自覚し、同月近医受診、超新生児頭大の子宮体部腫瘍を指摘され紹介。不正出血あり。MRI T2 強調画像にて不均一な高信号を呈し、肉腫が疑われた。腫瘍マーカーは CA125,CA19-9 ともに基準範囲内であった。LDH は 651IU/L と上昇を認めていた。開腹すると、腹水はなく子宮外への進展は認めず、単純子宮摘出術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節生検術を施行した。病理組織では壊死が強く、mitosis>10 であり、異型の強い腫瘍細胞が漿膜面まで達していた。腹水細胞診は陰性であり、リンパ節も陰性 (0/16) であったため子宮平滑筋肉腫 1c 期 (pT1cN0M0) と診断。子宮平滑筋肉腫の adjuvant chemotherapy の有用性を示す十分なエビデンスがないため経過観察を行うこととした。術後 6 ヶ月目に CT にて両側に多発性肺転移、及び右胸水を認めたため、DG 療法を開始した。投与は docetaxel 70mg/m²(day8) +gemcitabine 0.8g/m² (day1,8) 3 週間毎で行った。4 コース終了時点での効果は NC (左肺の転移巣は縮小、胸水減少、右肺転移巣変化無し)、有害事象としては docetaxel による急性アレルギー反応 grade2 を認めたが、再投与は可能であった。その他浮腫などの非血液毒性は認めていない。子宮平滑筋肉腫の再発に対して DG 療法が有用である可能性が示唆された。
- 3) 三宅 清彦、岡本三四郎、秋谷 司、他 先行化学療法無効の子宮平滑筋肉腫に対する DG (Docetaxel+Gemcitabine) 療法の有効性、日本婦人科腫瘍学会雑誌 28 巻・1 号・2010 年 P55-60
前治療歴を有する子宮平滑筋肉腫を対象にゲムシタビン(day1.8 800mg/m²) とドセタキセル (60mg/m² day8) を投与した。7 名に投与して、奏効率は 57%、全生存期間は 22.5 ヶ月、PFS は 9.0 ヶ月であった。有害事象は Grade3 以上の非血液毒性は認めなかった。G-CSF を併用して Grade3 の白血球減少は認めたが、それ以外の重篤な有害事象は認めなかった。
- 4) 藤本 哲穂、濱田 健一郎、尾崎 律郎、他 進行期骨・軟部悪性腫瘍に対する gemcitabine/docetaxel 併用療法の治療効果 日本整形外科学会雑誌 83 S854, 2009
進行骨・軟部悪性腫瘍を対象にゲムシタビン(day1.8 625mg/m²)とドセタキセル (75mg/m² day8) を投与した。25 名に投与して、奏効率は 23%、腫瘍増殖停止期間は 5 ヶ月であった。有害事象は Grade4 以上の血液毒性は 72% に認めた。Grade3 の皮疹は一例認めた。
- 5) 松浦寛子、渡邊昭夫、高野政志、他、91 Gemcitabine 及び Docetaxel 併用療法と debulking surgery で予後が改善した子宮平滑筋肉腫の一例 第 62 回日本産科婦人科学会学術総会
今回我々は、再発を繰り返しながら 4 回の手術療法及び化学療法にて治療を継続している子宮平滑筋肉腫の症例を経験した。症例は 34 歳、腫瘍及び

右卵管を切除した。その後 Irinotecan, Cisplatin 併用療法を 3 コース施行したが、術後 4 ヶ月で骨盤内再発を認め、子宮膣上部摘出術、両側附属器切除、腹腔内播種巣摘出術を施行した。その後 GD 療法を 6 コース施行したが、再手術後 9 ヶ月で骨盤内再々発を認め、骨盤内再発腫瘍摘出術施行した。腫瘍は径 4 cm でそのほかに播種巣認めず、前回手術の剥離面にも腫瘍を認めず、GD 療法が再発までの期間延長に対して効果ありと判断し、weekly GD 療法を 3 コース追加した。再々手術後 9 ヶ月で 3 度目の骨盤内再発を認め、腫瘍摘出術、腸管合併切除、stoma 造設術を施行した。初回手術からの生存期間は 32 ヶ月で、数度の手術療法と術後補助療法によって予後が改善したと考えられる。

- 6) 森村豊, 橋本歳洋, 坂本且一ら 症例報告 ゲムシタビン+ドセタキセル療法が奏効した子宮平滑筋肉腫の 2 例 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25, 352-356 2007

