

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本整形外科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ゲムシタビン塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>ジェムザール注射用</p>
	<p>会社名</p>	<p>日本イーライリリー</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腫瘍学会 (要望優先順位 1 位)</p> <p>(選定理由) 腫瘍内科医が軟部肉腫に対する化学療法を担当する場合も多く、日本臨床腫瘍学会からも同じ要望が出されており、両学会の連携と協力が不可欠であるため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>軟部肉腫</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>ドセタキセルとの併用において、ゲムシタビンとして day1 および day8 に 1 回 800 mg/m² を 30 分かけて点滴静注する。これを 3 週 1 コースとして投与を繰り返す。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当すると考え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 (致死的な疾患)</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>軟部肉腫の約半数は体幹、後腹膜、頭頸部など根治切除が困難な部位に発生し、また、高悪性度や転移例が約半数を占め、長期生存率は約 35%と予後不良である。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>軟部肉腫の発生頻度は全悪性腫瘍中約 1 %と稀少癌種であり、世界的にも大規模臨床試験実施は困難であるが、ゲムシタビンはドセタキセルとの併用療法のランダム化第 II 相試験等により、良好な治療成績が示されている。標準的治療薬剤であるドキソルビシン及びイホマイドと比較しても生存期間の延長が報告されており、さらにドキソルビシンを中心とする先行治療を受けた軟部肉腫症例にも有効である。NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 21: Supple5, v198-v203, 2010)、英国ガイドライン(Sarcoma 2010: ID506182, 2010)においても軟部肉腫に対する有用な併用療法として記載されている。</p>
<p>備考</p>	

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</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" data-bbox="405 1980 1383 2022"> <tr> <td data-bbox="405 1980 507 2022"></td> <td data-bbox="507 1980 1383 2022">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	米国	販売名（企業名）	軟部肉腫に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	軟部肉腫に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	軟部肉腫に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	軟部肉腫に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	軟部肉腫に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	軟部肉腫に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か 国での標準 的使用状況 （欧米等 6 か 国で要望内容 に関する承認 がない適応外 薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）	<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 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 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: “ <u>Gemcitabine and docetaxel was found to be highly</u>	

			<p><u>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</p>

		<p>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>
	備考	
英国	ガイドライン名	Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas.
	<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 + docetaxel. Reported response rates are in the range of 5–25%. Some appear more active in certain histological subtypes, particularly leiomyosarcomas and liposarcomas.”</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>	用法・用量に関する記載無し
	ガイドラインの根拠論文	<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 acwith gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004; 22(9):</p>

		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 ン名	米国に同じ
	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	
	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>

NCBI PubMedにおいて sarcoma, chemotherapy, gemcitabine, docetaxel の key word による検索の結果、2011年9月現在で56件の論文が抽出された。総説を除く英文論文33件より軟部肉腫に対する gemcitabine+docetaxel 併用療法に関する4件の報告を抽出した。

<海外における臨床試験等>

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. (文献 1)

本試験は、米国の 8 施設で実施されたランダム化第 II 相試験であり、軟部肉腫進行または再発例に対するゲムシタビン単剤とゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の比較を目的としている。ゲムシタビン単剤群では 1200mg/m² を day1 および day8 に点滴静注し、これを 3 週毎に継続した。併用療法群では、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 に投与し、3 週毎に繰り返した。主要評価項目は RECIST による奏効率、副次的評価項目は無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OAS)、有害事象等であり、ベイズ理論に基づく統計解析が行われた。ゲムシタビン単剤群に 49 例、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法群に 73 例が割り付けられた。奏効率はゲムシタビン+ドセタキセル群で 16%、ゲムシタビン群で 8% と併用療法が優っていた。また、生存に関しても PFS 中央値はゲムシタビン+ドセタキセル群 6.2 ヶ月、ゲムシタビン群 3.0 ヶ月であり、併用療法が統計学的に上回る確率は 98% であった。OAS 中央値についても、ゲムシタビン+ドセタキセル群 17.9 ヶ月、ゲムシタビン群 11.5 ヶ月であり、併用療法が統計学的に上回る確率は 97% であった。血液毒性については両群で大差が無かったが、grade 3 の全身倦怠および脱力が併用療法群の 25% の症例で、ゲムシタビン単剤群では 10% の症例で認められた。また、有害事象による治療中止例は併用療法において多かった。本試験では、軟部肉腫が稀少疾患であるためランダム化第 II 相試験の形式となったが、ゲムシタビン単剤に比してゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が PFS 及び OAS において優っており、軟部肉腫に対する有用な治療であると結論されている。また、標準的治療薬であるドキシロビシンやイホマイドを用いた過去の軟部肉腫進行例に対する比較試験の結果と比較しても、奏効率は高くないものの、生存に関してはかなり良好な成績であり、有望なレジメンと考えられる結果であった。

