

## 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；日本臨床腫瘍学会 ) <input 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)	カルボプラチン
	販売名	パラプラチン注射液 50 mg、同 150 mg、同 450 mg
	会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
	国内関連学会	日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会 (選定理由) 当該疾患の診療に関連のある診療科であるため。
	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。)	子宮体癌
	用法・用量 (要望する用 法・用量につ いて記載する。)	パクリタキセルまたはドセタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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>	<p>約 1,800 人 ＜推定方法＞ 日本産婦人科学会の 2017 年患者年報<sup>1)</sup>によると、Ⅲ期およびⅣ期の子宮体癌は約 2,350 例とされる。うち、術後化学療法は約 90% の症例に実施される。2005 年に本邦において婦人科悪性腫瘍研究機構 (Japanese Gynecologic Oncology Group; JGOG) が実施した全国調査<sup>2)</sup>では、術後化学療法としてカルボプラチンが投与された患者は約 65%であったが、その後、カルボプラチンを用いた化学療法の臨床試験成績が報告されており、臨床現場で子宮体癌に対してカルボプラチンが使用される頻度は増えていると推測される。術後化学療法実施例の約 80% でカルボプラチンが投与されると仮定すると、年間約 1,700 例となる。再発例の多くは術後化学療法後であり、すでにカルボプラチンが使用されていることが多いと思われるが、カルボプラチンが再投与される例数を考慮すると、合計の推定対象患者は約 1,800 例と考えられる。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 乳癌 トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</p> <p>3. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍, 再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)</p> <p>(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍, 再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日間点滴静注又は 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 2 日間点滴静注し、少なくとも 3～4 週間休薬する。これを 1 クールとし、</p>

	<p>投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合          ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6 mg/kgとする。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</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>子宮体癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると考えた。</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>欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドラインおよび教科書の記載内容、ならびに臨床試験成績等から、子宮体癌に対するカルボプラチンは欧米等において標準治療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。したがって、医療上の有用性は「ウ」に該当すると考えた。</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>

備 考	
-----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州												
	[欧米等 6 か国での承認内容]												
	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 3)	販売名 (企業名)	Hospira/ Meitheal/ Teva Pharms USA/ West-Ward Pharms Int/ Fresenius Kabi USA 他										
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>進行卵巣癌の初回治療</li> <li>進行卵巣癌の二次治療</li> </ul>										
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>単独投与：1回 360 mg/m<sup>2</sup>を第1日目に静脈内投与し、4週間ごとに繰り返す。</li> <li>シクロホスファミド水和物との併用投与：1回 300 mg/m<sup>2</sup>を第1日目に静脈内投与し、4週間ごとに6サイクル繰り返す。</li> </ul>										
		備考	子宮体癌に対して承認なし										
	英国 4)	販売名 (企業名)	List of nationally authorized medicinal products 5) 参照										
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>上皮性卵巣癌</li> <li>小細胞肺癌</li> </ul>										
		用法・用量	未治療の、腎機能が正常な成人では、1回 400 mg/m <sup>2</sup> を 15～60 分かけて静脈内投与する。 別法として、用量を決定するために下記の Calvert 式を使用してもよい。 $\text{Dose (mg)} = \text{target AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$										
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">目標 AUC</th> <th style="width: 50%;">化学療法</th> <th style="width: 30%;">患者の治療状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7 mg/mL x min</td> <td>カルボプラチン 単独投与</td> <td>未治療</td> </tr> <tr> <td>4-6 mg/mL x min</td> <td>カルボプラチン 単独投与</td> <td>既治療</td> </tr> <tr> <td>4-6 mg/mL x min</td> <td>シクロホスファミド水和物との併用</td> <td>未治療</td> </tr> </tbody> </table>	目標 AUC	化学療法	患者の治療状況	5-7 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	未治療	4-6 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	既治療	4-6 mg/mL x min	シクロホスファミド水和物との併用
目標 AUC	化学療法	患者の治療状況											
5-7 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	未治療											
4-6 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	既治療											
4-6 mg/mL x min	シクロホスファミド水和物との併用	未治療											