【症例 1】49 歳, 1 妊 1 産。現病歴: 46 歳時に子宮筋腫の術前診断で子宮全摘術を施行され、術後病理検査にて子宮平滑筋肉腫と診断された。24 カ月後骨盤内に再発がみられ紹介となった。治療経過: 腫瘍摘出術後残存腫瘍に対し化学療法(CYVADIC, シクロホスファミド 400mg/m², 第 2 日, ビンクリスチン 1.0mg/m², 第 1, 5 日, ドキソルビシン 40mg/m², 第 2 日, ダカルバジン 200mg/m², 第 1-5 日)を 6 カ月間に 6 コース行い、終了後 PR と判断された。9 カ月後に再々発し、腫瘍摘出術を施行したが、腫瘍の一部が残存した。GD 療法(GM 900mg/m², 第 1, 8 日と DT 100mg/m², 第 8 日)を 8 クール施行し、PR と判断された。5 クールでグレード 3 の白血球減少を認め、G-CSF 100 μg/日を計 30 日、1 クール平均 3.8 日投与した。GD 療法終了後 4 カ月目に骨盤腫瘍の再々増大を認めたが、生存中である。

【症例 2】62 歳, 2 妊 1 産。現病歴: 子宮腫瘍の診断にて子宮全摘術を施行され、術後 smooth muscle tumor with undetermined malignancy の診断で経過観察された。13 カ月後骨盤内腫瘍が認められ紹介となった。治療経過: 骨盤内、腹腔内腫瘍を摘出し、摘出腫瘍の病理検査で mixoid type の平滑筋肉腫と診断された。補助化学療法として CYVADIC を 5 カ月間で 5 クール行ったが、術後 153 日目の CT で再々発と診断された。GD 療法を開始し、グレード 3 の血小板減少とグレード 4 の白血球減少がみられ、G-CSF 100 μg を 8 日間投与した。2 クール目から GM を 700mg/m², DT を 75mg/m² に減量し、7 クール施行した。減量後グレード 3 の白血球、血小板減少がみられ、G-CSF を計 31 日、平均 3.9 日投与した。GD 療法後腹腔内腫瘍は消失し、4 カ月を経過した現時点で再発徴候は認められない。

【まとめ】GD 療法は子宮平滑筋肉腫に対し高い奏効率が報告されており、特に再発、前化学療法歴がある例への有効性が期待される。

- 7) 石黒葉子, 村上優, 塚田ひとみ、他、Gemcitabine と Docetaxel を併用した化学療法が著効した子宮平滑筋肉腫再発の 1 例 日産婦関東連会報 44: 19-24, 2007

近年 Gemcitabine (GEM) と Docetaxel (DOC) を使用した軟部肉腫に対する化学療法の高い奏効率の報告が多くみられるようになった。今回我々は、子宮平滑筋肉腫再発に対して GEM と DOC を併用した化学療法で著効を示した症例を経験したので報告し、文献的考察及び今後の展望を述べた

い。【症例】55歳，0経妊，53歳閉経。不正性器出血を主訴に近医を受診し，7 cm 大の変性筋腫の診断で紹介となった。貧血の進行のため，同日緊急で腹式子宮全摘出および両側付属器摘出術を施行し，病理診断で子宮平滑筋肉腫と診断された。術後化学療法として TTJ (TXL+CBDCA+THP) を 6 コースおこなった。化学療法終了 2 ヶ月後に腔断端再発 (83 mm) と両側肺野に多発する転移性腫瘍 (最大 23 mm) をみとめた GEM と DOC にて全身化学療法を行い，3 コース終了後腔断端腫瘍，転移性肺腫瘍は約 50% に縮小し，6 コース後には局所再発，転移巣ともにほぼ消失し縮小率は 98% となった。

- 8) Itani Y, et al. A phase I/II study of docetaxel and gemcitabine combination for chemotherapy-resistant ovarian cancer. Anticancer Res. 2009 May;29(5):1521-6.

