

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本整形外科学会、日本臨床腫瘍学会、日本産科婦人科学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
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	ジェムザール注射用
	会社名	日本イーライリリー
	国内関連学会	日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 日本産科婦人科学会 (選定理由) 悪性軟部腫瘍における手術を含めた補助療法は整形外科医が担当することが多いが、進行例に対する化学療法は腫瘍内科医が担当することが多く、また、子宮に発生する肉腫については婦人科医が主体となって治療を担当しており、3学会の連携と協力が不可欠である。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<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。)	悪性軟部腫瘍
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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 900 mg/m ² 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。

	備 考	(特記事項等) 無し
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 2000 人 <推定方法> 2015 年の日本整形外科学会軟部腫瘍登録によれば、悪性軟部腫瘍は年間 1529 人の新規登録であり、人口 10 万人当たり 1.18 人と希少がんである。再発例等を含めても約 2000 人程度の患者数と推定される。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 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。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2. 手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</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。複数の項目	<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>悪性軟部腫瘍の約半数は後腹膜、頭頸部、子宮等の内臓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・進行例が約半数を占め、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>に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</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>悪性軟部腫瘍の発生頻度は全悪性腫瘍中約1%と希少がん種であり、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。また、ランダム化第III相試験では、悪性軟部腫瘍の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同等の生存期間が得られることが報告されており、さらにドキソルビシンを中心とする先行治療を受けた悪性軟部腫瘍症例にも有効である。NCCNガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2017)、ESMOガイドライン(Ann Oncol 25:Suppl3, iii102-iii112, 2014)、英国ガイドライン(Clin Sarcoma Res 6:20, 2016)、スペインガイドライン(Cancer Chemother Pharmacol, 77:133-146, 2016)、さらには我が国のガイドライン(軟部肉腫診療ガイドライン 2012)においても悪性軟部腫瘍に対する有用な併用療法として記載されている。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備考</p>	<p>特記事項無し</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" data-bbox="403 1756 1383 2047"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>悪性軟部腫瘍に対する承認無し</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>後述のガイドラインに記載があることから 公的保険での償還が認められているため、日</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に下線）		米国	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し	効能・効果		用法・用量		備考	後述のガイドラインに記載があることから 公的保険での償還が認められているため、日
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）												
米国	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し											
	効能・効果												
	用法・用量												
	備考	後述のガイドラインに記載があることから 公的保険での償還が認められているため、日											

			常診療での使用は問題がない状況にある。
	英国	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	後述のガイドラインに記載があることから national reimbursement が得られており、保険償還が認められているため、日常診療での使用は問題がない状況にある。
	独国	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	後述のガイドラインに記載があることから national reimbursement が得られており、保険償還が認められているため、日常診療での使用は問題がない状況にある。
	仏国	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	後述のガイドラインに記載があることから national reimbursement が得られており、保険償還が認められているため、日常診療での使用は問題がない状況にある。
	加国	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	後述のガイドラインに記載があることから 公的保険での償還が認められているため、日常診療での使用は問題がない状況にある。
	豪州	販売名（企業名）	悪性軟部腫瘍に対する承認無し
		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)	<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 v2.2017.
		効能・効果	SARC-F 1 of 6:

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。）		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>“SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES (NON-SPECIFIC): Soft Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies: Combination regimens: Gemcitabine and docetaxel”</p> <p>MS-11: <u>“Gemcitabine in combination with docetaxel, vinorelbine, or dacarbazine has been shown to be active in patients with unresectable or metastatic STS of various histologic subtypes. In a randomized phase II study, the combination of gemcitabine and docetaxel was associated with superior PFS (6.2 months and 3.0 months, respectively) and OS (17.9 months and 11.5 months, respectively) compared to gemcitabine alone in patients with metastatic STS.”</u>”</p>
		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	<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>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	UK Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas.
	効能・効果 (または効能・	Page 12, Selection of SACT:	

		<p>効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>“<u>An alternative second-line option is the combination of gemcitabine and docetaxel. The evidence for gemcitabine and docetaxel is greatest for uterine leiomyosarcoma. However, subsequent studies have demonstrated activity in soft tissue leiomyosarcoma and other tumour types including undifferentiated pleomorphic sarcoma. The GeDDiS trial in which this regimen was compared with doxorubicin in the first-line setting for all sarcoma subtypes, showed it to be non-inferior, but more toxic.</u>”</p> <p>Page 14, Key recommendations: “6. <u>Additional second-line agents include trabectedin, and the combination of gemcitabine and docetaxel. The choice of agent depends on histology, toxicity profile and patient preference.</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>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>Seddon BM, et al. GeDDiS: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). J Clin Oncol. 2015;33(suppl; abstr 10500)</p>