本論文は NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 21: Supple5, v198-v203, 2010)、英国ガイドライン(Sarcoma 2010: ID506182, 2010)いずれにも根拠として採用、記載されており、最も重要なエビデンスを提供する論文と考えられる。

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. (文献 2)

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。

本論文は NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011)に根拠として採用、記載されている。

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. (文献 3)

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 $675\text{mg}/\text{m}^2$ を day1 および day8 に、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ を day8 に点滴投与し、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 5 回であった。全体の奏効率は 43% と良好であり、CR 5 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。

本論文は NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011)及び英国ガイドライン(Sarcoma 2010: ID506182, 2010)に根拠として採用、記載されている。

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. (文献 4)

本試験は、米国の Memorial Sloan-Kettering Cancer Center において実施された平滑筋肉腫切除不能例に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の第 II 相試験である。ゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ を day1 および day8 に、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ を day8 に静脈内投与し、これを 3 週毎に 6 コース実施した。34 例が登録され、その内 16 例がドキソルビシンを含む先行化学療法で進行しており、残り 18 例は先行治療を受けていなかった。全症例の奏効率は 53%(95%CI, 35~70%)であり、3 例で CR、15 例で PR が得られていた。ドキソルビシン先行治療例の 50%において、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法による奏効が得られていた。無増悪生存期間中央値は 5.6 ヶ月(95%CI, 4.3~9.9 ヶ月)、全生存期間中央値は 17.9 ヶ月であり、1 年生存率は 66%(95%CI, 49~88%)であった。血液毒性としては、grade3/4 の好中球減少が 21%、血小板減少が 29%、貧血が 15%の症例に認められた。主な grade3/4 の非血液毒性は、息切れ 21%、下痢 12%、知覚障害 6%、倦怠 21%等であった。単施設の第 II 相試験であるが、平滑筋肉腫に対してゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は極めて有用な治療法であると結論されている。

本論文は NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011)に根拠として採用、記載されている。

<日本における臨床試験等>

我が国においては、軟部肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法に関する臨床試験の報告は無い。しかし、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の日本人に対する用量設定の第 I/II 相試験に関して、下記の 3 報の英文論文が報告されている。

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. (文献5)

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。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。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。治療抵抗性の卵巣がんに対してゲムシタビン(800mg/m²)+ドセタキセル(70mg/m²)による併用療法が有望と考えられた。

Matsui K, 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

Apr;35(4):181-7. (文献6)

本試験は、臨床病期IIIB/IVの非小細胞肺癌に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の第I/II相試験である。まず最適な投与スケジュールを決めるため、Arm 1:ゲムシタビン(day1およびday8)+ドセタキセル(day1)、Arm 2:ゲムシタビン(day1およびday8)+ドセタキセル(day8)の2群にランダムに割り付けた。用量レベル0としてゲムシタビン800mg/m²+ドセタキセル50mg/m²、レベル1としてゲムシタビン1000mg/m² (+ドセタキセル50mg/m²)を、レベル2としてゲムシタビン1000mg/m²+ドセタキセル60mg/m²が3週毎に静脈内投与された。25例のIIIB/IV期の非小細胞肺癌症例が本試験の第I相部分に登録された。Arm 1ではレベル1及びレベル0の用量にて、50%の症例でDLTが認められたため、不適当なスケジュールと判断された。Arm 2ではレベル1にてDLTを示した症例は無かった。レベル2では6例中2例でDLT発現が見られ、grade 3の過敏反応も認められたため、第II相試験部分における用量はレベル1が適切と判断された。34例が続く第

II相試験に登録された。全体の奏効率は32.2%(95%CI, 20.6~45.6%)であり、19例でPRが観察された。無増悪生存期間中央値は111日(95%CI, 71~154日)、全生存期間中央値は11.9ヶ月(95%CI, 7.0~150ヶ月)であった。毒性については、grade 3/4の好中球減少が66.1%、白血球減少が47.5%で認められた。非血液毒性は、grade 3の感染および食欲不振が各々6.8%、悪心、下痢、紅斑、便秘、間質性肺炎が各々5.1%の症例で認められた。ゲムシタビン(1000mg/m²)+ドセタキセル(50mg/m²)併用療法は臨床病期III B/IVの非小細胞肺癌に対し有望である。

Niho S, et al. 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 Chemother Pharmacol.* 2003 Jul;52(1):19-24. (文献7)