本試験は、治療抵抗性の卵巣がんに対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の第 I/II 相非対照試験である。プラチナ製剤による治療終了後 12 ヶ月以内の再発例または 2 レジメン以上の先行治療歴のある再発卵巣がんを対象とし、全体として 34 例が登録された。

方法：

用量レベル 0 としてゲムシタビン 800mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 60mg/m² (day8) を、レベル 1 としてゲムシタビン 800mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) を、レベル 2 としてゲムシタビン 1000mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) を静脈内投与し、3 週毎に投与を継続した。Dose Limiting Toxicity (DLT)は、grade3/4 の血小板減少、発熱性好中球減少、4 日以上持続する grade 4 の好中球減少、grade3/4 の非血液毒性とされた。

結果：第 I 相試験部分において、用量レベル 1 に 3 例がエントリーしたが DLT の発現は無かった。一方レベル 2 の投与を受けた 3 例では 4 日以上持続する grade 4 の好中球減少が認められたため、第 II 相試験部分における用量はレベル 1 とされた。全症例における有害事象として、grade 4 の好中球減少が 57%、貧血が 6%の症例で認められた。非血液毒性は問題となるものは見られなかった。有効性に関して 1 例の CR、6 例の PR が観察され、全症例の奏効率は 21.9%(95%CI, 10.6~37.7%)であった。無増悪生存期間中央値は 4.8 ヶ月、全生存期間中央値は 13 ヶ月であった。

- 9) Matsui K, Hirashima T, Nitta T, et al. A phase I/II study comparing regimen schedules of gemcitabine and docetaxel in Japanese patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2005;35:181-187.

目的：日本人 non-small cell lung cancer (NSCLC)に対するゲムシタビン+ドセタキセル療法の有効性と安全性を検討する第 I/II 相非対照試験

方法：

第 I 相試験：IIIB/IV 期を対象にゲムシタビン 1 日目、8 日目、ドセタキセル 8 日目を投与し、推奨用量を決定する。

第 II 相試験：有効性と安全性を評価する。

結果：

第 I 相試験には 25 例が登録され、推奨用量はゲムシタビン 1000 mg/m²、1 日目、8 日目、ドセタキセル 50 mg/m²、8 日目であった。さらに 34 例が第 II 相試験に登録され、全奏効率は 32.2% [95% confidence interval (CI) 20.6-45.6%]、推奨用量での奏効率は 30.0% (95% CI 16.6-46.5%) (40 例)であった。グレード 3 の間質性肺炎を推奨用量を投与した 2 例 (5.0%) に認めたが、両例ともステロイド治療により短期に回復した。その他、予期されない有害事象は認めなかった。

- 1 0) K. Takeda, S. Negoro, T. Tamura, et al. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). Annal. Oncol. 2009;20:835-841.

目的：Non-small-cell lung cancer (NSCLC)の 2 次治療において、ドセタキセル+ゲムシタビン療法、ドセタキセル単剤療法に対する全生存期間の優越性を検証するランダム化比較第 III 相試験。

対象：細胞学的に NSCLC と確定している、プラチナベース 1 レジメン後の再発、Performance status(0-1)、20-75 歳、十分な臓器機能がある患者

主要評価項目：全生存期間

方法：

ドセタキセル 60 mg/m²、1 日目 (または 8 日目)、ゲムシタビン 800 mg/m²、1 日目、8 日目。21 日ごと。病変が増悪するまで継続。

結果：両群それぞれ 65 例が登録され、予期されない間質性肺炎 (ILD) のため早期中止となった。

安全性：併用療法群では、13 例 (20.0%) に ILD が認められ、3 例か ILD により死亡した。単剤群では 2 例 (3.1%) に Grade 1-2 の ILD がみとめられた。ILD を予測可能な因子は不明であった。

ILD 以外の毒性は、両群同等であった。Grade 3-4 の好中球減少は併用群で 81.5%、単剤群で 85.9%に、Grade 3-4 の貧血はそれぞれ 18.5%、及び 3.1%に、発熱性好中球減少症は、それぞれ 16.9%、及び 25.0%に認められた。

有効性：生存期間の中央値は、ドセタキセル+ゲムシタビン療法が 10.3 ヶ月、ドセタキセル単剤療法が 10.1 ヶ月であり有意差を認めなかった。

- 1 1) S. Niho, K. Kubota, K. Goto. Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. Cancer Chemo. Pharmacol. 2003;52:19-24

プラチナを含む化学療法後の再発 NSCLC に対するゲムシタビン+ドセタキセルによるセカンドライン化学療法：第 I/II 相非対照試験

対象：プラチナベースの化学療法後の再発で PS0 または 1 の NSCLC 患者。

方法：ドセタキセル 60 mg/m²、8 日目、ゲムシタビン 1 日目、8 日目。ゲムシタビンの開始用量は、800 mg/m² (level 0)、1000 mg/m² (level +1)、3 週間毎に繰り返す。