	備考	
独国	ガイドライ ン名	Soft tissue and visceral 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)	iii106: <u>One trial showed that gemcitabine + docetaxel is more effective than gemcitabine alone as second-line chemotherapy, with special reference to leiomyosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma, but data are conflicting and toxicity is different [II, C].</u> Gemcitabine was shown to have anti-tumour activity in leiomyosarcoma and angiosarcoma also as a single agent.
	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	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 soft tissue sarcoma, chemotherapy, gemcitabine, docetaxel の key word による検索の結果、2017年10月現在で174件の論文が抽出された。総説を除く英文論文122件より悪性軟部腫瘍に対する gemcitabine+docetaxel 併用療法に関する6件の報告を抽出した。

<海外における臨床試験等>

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. (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、悪性軟部腫瘍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、悪性軟部腫瘍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、悪性軟部腫瘍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ソルビシンやイホマイドを用いた過去の悪性軟部腫瘍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 v2.2017)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 25:Suppl3, iii102-iii112, 2014)、英国ガイドライン(Clin Sarcoma Res 6:20, 2016)、スペインガイドライン(Cancer Chemother Pharmacol, 77:133-146, 2016)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。

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. (文献 2)

仏国において実施された悪性軟部腫瘍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欧米の報告で最も多い。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相関していた。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悪性軟部腫瘍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 v2.2017)に根拠として採用、記載されている。

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. (文献 3)

米国において実施された悪性軟部腫瘍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。悪性軟部腫瘍 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。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、PR 10 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悪性軟部腫瘍に対して有望なレジメンと結論されている。

本論文は英国ガイドライン(*Clin Sarcoma Res* 6:20, 2016)に根拠として採用、記載されている。

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. (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 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 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 v2.2017*)に根拠として採用、記載されている。

5) Seddon B, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as

first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10): 1397-1410. (文献 5)

本試験は、悪性軟部腫瘍進行例に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の初めてのランダム化第 III 相試験であり、英国 24 施設およびスイス 1 施設で実施された。悪性軟部腫瘍進行例に対する一次治療の標準治療薬であるドキソルビシ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、ドキソルビシン単剤群では $75\text{mg}/\text{m}^2$ を day1 に点滴静注し、これを 3 週毎に継続した。一方、併用療法群では、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 $75\text{mg}/\text{m}^2$ を day8 に投与し、3 週毎に繰り返した。主要評価項目は 24 週時点での無増悪生存率、副次的評価項目は 12 週時点での無増悪生存率、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OAS)、奏効率、有害事象等であった。ドキソルビシン単剤群に 129 例、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法群に 128 例が割り付けられた。24 週時点での無増悪生存率はゲムシタビン+ドセタキセル群で 46.4%、ドキソルビシン群で 46.3%と、標準治療と同等の成績であった。また、PFS 中央値はゲムシタビン+ドセタキセル群 23.7 週、ドキソルビシン群 23.3 週であり、OAS 中央値についても、ゲムシタビン+ドセタキセル群 67.3 週、ドキソルビシン群 76.3 週であり、いずれも有意差は無かった。血液毒性については両群で大差が無かったが、grade 3 の全身倦怠が併用療法群で 14%、ドキソルビシン単剤群で 6%の症例に認められた。一方、grade 3 の口腔粘膜障害は併用療法群で 2%、ドキソルビシン単剤群で 14%の症例で認められた。いずれの群でも治療関連死亡はみられなかった。本試験では、ドキソルビシン単剤とゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の有効性は同等であり、悪性軟部腫瘍進行例に対する一次治療の標準治療はドキソルビシン単剤のままと結論された。しかし、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が標準治療薬に劣らず悪性軟部腫瘍に有用であることがランダム化第 III 相試験で示され、心疾患などでドキソルビシンが使用できない場合にも、同等の効果を持つ代替療法としてゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が実施できることを検証した意義は大きい。なお、このランダム化試験では、過去の報告にあるゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量が過量であったとして、それらの臨床試験における単純な 1 レベル減量 (75%量) であるゲムシタビン $675\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドセタキセル $75\text{mg}/\text{m}^2$ を用いて試験が実施されている。