			投与													
	備考	子宮体癌に対して承認なし														
独国 6)	販売名（企業名）	List of nationally authorized medicinal products 5) 参照														
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>進行上皮性卵巣癌 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 初回治療</li> <li>b) 二次治療</li> </ul> </li> <li>小細胞肺癌</li> </ul>														
	用法・用量	<p>未治療の、腎機能が正常な成人では、1回 400 mg/m<sup>2</sup> を 15～60 分かけて静脈内投与する。別法として、用量を決定するために下記の Calvert 式を使用してもよい。</p> <p>Dose (mg) = target AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>目標 AUC</th> <th>化学療法</th> <th>患者の 治療状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7 mg/mL x min</td> <td>カルボプラチン 単独投与</td> <td>未治療</td> </tr> <tr> <td>4-6 mg/mL x min</td> <td>カルボプラチン 単独投与</td> <td>既治療</td> </tr> <tr> <td>4-6 mg/mL x min</td> <td>シクロホスファミド水和物との併用 投与</td> <td>未治療</td> </tr> </tbody> </table>			目標 AUC	化学療法	患者の 治療状況	5-7 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	未治療	4-6 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	既治療	4-6 mg/mL x min	シクロホスファミド水和物との併用 投与	未治療
	目標 AUC	化学療法	患者の 治療状況													
	5-7 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	未治療													
4-6 mg/mL x min	カルボプラチン 単独投与	既治療														
4-6 mg/mL x min	シクロホスファミド水和物との併用 投与	未治療														
備考	子宮体癌に対して承認なし															
仏国 7)	販売名（企業名）	List of nationally authorized medicinal products 5) 参照														
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>上皮性卵巣癌</li> <li>小細胞肺癌</li> <li>頭頸部扁平上皮癌</li> </ul>														
	用法・用量	未治療の、腎機能が正常な成人では、1回 400 mg/m <sup>2</sup> を 15～60 分かけて静脈内投与する。治療は 3～4 週間後までは繰り返してはならない。														
	備考	子宮体癌に対して承認なし														
加国 8)	販売名（企業名）	Pfizer Canada Ulc/ Accord Healthcare Inc/ TEVA Canada Ltd/ Omega Laboratories Ltd 他														
	効能・効果	進行上皮性卵巣癌														

		a) 初回治療 b) 二次治療
	用法・用量	未治療の、腎機能が正常な成人では、1回 400 mg/m <sup>2</sup> を 15～60 分かけて静脈内投与する。治療は前回治療から 4 週間後までおよび/または好中球数が 2000/mm <sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/m <sup>3</sup> 以上になるまで繰り返すべきではない。
	備考	子宮体癌に対して承認なし
	豪州 <sup>9)</sup>	
	販売名（企業名）	Accord Healthcare Pty Ltd/ Pfizer Australia Pty Ltd/ Fresenius Kabi Australia Pty Ltd/ Hospira Australia Pty Ltd
	効能・効果	進行上皮性卵巣癌
	用法・用量	未治療の、腎機能が正常な成人では、1回 400 mg/m <sup>2</sup> を 15～60 分かけて静脈内投与する。治療は前回治療から 4 週間後まで繰り返すべきではない。
	備考	子宮体癌に対して承認なし

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。）

米国  英国  独国  仏国  加国  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
	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Uterine Neoplasm ver.1.2020 <sup>10)</sup>
	② PDQ® Cancer Information Summaries: Adult Treatment: Endometrial Cancer <sup>11)</sup>
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）
	① Systemic therapy for recurrent, metastatic, or high-risk disease [ENDO-D]
	②
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standard Treatment Options for Stage I and Stage II Endometrial Cancer, High-risk histology</li> <li>Standard Treatment Options for Stage III, Stage IV, and Recurrent Endometrial Cancer</li> </ul>
	用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）
	① <u>Preferred Regimens</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carboplatin/paclitaxel (category 1 for</li> </ul>