結果：第 I 相試験では 13 例が、また第 II 相試験では 29 例が登録された。発熱性好中球減少症と白血球減少（3000/mm³ 未満）による 8 日目の省略が dose-limiting toxicities (DLTs)であった。6 例中 3 例は level +1 で DLTs を認め (maximum tolerated dose)、ゲムシタビン 800 mg/m²、1 日目、8 日目、ドセタキセル 60 mg/m²、8 日目 (level 0) が第 II 相試験の推奨投与量と判断した。奏効率は 28% (8/29)、PFS は 4.2 ヶ月(95% CI 0.9-7.7 ヶ月)、生存期間は 11.1 ヶ月(95% CI 9.9-12.4 ヶ月)、1 年生存率は 41%であった。最も多く認めた有害事象は血液毒性で、グレード 4 の好中球減少 18%、グレード 3 の発熱性好中球減少 11%、グレード 3 の血小板減少症 11%であった。治療関連死は認めなかった。グレード 3 の嘔気 4%と発赤 4%を認めた。

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

- 1) Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. Gynecol Oncol. 2005;97:624-637.
Hensley らは、ゲムシタビン 900 mg/m²、1 日目、8 日目、ドセタキセル 100mg/m²、8 日目を 3 週ごとに投与した。34 例が前治療を有していた。16 例がドキソルビシン（±イフォスファミド）であった。CR9%、PR44%、SD21%であった。ドキソルビシン投与歴のある例での奏効率は 50%であった。
- 2) Reed NS. The management of uterine sarcomas. Clin Oncol. 2008;20:470-478.
スローン・ケタリング病院から、ドセタキセルとゲムシタビンを用いた初めての興味ある報告がなされた。29 例の平滑筋肉腫を含む 34 例において 53%の奏効率であった。それぞれ単剤ではそれほど高い有効性を示さなかったが、驚くべきことに併用することにより優れた奏効率を示した。毒性が強く GCSF を必要とするが、新しい併用療法として有望であることには間違いない。
- 3) Lin JF, Slomovitz BM. Uterine sarcoma 2008. Curr Oncol Rep. 2008;10:512-518.
転移性子宮平滑筋肉腫における最新の化学療法は、ゲムシタビン+ドセタキセル療法である。GOG の第 II 相試験では、初回療法として 36% (CR5%、PR31%)、セカンドライン療法として 27% (CR6%、PR21%) で、ともに 6 ヶ月以上の奏効期間である。
- 4) Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S, et al. Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. World J Surg Oncol. 2009;38:1477-1478
補助化学療法として有効な報告はなかったが、最近完全切除された I~IV 期の子宮平滑筋肉腫に対する 4 コースのゲムシタビン+ドセタキセル療法の第 II 相試験では、2 年 PFS がヒストリカルデータと比較して良好であった。
- 5) Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. 2009;10:1188-1198.
ゲムシタビンはドセタキセルとの併用で、子宮平滑筋肉腫に有効である。軟部肉腫では、ゲムシタビン単剤療法と比較して PFS、OS ともに優っている。

たが、併用療法で毒性が多くみられた。本併用療法は、子宮平滑筋肉腫でさらなる検討が必要である。

- 6) Hensley ML. Update on gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. Curr Opin Oncol. 2010;22:356-61.

固定量ゲムシタビン+ドセタキセル療法は、進行子宮平滑筋肉腫に対して、初回、セカンドライン療法として高い奏効率が報告された。また少なくとも1レジメン以上の前治療がある軟部肉腫においても、ゲムシタビン単剤療法と比較してPFS、OSとも良好であることが示された。小児肉腫の前向き第II相試験では10例中4例のCRを認めた。

I-IV期の完全切除後の子宮平滑筋肉腫に対する補助化学療法として、過去のデータよりも優れた2年PFSが報告された。

- 7) Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcoma. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22:36-42.