本論文は、英国ガイドライン(Clin Sarcoma Res 6:20, 2016)に根拠として採用、記載されている学会抄録(*J Clin Oncol.* 2015;33 suppl; abstr 10500)が、2017 年に論文化されたものである。

6) Davis EJ, et al. A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2015

Sep;51(13):1794-802. (文献 6)

本試験は、米国で実施された悪性軟部腫瘍限局例に対する初めてのランダム化第 II 相試験である。悪性軟部腫瘍限局例に対する補助化学療法の標準治療薬であるドキソルビシン+イホマイド併用療法とゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の比較を目的とし、ドキソルビシン+イホマイド群では、ドキソルビシン $75\text{mg}/\text{m}^2$ を day1 から 48 時間持続投与、イホマイド $2.5\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を day1-3 に点滴静注し、これを 3 週毎に 4 コース繰り返した。一方、ゲムシタビン+ドセタキセル群では、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 に投与し、3 週毎に 4 コース繰り返した。主要評価項目は入院率、副次的評価項目は無病生存期間(DFS)、全生存期間(OAS)、奏効率、有害事象等であった。ドキソルビシン+イホマイド群に 37 例、ゲムシタビン+ドセタキセル群に 43 例が割り付けられた。入院率はドキソルビシン+イホマイド群で 35%、ゲムシタビン+ドセタキセル群で 26%と、有意差は認められなかった。薬剤の減量は、ドキソルビシン+イホマイド群で 27%、ゲムシタビン+ドセタキセル群では 47%の症例に必要であった。DFS 中央値はドキソルビシン+イホマイド群で 37 ヶ月、ゲムシタビン+ドセタキセル群 not reached であり、5 年無病生存率についても、ドキソルビシン+イホマイド群で 46%、ゲムシタビン+ドセタキセル群で 66%と、有意差は無いもののゲムシタビン+ドセタキセル群で良好な傾向であった。血液毒性はドキソルビシン+イホマイド群に、全身症状はゲムシタビン+ドセタキセル群でより多く観察された。本試験では、悪性軟部腫瘍限局例に対する補助化学療法の標準治療薬であるドキソルビシン+イホマイド群に比して、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法による DFS が上回る傾向にあり、悪性軟部腫瘍に対する補助化学療法としてもゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が非常に有望であると結論された。

<日本における臨床試験等*>

我が国においては、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の prospective study として、子宮原発の悪性軟部腫瘍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が行われている。また、悪性軟部腫瘍に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の日本人における retrospective study として後述の 2 報の英文論文が報告されている。さらに、現在進行中の悪性軟部腫瘍に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法とドキソルビシン+イホマイド併用療法による周術期補助化学療法のランダム化第 II/III 相試験についての報告もなされている。

1) Takano T, et al. Feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced or recurrent uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. Int J Clin Oncol. 2014 Oct;19(5):897-905. (文献 7)

本試験は、子宮原発の悪性軟部腫瘍進行例に対するゲムシタビン+ドセタキセル

ル併用療法の feasibility study であり、我が国初の悪性軟部腫瘍に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の prospective study である。平滑筋肉腫および未分化内膜肉腫の進行例および再発例を対象とし、全体として 11 例が登録された。ゲムシタビン 900mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) を、3 週毎に投与した。主要評価項目は奏効率、副次的評価項目は無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OAS)、有害事象であった。奏効率は 30% であり、さらに 40% の患者では腫瘍の増大がみられず、腫瘍制御率は 70% であった。また、PFS 平均値は 5.4 ヶ月、OAS 平均値は 14 ヶ月と良好であった。有害事象は血液毒性が中心であり、治療関連死亡や呼吸器毒性は認められず、G-CSF 予防投与無しでも投与回数中央値 5 コースの治療が可能であった。日本人の子宮原発の悪性軟部腫瘍患者に対しては、ゲムシタビン 900mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) の用量は、忍容性および有効性の面から適量であると結論された。

2) Tanaka K, et al. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. World J Surg Oncol. 2016 Dec 8;14(1):306. (文献 8)