本試験は、再発小細胞肺癌に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の第I/II相試験である。プラチナ製剤を含む先行治療後に再発した小細胞肺癌を対象とし、第I相試験部分では、用量レベル-1としてゲムシタビン600mg/m² (day1およびday8) +ドセタキセル60mg/m² (day8) を、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1000mg/m² (day1およびday8) +ドセタキセル60mg/m² (day8) を静脈内投与し、3週毎に投与を継続した。DLTは、grade 4の白血球減少或いは血小板減少、grade 3の発熱性好中球減少、4日以上持続するgrade 4の好中球減少、grade 3/4の非血液毒性等である。この第I相試験部分において、用量レベル0では6例中1例で、レベル+1では6例中3例にDLTの発現が認められた。従って、用量レベル0が第II相試験で用いられ、29例が登録された。奏効率は28%(95%CI, 11~44%)であった。無増悪生存期間中央値は4.2ヶ月(95%CI, 0.9~7.7ヶ月)、全生存期間中央値は11.1ヶ月(95%CI, 9.9~12.4ヶ月)であった。毒性に関しては、grade 3/4の好中球減少が61%、発熱性好中球減少が11%で認められた。非血液毒性は軽度であり、grade 3の紅斑が1例で認められた。ゲムシタビン(800mg/m²)+ドセタキセル(60mg/m²)併用療法はプラチナ含有レジメン後の再発非小細胞肺癌に対し有望である。

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

Hensley ML. Update on gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul;22(4):356-61. (文献8)

Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. *Oncologist.* 2007 Aug;12(8):999-1006. (文献9)

これらの総説において、軟部肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が有用であることが述べられている。

(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>

Soft Tissue Sarcoma. DeVita VT, et al (eds). Cancer. Principles & practice of oncology 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. (文献 10)
軟部肉腫に対する化学療法において、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が有用であることが記載されている。

<日本における教科書等>

Evidence Based Medical Oncology がん化学療法・分子標的治療法. 西條長宏監修, 大津敦他編. 中外医学社. p594-596. (文献 11)

軟部肉腫に対する化学療法において、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は、ドキシソルピシンやイホマイドの治療歴を有する患者に対しても有効であり、有害事象の面からみても有用なレジメンであることが記載されている。

(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>

「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」の〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕に記載したように、米国「NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011」、英国「Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas」および欧州「Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up」の3つのガイドラインにおいて、軟部肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の有用性が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

我が国における軟部肉腫の診療ガイドラインは日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会において現在作成中である。

(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

該当無し

(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>

軟部肉腫は予後不良であるが、稀少疾患であるため世界的にも大規模な比較試験による治療開発が困難である。ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法のランダム化第II相試験を中心とした臨床試験の報告から、標準的治療薬剤であるドキシソルピシン及びイホマイド等と比較しても優れた生存期間が示され、さらにドキシソルピシンを中心とする先行治療を受けた軟部肉腫症例にも有効性を示すことから、極めて有望な併用レジメンとされている。

欧米においてもゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の無作為比較試験は行われていないものの、NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 21: Supple5, v198-v203, 2010)、英国ガイドライン(Sarcoma 2010: ID506182, 2010)においても軟部肉腫に対する有用な併用療法として記載されている。

<要望用法・用量について>

欧米のガイドラインに根拠として採用されている軟部肉腫に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の臨床試験では、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、これを3週毎に反復するレジメンが標準的である。我が国では軟部肉腫に対する臨床試験の報告は無いが、卵巣がん及び小細胞肺癌に対する第 I/II 相試験の3報の英文論文が存在しており、用法・用量に関する指標とする事が出来る。即ち、ゲムシタビンを day1 および day8、ドセタキセルを day8 に静脈内投与する用法は共通であり、ゲムシタビン及びドセタキセルの用量はそれぞれ 800mg/m² 及び 70mg/m²、1000mg/m² 及び 50mg/m²、800mg/m² 及び 60mg/m² であった。いずれの報告においても重篤な有害事象は認められておらず実施可能性が高かったが、有効性と安全性の観点から中間の用量であるゲムシタビン 800mg/m² 及びドセタキセル 70mg/m² が妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

軟部肉腫に対する従来の標準治療薬はドキソルビシン及びイホマイドである。上述したように、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の治療成績は、過去の報告に示されたドキソルビシン及びイホマイドの治療成績を上回る良好なものであった。症例数が非常に少ない稀少疾患であるため、無作為比較試験が行われておらず、直ちに新しい標準治療とするにはエビデンスが乏しいが、ドキソルビシンを中心とした先行治療を受けた軟部肉腫に対しても有効性を示すことから、軟部肉腫におけるゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は、少なくとも従来の標準的治療に匹敵するレジメンと考えられている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当無し

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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.
- 6) Matsui K, 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 Apr;35(4):181-7.
- 7) Niho S, et al. 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 Chemother Pharmacol*. 2003 Jul;52(1):19-24.
- 8) Hensley ML. Update on gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22(4):356-61.
- 9) Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. *Oncologist*. 2007 Aug;12(8):999-1006.
- 10) Soft Tissue Sarcoma. DeVita VT, et al (eds). *Cancer. Principles & practice of oncology* 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 11) Evidence Based Medical Oncology がん化学療法・分子標的治療法. 西條長宏監修, 大津敦他編. 中外医学社. p594-596.
- 12) NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2011.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

13) Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma 2010: ID506182, 2010.

14) Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21: Supple5, v198-v203, 2010.