最近GOGは、ゲムシタビン+ドセタキセル療法の2つの論文を報告している。初回療法として36%（ドキシソルビシンの奏効率20-30%と比較して良好）、セカンドライン療法として27%であった。しかし高い奏効率がそのまま生存率延長に直結しないことは多いが、これらの結果は有望である。さらに本療法には心毒性と関連しないため、長期投与が可能である。

ゲムシタビンは静注よりも固定量投与されるべきかどうか、ドセタキセルが奏効率を変えずに有害事象を減少させるために減量可能かについては更に研究が必要である。

多くの平滑筋肉腫は初期に診断され手術療法を受けるため、補助化学療法が重要となる。PFS、OS共にヒストリカルデータよりも優れているとの報告があるが、補助化学療法としてさらに検討が必要である。

- 8) Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. Oncologist. 2007;12:999-1006

ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法に関しては併用により相乗効果を有する可能性と、同レジメンが平滑筋肉腫に関して有効性が期待できると記載している。

(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) Clinical Gynecologic Oncology 7th 2007, p194

ゲムシタビンとドセタキセルの新しい併用療法は、29例の子宮平滑筋肉腫を含む第II相試験で53%の奏効率を示した。

- 2) Principles and Practice of Gynecologic Oncology 5th 2009, p756

ゲムシタビン+ドセタキセルは、既治療、未治療の子宮平滑筋肉腫に対して、高い有効性と忍容性を示した（奏効率53%）。

- 3) DeVita 8th, 1788

ゲムシタビンとドセタキセルの併用は、子宮平滑筋肉腫に対して特に有効である。

<日本における教科書等>

- 1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版, P600

補助化学療法 2)子宮平滑筋肉腫

docetaxel(DOC)+gemcitabine(GEM)は平滑筋肉腫の進行・再発症例に対して期待されるレジメンの1つである。

進行・再発症例に対する治療法 2)子宮平滑筋肉腫 手術が不可能な平滑筋肉腫の初回治療として GEM+DOC 併用は 53%の高い奏効率を示したが、わが国での至適用法との大きな開きがあり慎重な対応が必要である。

2) 産婦人科レビュー2011 p89

補助全身療法 b)LMS I~IV 期の完全切除の 25 人に gemcitabine+docetaxel を 4 コース行った試験では、2 年 PFS は 45%であり、これまでのデータである 2 年 PFS (19-30%) と比較しても良好で推奨されるレジメンである。

再発・転移 b)LMS Gemcitabine+docetaxel は、初回治療、セカンドライン治療のどちらも、奏効率と生存率が良好であると報告された。初回治療の第 II 相試験では、奏効率は 36%(15/42)、OS は 16 ヶ月以上であった。

3) 婦人科がん標準化学療法の実践 p158-159

Memorial Sloan Kettering Cancer Center 単一施設での LMS に対するドセタキセル(DOC)+ゲムシタピン(G)+ GCSF (granulocyte colony stimulating factor)療法が Hensley らにより報告され、GOGにてその検証を行う第 II 相試験が GOG87L 試験、GOG131G 試験として行われました。その結果、再発・進行した LMS を対象とし 2nd line として DG 療法を使用した前者(GOG87L 試験)では、奏効率 27%、1st line として使用した後者(GOG131G 試験)では奏効率 36%が得られましたが、Sloan Kettering での 53%には及びませんでした。

vi) Gemcitabine + Docetaxel 併用療法

① Sloan -Kettering Cancer Center 単独施設で行われた第 II 相試験: Hensley らの検討では 3CR + 15 PR, 7 stable disease (SD) /34 という高い奏効率を得ています。

② GOG87L 試験(前治療あり:化学療法 1 コース+/-放射線治療):放射線治療ありには、投与量を減じ、Gem 900→ 675mg/sqm, 90 分投与, D1, D8, TXT100mg→ 75mg/sqm, 60 分投与+GCSF 5 μg/kg D9-15, SC. ゲムシタピンの投与法は、fixed-dose, 10mg/sqm/mim: 90 分とされており、本投与法は日本では承認されていませんまた、G-CSF (filgrastim)の rescue が必須であり、5 μg/kgD9-15 の連日投与か、filgrastim の徐放製剤の Neulasta(日本未認可)6mg/body, D9 を投与することが必要となっています。51 例中評価可能な 48 例で、CR3 例(6.3%), PR10 例(21%)に加え、24 例の SD(50%)を認めました。LMS の増殖制御率は 78%ということになります。しかし、無増悪生存期間(中央値)は、5.6 カ月にとどまっています。

③ GOG131G 試験:1st line として進行再発の LMS 対象として行われた投与法は GOG87L 試験と同じです。42 例登録され 39 例で奏効率評価可能でした 2CR, 13PR, 11SD であり、それぞれ、4.8%, 31%, 26%, 腫瘍制御率としては 62%でしたが、やはり無増悪生存期間(中央値)は 4.4 カ月と短い点が問題と思われまます。

本邦においては、Gem TXT とともに、厚労省認可の投与法でない点で早急な第 II 相試験を行い、安全性有効性を再確認して適応拡大(投与法、量の

変更)を行う必要があります。

(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 (米国) 子宮腫瘍、UTSARC-A
子宮肉腫に対する全身療法：ゲムシタビン/ドセタキセル
- 2) NCCN ガイドライン (米国) 軟部肉腫 SARC-E
軟部肉腫に対する全身療法：ゲムシタビン/ドセタキセル
- 3) Guidelines for the management of soft tissue sarcomas.