我が国の整形外科において実施された悪性軟部腫瘍及び骨原発肉腫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、134 例と症例数がこれまでの報告で最も多い。原発部位では、骨腫瘍が 21.6%、悪性軟部腫瘍が 78.4% であり、悪性軟部腫瘍が大多数を占めていた。対象組織型は、平滑筋肉腫 28.4%、未分化多形肉腫 14.9%、骨肉腫 12.7%、脂肪肉腫 6.7%、滑膜肉腫 5.2% などであった。進行例 125 例に対する薬剤用量の中央値はゲムシタビン 890mg/m²、ドセタキセル 70mg/m²、非進行例 9 例に対する薬剤用量の中央値はゲムシタビン 900mg/m²、ドセタキセル 70mg/m² であった。投与回数の中央値は進行例で 3 回、非進行例で 5 回であった。全体の奏効率は 9.7%、無増悪生存期間中央値は 4.8 ヶ月、全生存期間中央値は 16.4 ヶ月と良好であった。多変量解析では、無増悪生存期間とは先行化学療法の有無、全生存期間とはゲムシタビン+ドセタキセル併用療法に対する奏効率が有意に相関していた。毒性に関しては、grade 3/4 の好中球減少が 72.4%、血小板減少が 27.6%、間質性肺炎が 3% に認められた。また、ゲムシタビン 900mg/m²、ドセタキセル 70mg/m² の用量が、毒性および有効性の面から至適と判断された。間質性肺炎を来した症例は、全て先行化学療法を受けており、多くが放射線治療も併用されており、特に胸部への放射線照射の既往は注意が必要であった。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、日本人における悪性軟部腫瘍及び骨原発肉腫進行例に対し、また補助化学療法としても、非常に有望なレジメンであり、ゲムシタビン 900mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) の用量が適量であると結論さ

れた。

3) Takahashi M, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus docetaxel in Japanese patients with unresectable or recurrent bone and soft tissue sarcoma: Results from a single-institutional analysis. PLoS One. 2017 May 10;12(5):e0176972. (文献 9)

我が国の腫瘍内科において実施された悪性軟部腫瘍及び骨原発肉腫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。肉腫進行例および再発例を対象とし、全体として 42 例が解析された。ゲムシタビン 900mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) を、3週毎に投与した。原発部位では、骨腫瘍が 19%、悪性軟部腫瘍が 81%であり、悪性軟部腫瘍が大多数を占めていた。対象組織型は、悪性末梢神経鞘腫瘍 19.0%、平滑筋肉腫 16.7%、脂肪肉腫 11.9%、骨肉腫 11.9%、滑膜肉腫 9.5%、未分化多形肉腫 7.1%などであった。奏効率は 6.9%、腫瘍制御率は 55%、無増悪生存期間中央値は 2.3 ヶ月、全生存期間中央値は 14.3 ヶ月と良好であった。毒性に関しては、grade 3/4 の好中球減少が 74%、血小板減少が 12%、発熱性好中球減少が 4.8%に認められたが、忍容性は高いと考えられた。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、日本人における悪性軟部腫瘍及び骨原発肉腫進行例に対し、非常に有用なレジメンであり、ゲムシタビン 900mg/m² (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m² (day8) の用量が忍容性および有効性の面から適量であると結論された。

4) Kataoka K, et al. A randomized phase II/III trial of perioperative chemotherapy with adriamycin plus ifosfamide versus gemcitabine plus docetaxel for high-grade soft tissue sarcoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1306. Jpn J Clin Oncol. 2014 Aug;44(8):765-9. (文献 10)

本試験は、我が国で実施されている悪性軟部腫瘍限局例に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の世界初のランダム化第 II/III 相試験である。悪性軟部腫瘍限局例に対する補助化学療法の標準治療薬であるドキソルビシン+イホマイド併用療法に対し、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の非劣性を検証することを目的とし、ドキソルビシン+イホマイド群では、ドキソルビシン 30mg/m²/day を day1-2、イホマイド 2g/m²/day を day1-5 に点滴静注、これを 3週毎に術前 3 コース、術後 2 コース投与した。ゲムシタビン+ドセタキセル群では、ゲムシタビン 900mg/m² を day1 および day8 に、ドセタキセル 70mg/m² を day8 に投与し、3週毎に術前 3 コース、術後 2 コース投与した。主要評価項目は、第 II 相部分では術前化学療法無増悪完遂割合、第 III 相部分においては全生存期間、副次的評価項目は無増悪生存期間、奏効割合、有害事象等である。本試験には JCOG 骨軟部腫瘍グループの 28 施設が参加し、予定