			<p>carcinosarcoma)<sup>A</sup> [MS-19]<sup>B, C, D</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab (for stage III/IV or recurrent HER2-positive uterine serous carcinoma)<sup>E</sup></li> </ul> <p><u>Other Recommended Regimens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/docetaxel [MS-19]<sup>F</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab<sup>G</sup></li> <li>• Carboplatin</li> </ul> <p><u>Adjuvant Treatment When Used for Uterine-Confined Disease Preferred Regimens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/paclitaxel [MS-14]<sup>H, I, J</sup></li> </ul> <p>ガイドライン中に用量の記載はない。下記引用文献におけるカルボプラチンの用量は以下のとおりである。</p> <p>A. Area under the curve (以下、「AUC」) 6 mg/mL x min (骨盤/脊椎照射歴のある患者では AUC 5 mg/mL x min)、3 週毎、7 サイクル</p> <p>B. AUC 4~6 mg/mL x min、3~4 週毎</p> <p>C. AUC 5 mg/mL x min、3 週毎、6~9 サイクルまたは病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続</p> <p>D. AUC 5 mg/mL x min、3 週毎、6~9 サイクル</p> <p>E. AUC 5 mg/mL x min、3 週毎、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続</p> <p>F. AUC 6 mg/mL x min、3 週毎、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続</p> <p>G. AUC 5 mg/mL x min、3 週毎</p> <p>H. AUC 5 mg/mL x min、3 週毎、4 サイクル</p> <p>I. AUC 6 mg/mL x min、3~4 週毎、3 サイクル</p> <p>J. AUC 5 mg/mL x min、3 週毎、4 サイクル</p> <p>②</p> <p>Standard Treatment Options for Stage I and Stage II Endometrial Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• High-risk histology (Grade 3 tumors of any histology and any serous tumors, clear cell tumors, or carcinosarcomas): 2. Postoperative chemotherapy with or without radiation therapy.</li> </ul>
--	--	--	--

		<p>Carboplatin plus paclitaxel, occasionally including radiation therapy. <sup>K, L, M, N, O, P, Q, R, S</sup></p> <p>Standard Treatment Options for Stage III, Stage IV, and Recurrent Endometrial Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery followed by chemotherapy or radiation therapy</li> </ul> <p>Carboplatin and paclitaxel <sup>A</sup></p> <p>ガイドライン中に用量の記載はない。下記引用文献におけるカルボプラチンの用量は以下のとおりである。</p> <p>K. AUC 5-6 mg/mL x min、3 週毎、6 サイクル  L. 総説のため該当なし  M. 記載なし  N. 記載なし  O. AUC 5 mg/mL x min  P. 記載なし  Q. AUC 6 mg/mL x min  R. 記載なし  S. 記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>A. Gynecol Oncol 2012;125(3):771. <sup>12)</sup>  B. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):197-203. <sup>13)</sup>  C. Gynecol Oncol. 2008;109(2):250-4. <sup>14)</sup>  D. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):803-8. <sup>15)</sup>  E. J Clin Oncol. 2018;36(20):2044-51. <sup>16)</sup>  F. Ann Oncol. 2011;22(3):636-42. <sup>17)</sup>  G. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(3):452-58. <sup>18)</sup>  H. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72(5):975-83. <sup>19)</sup>  I. Gynecol Oncol. 2013;131(3):581-5. <sup>20)</sup>  J. Lancet Oncol. 2016;17(8):1114-1126. <sup>21)</sup>  K. Gynecol Oncol. 2012;127(2):321-5. <sup>22)</sup>  L. Gynecol Oncol. 2009;115(1):142-53. <sup>23)</sup>  M. Gynecol Oncol. 2003;91(3):470-5. <sup>24)</sup>  N. Cancer. 2009;115(10): 2119-27. <sup>25)</sup>  O. Gynecol Oncol. 2005;98(3):353-9. <sup>26)</sup>  P. Gynecol Oncol. 2007;105(3):677-82. <sup>27)</sup>  Q. Gynecol Oncol. 2005;99(3):557-63. <sup>28)</sup></p>