Sarcoma 2010: 506182.

軟部肉腫の治療に関するガイドライン。ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法に関しては子宮平滑筋肉腫及びその他の部位の平滑筋肉腫に対してもエビデンスがあり、2次治療以降の治療の選択肢として記載されている。

- 4) Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2010 21; v198-v203
転移性軟部肉腫患者（非小円形細胞肉腫）に対してゲムシタビンとドセタキセルの併用療法がゲムシタビン単独よりも2次治療として効果的であったが、副作用は異なった。
- 5) ASCO の Clinical Practice Guideline では、平滑筋肉腫を含む軟部肉腫に対するガイドラインは作成されていない。
- 6) NCI PDQ については、以下の3つについて確認したが、いずれでも Docetaxel についての記載はなかった。
 - Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ) Last Modified 10/21/2011
 - Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ) Last Modified 11/18/2011
 - Uterine Sarcoma Treatment (PDQ) Last Modified 05/22/2008

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 子宮体がん治療ガイドライン 2009、p167,174
CQ49 子宮平滑筋肉腫に対して推奨される手術術式と術後補助療法は？
ドセタキセルとゲムシタビンの併用は平滑筋肉腫の切除不能の進行・再発症例に対する初回化学療法としての有用性が報告されており、期待されるレジメンの一つである。現在、I・II期の完全摘出例に4サイクルのドセタキセル+ゲムシタビンの後、4サイクルのアドリアマイシン（ドキシソルビシン）単剤投与を行い、その術後化学療法としての有用性を検討する第II相試験（SARC005）が進行中である。
CQ 子宮平滑筋肉腫・子宮内膜間質肉腫の切除不能進行例や再発例に対して推奨される治療法は？
手術切除不能な子宮平滑筋肉腫の初回治療として、ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法が53%もの高い奏効率を示したことを踏まえて、GOGによって追試が行われた。その結果、切除不能の進行平滑筋肉腫の初回化学療法としての奏効率は36%、化学療法後の再発症例を対象としたセカンドライン化学療法の奏効率は27%と良好な結果であった。しかし、いずれの検討においても、ゲムシタビン（900mg/m²、1日目・8日目）とドセタキセル（100mg/m²、8日目）が好中球減少に対するG-CSF製剤の予防投与の下に3週間毎で繰り返されており、本邦において本治療を導入するためにはさらなる検討が必要である。

(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

弊社の副作用症例報告のデータベース内で、軟部肉腫、子宮平滑筋肉腫あるいは非小円形細胞肉腫に対して、日本整形外科学会、日本産科婦人科学会及び日本臨床腫瘍学会から要望された用法用量（併用薬含む）で使用された報告数は12例であった（表1）。