登録数は 140 例である。本試験により、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の非劣性が示されれば、限局性悪性軟部腫瘍に対する新たな標準治療が確立され、世界的にも極めて大きなインパクトを与えらる。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Ratan R and Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2016 Oct;122(19):2952-60. (文献 11)

悪性軟部腫瘍に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は有用であり、進行例の二次治療においては標準治療であると述べられている。

2) Rastrelli M, et al. Soft tissue limb and trunk sarcomas: diagnosis, treatment and follow-up. *Anticancer Res* 2014 Oct;34(10):5251-62. (文献 12)

悪性軟部腫瘍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>

Sarcoma: A Multidisciplinary Approach to Treatment. Henshaw RM, ed. Springer, Switzerland. 2017. p223-256. (文献 13)

悪性軟部腫瘍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>

1) 新臨床腫瘍学(改訂第4版). 日本臨床腫瘍学会編. 南江堂. 2015. p482-484. (文献 14)

2) 肉腫化学療法マスタークラス. 川井章編. 南山堂. 2015. p213-238. (文献 15)

悪性軟部腫瘍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、ドキシソルビ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 v2.2017」、英国「UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas」、欧州「Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up」、スペイン「Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS)」の四つのガイドラインにおいて、悪性軟部腫瘍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>

我が国でも「軟部肉腫診療ガイドライン 2012」において、悪性軟部腫瘍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。

(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

我が国における、悪性軟部腫瘍に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法は、「3.（1）～（4）」に記載したエビデンスから広く有用性が認識され、整形外科、腫瘍内科、婦人科いずれにおいても日常診療で頻用されているのが現状である。悪性軟部腫瘍に対してはドキソルビシンを中心とする化学療法が標準治療であるが、進行例および限局例いずれに対しても、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が標準治療と同等の効果を持つことがランダム化試験により示されており、標準治療に準ずる薬剤と認識されている。このように悪性軟部腫瘍に対し非常に有用なゲムシタビン、ドセタキセルであるが、両薬剤とも未だ適応外使用の状況である。治療を受ける患者のためにも、日常診療で広く用いられている現状との乖離の解消が、臨床の現場から強く望まれている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

悪性軟部腫瘍は予後不良であるが、希少がん種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 相試験および第 III 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ソルビシン及びイホマイド等と比較しても劣らぬ優れた生存期間が示され、さらにドキソルビシンを中心とする先行治療を受けた悪性軟部腫瘍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。各国ガイドラインにおいても、NCCN ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2017)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 25:Suppl3, iii102-iii112, 2014)、英国ガイドライン(Clin Sarcoma Res 6:20, 2016)、スペインガイドライン(Cancer Chemother Pharmacol. 77:133-146, 2016)、さらには我が国のガイドライン（軟部肉腫診療ガイドライン 2012）にも、悪性軟部腫瘍に対する有用な併用療法として記載されている。また、欧米ではこれらのガイドラインに記載があることから、悪性軟部腫瘍に対する適応の承認は得られていないものの、保険償還は認められており、日常診療での使用に問題がない状況にある。

<要望用法・用量について>

欧米のガイドラインでは用法・用量についての記載は無いが、ガイドラインに

根拠として採用されている悪性軟部腫瘍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(J Clin Oncol 2007; 25(19): 2755-2763. Int J Cancer. 2006; 119(3): 706-11. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1706-1712. J Clin Oncol. 2002; 20(12): 2824-31. Eur J Cancer. 2015 Sep;51(13):1794-802.)。しかし、欧米においても、この用量では約半数の患者で薬剤減量を余儀なくされたことから、総説等でもゲムシタビン 900mg/m²、ドセタキセル 100mg/m²は過量であると記載されている。また、最新のランダム化第 III 相試験である GeDDiS trial では、ゲムシタビン 675mg/m²、ドセタキセル 75mg/m²の用量が採用されている(Lancet Oncol. 2017; 18(10): 1397-1410.)。ただし、この用量は標準量であるゲムシタビン 900mg/m²、ドセタキセル 100mg/m²の単なる 1 レベル減量 (75%量) として採用されたに過ぎず、積極的に新たな用量として設定されたものではない。

参考文献 7 に記載のとおり、我が国における臨床試験では当時の単剤での最大承認用量にあわせてドセタキセルの投与量が 70 mg/m²に設定されており、参考文献 7 の臨床試験以降、当該用法・用量が標準的に使用されている。