		R. Gynecol Oncol. 2013;129(1):18-21. <sup>29)</sup> S. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(1):109-15. 30)
	備考	
英国	ガイドライ ン名	ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up <sup>31)</sup>
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Advanced and recurrent endometrial cancer Recommendation 11.8: The standard of care is six cycles of 3-weekly carboplatin and paclitaxel. This is based on the preliminary communication of a randomised trial showing similar efficacy and less toxicity compared with cisplatin/ doxorubicin/ paclitaxel. Level of evidence: I Strength of recommendation: A Consensus: 100% yes (34 voters)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> and carboplatin AUC 6 mg/mL x min (TC)、3 週毎、6 サイクル
	ガイドライン の根拠論文	Gynecol Oncol 2012; 125: 771. <sup>12)</sup>
	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)		Advanced and recurrent endometrial cancer Recommendation 11.8: The standard of care is six cycles of 3-weekly carboplatin and paclitaxel. This is based on the preliminary communication of a randomised trial showing similar efficacy and less toxicity compared with cisplatin/ doxorubicin/ paclitaxel. Level of evidence: I Strength of recommendation: A Consensus: 100% yes (34 voters)
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> and carboplatin AUC 6 mg/mL x min (TC)、3 週毎、6 サイクル

		ガイドラインの根拠論文	Gynecol Oncol 2012; 125: 771. <sup>12)</sup>
		備考	
仏国		ガイドライン名	ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up <sup>31)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Advanced and recurrent endometrial cancer Recommendation 11.8: The standard of care is six cycles of 3-weekly carboplatin and paclitaxel. This is based on the preliminary communication of a randomised trial showing similar efficacy and less toxicity compared with cisplatin/ doxorubicin/ paclitaxel. Level of evidence: I Strength of recommendation: A Consensus: 100% yes (34 voters)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> and carboplatin AUC 6 mg/mL x min (TC)、3 週毎、6 サイクル
		ガイドラインの根拠論文	Gynecol Oncol 2012; 125: 771. <sup>12)</sup>
		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	Cancer Council Australia Endometrial Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment and management of endometrial cancer. <sup>32)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Adjuvant treatment

	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)	Carboplatin plus paclitaxel ガイドライン中に用量の記載はない。下記引用 文献におけるカルボプラチンの用量は AUC 5～ 6 mg/mL x min、3 週毎、4 サイクル。
	ガイドライン の根拠論文	Eur J Cancer. 2010;46(13):2422-31. <sup>33)</sup>
	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>

Pubmed において、(("carboplatin"[MeSH Terms] OR "carboplatin"[All Fields]) AND ("endometrial neoplasms"[MeSH Terms] OR ("endometrial"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "endometrial neoplasms"[All Fields] OR ("endometrial"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "endometrial cancer"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp] を検索式として、2020 年 4 月に得られた論文のうち、主な試験を選択した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012;125(3):771 [abstract]. <sup>12)</sup> (GOG209)

- 試験の種類：非盲検無作為化第Ⅲ相試験
- 対象：未治療のⅢ期、Ⅳ期および再発の子宮体癌患者
- 用法・用量：21 日間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 1 回 175 mg/m<sup>2</sup> との併用で、カルボプラチン 1 回 AUC 6 mg/mL x min を第 1 日目に静脈内投与し、7 サイクル継続する。2008 年に治験実施計画書の改訂が行われ、骨盤/脊椎照射歴のある患者ではパクリタキセル 1 回 135 mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチン 1 回 AUC 5 mg/mL x min に減量することとされた。
- 試験デザイン：パクリタキセルとカルボプラチンの併用投与（以下、「TC 療法」）の、パクリタキセル、ドキソルビシン塩酸塩およびシスプラチンの併用投与（以下、「TAP 療法」）に対する非劣性試験
- 主要評価項目：全生存期間（以下、「OS」）
- 例数：2003 年 8 月～2009 年 4 月の間に、1,381 例（TAP 療法群 692 例、TC 療法群 689 例）が登録された。
- 有効性評価：第 2 回中間解析における無増悪生存期間（以下、「PFS」）の