表 1 (1) 軟部肉腫、子宮平滑筋肉腫、非小円形細胞肉腫に対する使用例（副作用症例報告より）

	性 年齢 治療歴 医薬品副作用歴		一般名	S: O:	使用方法				使用理由	副作用			
					経路	1 回投与量 回数/日	開始	終了		副作用名 (PT Term)	重篤性		転帰 (転帰日)
											医師	企業	
1	性 年 原	女性 50 歳代 子宮平滑筋肉腫	ドセタキセル水和物 塩酸ゲムシタビン シスプラチン	S O O	DR DR DR	70mg/m2×回 800mg/m2×回/1 日	2006/01/11		子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋肉腫	白血球数減少 血小板数減少	不 不	重(F) 重(F)	回 回
2	性 原	女性 子宮肉腫	ドセタキセル水和物 塩酸ゲムシタビン	S O	DR DR	100mg/m2×1 回/3 週 900mg/m2×1 回/3 週			子宮肉腫 子宮肉腫	間質性肺疾患	不	重(F)	軽
3	性 原	女性 子宮肉腫	ドセタキセル水和物 塩酸ゲムシタビン	S O	DR DR	100mg/m2×1 回/3 週 900mg/m2×1 回/3 週			子宮肉腫 子宮肉腫	間質性肺疾患	不	重(F)	軽
4	性 原	女性 子宮肉腫	ドセタキセル水和物 塩酸ゲムシタビン	S O	DR DR	100mg/m2×1 回/3 週 900mg/m2×1 回/3 週			子宮肉腫 子宮肉腫	間質性肺疾患	不	重(F)	軽
5	性 年 原 既 既	女性 49 歳 子宮平滑筋肉腫 月経過多 子宮平滑筋腫 子宮摘出	ドセタキセル水和物 ゲムシタビン塩酸塩	S O	DR DR	100mg/m2×回 900mg/m2×回			子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋肉腫	白血球数減少	不	非	不
6	性 年 原 既 既	女性 62 歳 子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋腫 子宮摘出	ドセタキセル水和物 ゲムシタビン塩酸塩	S O	DR DR DR DR	100mg/m2×回 75mg/m2×回 900mg/m2×回 700mg/m2×回			子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋肉腫 子宮平滑筋肉腫	血小板数減少 白血球数減少	非 非	非 非	不 不
7	性 年 原	女性 44 歳 子宮肉腫	ドセタキセル水和物 ゲムシタビン塩酸塩	S O	DR DR	100mg×回 1200mg×回	2008/09/19 2008/09/19	2008/12/19 2008/12/19	子宮肉腫	紅斑	非	非	不

重篤性 A：死亡 B：障害 C：Life threatening D：入院 E：先天異常 F：医学的重要 軽：軽微 中：中等度 重：重篤 非：非重篤 不：不明
 転帰 回：回復 軽：軽快 不：不明

(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) ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法は、非小円形細胞肉腫を含む軟部肉腫に対して、ドキシルビシンを中心とする前治療を受けた患者に対しても、効果を認めたとする報告はあるものの、標準治療との比較試験は実施されていない。NCCNガイドラインにおけるエビデンスも2Aレベルにとどまっており、十分ではないと考える。

<要望用法・用量について>

1) 日本臨床腫瘍学会が要望し、海外のガイドラインに一部記載があるゲムシタビンとドセタキセルの併用療法におけるドセタキセルの用量は100mg/m²であり、日本人におけるPhase Iでのドセタキセル単剤のMTDは70-90mg/m²であったことから、日本人で本併用レジメンを投与することには安全性の懸念があると考えられる。

また、2010年に一部癌腫におけるドセタキセルの最高用量を70mg/m²から75mg/m²に変更する申請を行ったが、その際に実施した施設に対する使用実態の聞き取り調査において100mg/m²を投与しているのは、限られた施設の乳癌の補助化学療法で単剤で用いている場合のみであり、Cytotoxicな薬剤との併用で100mg/m²を投与していたケースは確認できなかった。

日本人での症例報告としては、子宮平滑筋肉腫2例にゲムシタビン900をDay1, 8、ドセタキセル100mg/m²をDay8で投与し、1例は8サイクル投与、もう1例は骨髄抑制のため、次サイクルからゲムシタビン700 ドセタキセル75mg/m²に減量し、計7サイクル投与したとの報告が認められたが、使用経験はきわめて少なく、本用法・用量の忍容性が確認されたとは言いがたい。

日本以外の承認においても、100mg/m²を投与するのは基本的には単剤であり、併用する場合でもトラスツズマブのような分子標的薬剤である。今回の調査対象である6カ国(米国、英国、独国、仏国、加国、豪州)で、Cytotoxicな薬剤との併用で100mg/m²の承認を持っている国はない。

<臨床的位置づけについて>

ゲムシタビン(900mg/m²を90分かけて点滴静注)とドセタキセル(100mg/m²)の併用療法については、主に海外で使用されている治療レジメンであるが、ドキシルビシン、イホスファミド併用療法と比較検討されているわけではなく、十分なエビデンスに基づく標準療法とは言えない。日本においてドセタキセル100mg/m²を用いた併用に関する報告は極めて少なく、日本人におけるPhase Iでのドセタキセル単剤のMTDは70-90mg/m²であったことから、日本人で本併用レジメンを投与することには安全性の懸念があると考えられる。

したがって、本要望のレジメンの日本における臨床的有用性は期待できないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当せず