即ち、我が国では、婦人科領域から発表された prospective study、整形外科および腫瘍内科から発表された二つの retrospective study のいずれにおいても、悪性軟部腫瘍に対し、ゲムシタビン 900mg/m²を day1 および day8 に、ドセタキセル 70mg/m²を day8 に静脈内投与し、これを3週毎に反復する用量・用法が、忍容性と有効性の双方の観点から至適であると報告されている(Int J Clin Oncol. 2014 Oct;19(5):897-905. World J Surg Oncol. 2016 Dec 8;14(1):306. PLoS One. 2017 May 10;12(5):e0176972.)。また、現在進行中の悪性軟部腫瘍に対する世界初のランダム化第 II/III 相試験 JCOG1306 においても、同じ用量・用法が採用されている(Jpn J Clin Oncol. 2014 Aug;44(8):765-9.)。我が国での現時点での単剤での最大承認用量がゲムシタビン 1250mg/m²、ドセタキセル 75mg/m²であることから、併用療法においてのゲムシタビン 900mg/m²、ドセタキセル 70mg/m² は適量と考えられ、「3.

(1)」に示したエビデンスから日本人の悪性軟部腫瘍におけるこの用量での安全性、有効性についても担保されていると判断される。

従って、日本人の悪性軟部腫瘍に対しては、ゲムシタビン 900mg/m²を day1 および day8 に、ドセタキセル 70mg/m²を day8 に静脈内投与し、これを3週毎に反復する用量・用法が妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

悪性軟部腫瘍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。「3. (1) ~ (4)」に示したガイドラインや教科書の記載のように、ランダム化試験の結果により、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の治療成績

は、標準治療であるドキソルビシン及びイホマイドの治療成績に劣らぬ良好なものであることが検証されており、心疾患などでドキソルビシンが使用できない場合にも、同等の効果を持つ代替療法としてゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が実施できる。また、ドキソルビシンを中心とした先行治療を受けた悪性軟部腫瘍に対しても有効性を示すことから、悪性軟部腫瘍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位置づけられており、悪性軟部腫瘍を扱う整形外科、腫瘍内科、婦人科いずれにおいても広く日常診療で用いられている。我が国では両薬剤ともいまだ適応外使用の状況のため、必要があるにも関わらず施設の方針により使用が認められていない場合もあり、使用に際し査定を受けることもある。欧米では、同じく悪性軟部腫瘍に対する適応承認は得られていないものの、保険償還は認められており、かかる不自由は発生していない。治療を受ける患者のためにも、悪性軟部腫瘍に対し準標準治療として実施されている現状との乖離の解消が強く望まれている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特記事項無し

5. 備考

<その他>

1)

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) Seddon B, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10): 1397-1410
- 6) Davis EJ, et al. A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(13):1794-802
- 7) Takano T, et al. Feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced or recurrent uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2014 Oct;19(5):897-905
- 8) Tanaka K, et al. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. *World J Surg Oncol.* 2016 Dec 8;14(1):306
- 9) Takahashi M, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus docetaxel in Japanese patients with unresectable or recurrent bone and soft tissue sarcoma: Results from a single-institutional analysis. *PLoS One.* 2017 May 10;12(5):e0176972
- 10) Kataoka K, et al. A randomized phase II/III trial of perioperative chemotherapy with adriamycin plus ifosfamide versus gemcitabine plus docetaxel for high-grade soft tissue sarcoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1306. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 Aug;44(8):765-9
- 11) Ratan R and Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2016 Oct;122(19):2952-60
- 12) Rastrelli M, et al. Soft tissue limb and trunk sarcomas: diagnosis, treatment and follow-up. *Anticancer Res* 2014 Oct;34(10):5251-62
- 13) Sarcoma: A Multidisciplinary Approach to Treatment. Henshaw RM, edt. Springer, Switzerland. 2017. p223-256.

- 14) 新臨床腫瘍学(改訂第4版). 日本臨床腫瘍学会編. 南江堂. 2015. p482-484
- 15) 肉腫化学療法マスタークラス. 川井章編. 南山堂. 2015. p213-238.
- 16) NCCN Practice Guidelines in Oncology v2.2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
- 17) UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Clin Sarcoma Res. 2016; Nov 15;6:20. eCollection 2016
- 18) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25:Suppl3, iii102-iii112, 2014
- 19) Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). Cancer Chemother Pharmacol. 2016 77:133-146
- 20) 軟部肉腫診療ガイドライン2012. 日本整形外科学会監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会他編. 南江堂. p112-113