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009;112:563-567.
- 2) Hensley ML, Blessing JA, DeGeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol Oncol. 2008;109:323-328
- 3) Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. Gynecol Oncol. 2008;109:329-334.
- 4) Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol. 2002;20:2824-2831.
- 5) Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol. 2007;25:2755-2763.
- 6) Bay JO, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. Int J Cancer. 2006; 119(3): 706-11
- 7) Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1706-1712
- 8) Itani Y, et al. A phase I/II study of docetaxel and gemcitabine combination for chemotherapy-resistant ovarian cancer. Anticancer Res. 2009 May;29(5):1521-6.
- 9) Matsui K, Hirashima T, Nitta T, et al. A phase I/II study comparing regimen schedules of gemcitabine and docetaxel in Japanese patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2005;35:181-187.
- 10) K. Takeda, S. Negoro, T. Tamura, et al. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). Annal. Oncol. 2009;20:835-841,
- 11) S. Niho, K. Kubota, K. Goto. Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. Cancer Chemo. Pharmacol. 2003;52:19-24
- 12) NCT01012297/Gynecologic Oncology Group (GOG)0250: A Randomized Phase III Evaluation of Docetaxel and Gemcitabine Plus G-CSF with Bevacizumab versus Docetaxel and Gemcitabine Plus G-CSF with Placebo in the Treatment of Recurred Advanced Leiomyosarcoma of the Uterus.

- 1 3) NCT00282087/ Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) 005: Adjuvant treatment of high risk leiomyosarcoma with gemcitabine/ docetaxel, followed by doxorubicin: a phase II multi-center trial.
- 1 4) 阿部彰子、山崎幹雄、木村光宏、他、PS94-03 再発子宮平滑筋肉種での DG (Docetaxel/Gemcitabine) 使用経験、第 47 回日本癌治療学会学術集会
- 1 5) 松岡順治、元木崇之、高橋克仁、S08-4 再発進行平滑筋肉腫に対する GEM-TXT 療法、第 48 回 日本癌治療学会学術集会
- 1 6) 三宅 清彦、岡本三四郎、秋谷 司、他 先行化学療法無効の子宮平滑筋肉腫に対する DG (Docetaxel+Gemcitabine) 療法の有効性、日本婦人科腫瘍学会雑誌 28 巻・1 号・2010 年 P55-60
- 1 7) 藤本 哲穂、濱田 健一郎、尾崎 律郎、他 進行期骨・軟部悪性腫瘍に対する gemcitabine/docetaxel 併用療法の治療効果 日本整形外科学会雑誌 83 S824, 2009
- 1 8) 松浦寛子、渡邊昭夫、高野政志、他、91 Gemcitabine 及び Docetaxel 併用療法と debulking surgery で予後が改善した子宮平滑筋肉腫の一例 第 62 回日本産科婦人科学会学術総会
- 1 9) 森村豊、橋本歳洋、坂本且一ら 症例報告 ゲムシタビン+ドセタキセル療法が奏効した子宮平滑筋肉腫の 2 例 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2007; 25, 352-356
- 2 0) 石黒葉子、村上優、塚田ひとみ、他、Gemcitabine と Docetaxel を併用した化学療法が著効した子宮平滑筋肉腫再発の 1 例 日産婦関東連会報 44 : 19-24, 2007
- 2 1) Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. Gynecol Oncol. 2005;97:624-637.
- 2 2) Reed NS. The management of uterine sarcomas. Clin Oncol. 2008;20:470-478.
- 2 3) Lin JF, Slomovitz BM. Uterine sarcoma 2008. Curr Oncol Rep. 2008;10:512-518.
- 2 4) Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S, et al. Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. World J Surg Oncol. 2009;38:1477-1478
- 2 5) Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. 2009;10:1188-1198.
- 2 6) Hensley ML. Update on gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. Curr Opin Oncol. 2010;22:356-61.
- 2 7) Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcoma. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22:36-42.
- 2 8) Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. Oncologist. 2007 ;12:999-1006
- 2 9) Clinical Gynecologic Oncology 7th 2007, p194
- 3 0) Principles and Practice of Gynecologic Oncology 5th 2009, p756
- 3 1) DeVita 8th, 1788
- 3 2) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版, P600、補助化学療法、2)子宮平滑筋肉腫
- 3 3) 産婦人科レビュー2011、補助全身療法、b)LMS、p89、再発,転移 b)LMS

- 3 4) 婦人科がん標準化学療法の実際、p158-159
- 3 5) NCCN (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン 子宮腫瘍 (Uterine Neoplasms version 1.2012)、UTSARC-A, MS16
- 3 6) 子宮体がん治療ガイドライン 2009、p167,174
- 3 7) NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
- 3 8) Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma 2010: ID506182, 2010.
- 3 9) Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21: Supple5, v198-v203, 2010.