中央値は、TC 療法群 13.3 カ月、TAP 療法群 13.5 カ月、ハザード比 1.03 であった。OS の中央値は、TC 療法群 36.5 カ月、TAP 療法群 40.3 カ月、ハザード比 1.01 であり、90%信頼区間の上限は 1.16 で非劣性マージン 1.2 を下回ったことから、TC 療法の TAP 療法に対する非劣性が示された。

- 安全性評価：TC 療法群において頻度の高い Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 79 %、その他の血液毒性 22 %、末梢神経障害 19 %、血小板減少 12% であった。減量に至った有害事象は、TAP 療法群の 18 %、TC 療法群の 12 % に認められ、TAP 療法群で有意に多かった。治療完遂割合は TAP 療法群 62%、TC 療法群 69% であり、TC 療法群で有意に高かった。
- 総合評価：TC 療法は TAP 療法に対して非劣性であり、安全性プロファイルはより良好であることから、TC 療法が進行・再発子宮体癌に対する標準治療と考えられる。

2) de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309.<sup>34)</sup>

- 試験の種類：非盲検無作為化第Ⅲ相試験
- 対象：再発高リスクの子宮体癌術後患者（Ⅰ～Ⅲ期）
- 用法・用量：21 日間を 1 サイクルとして、放射線照射中はシスプラチン 1 回 50 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与し、2 サイクル継続する。引き続き、21 日間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 1 回 180 mg/m<sup>2</sup> との併用で、カルボプラチン 1 回 AUC 6 mg/mL x min を第 1 日目に静脈内投与し、4 サイクル継続する。
- 試験デザイン：術後化学放射線療法の、術後放射線療法に対する優越性試験
- 主要評価項目：OS および無再発生存期間（有意水準は各々 0.0309）
- 例数：2006 年 9 月～2013 年 12 月の間に、686 例（放射線療法群 343 例、化学放射線療法群 343 例）が登録された。
- 有効性評価：5 年 OS 割合は、放射線療法群 76.7 %、化学放射線療法群 81.8 %、ハザード比 0.76 [95%信頼区間：0.54-1.06]、p=0.109（層別 log-rank 検定）であった。5 年無再発生存割合は、放射線療法群 68.6 %、化学放射線療法群 75.5 %、ハザード比 0.71 [95%信頼区間：0.53-0.95]、p=0.022（層別 log-rank 検定）であった。部分集団解析の結果、Ⅲ期の患者および漿液性癌の患者において、化学放射線療法のベネフィットが認められた。
- 安全性評価：化学放射線療法群において頻度の高い Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少 33 %（109/330 例）、好中球減少 20 %（66/330 例）、白血球減少 23 %（76/330 例）、下痢 11 %（35/330 例）であった。

- 総合評価：再発高リスクの術後子宮体癌に対する化学放射線療法は、放射線療法単独と比較して OS を有意に改善しなかったが、5年無再発生存を有意に改善した。特にⅢ期の患者に対して、化学放射線療法が有用である可能性が示唆された。

3) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naive patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. J Clin Oncol. 2019;37(15)\_suppl 5500-5500 [abstract].<sup>35)</sup>

- 試験の種類：非盲検無作為化第Ⅲ相試験
- 対象：Ⅰ～ⅣB期および再発の子宮癌肉腫および卵巣・卵管・腹膜癌肉腫
- 用法・用量：21日間を1サイクルとして、パクリタキセル1回175 mg/m<sup>2</sup>との併用で、カルボプラチン1回 AUC 6 mg/mL x min（放射線療法歴のある場合は AUC 5 mg/mL x min）を第1日目に静脈内投与し、6～10サイクル継続する。
- 試験デザイン：TC療法の、パクリタキセルとイホスファミドの併用投与（以下、「PI療法」）に対する非劣性試験
- 主要評価項目：OS
- 例数：2009年8月～2014年3月の間に、637例（PI療法群318例、TC療法群319例）が登録された。
- 有効性評価：OSの中央値は、PI療法群29カ月、TC療法群37カ月、ハザード比0.87 [90%信頼区間：0.70-1.075]であり、信頼区間の上限が非劣性マージン1.2を下回ったことからTC療法のPI療法に対する非劣性が示された。優越性は示されなかった。PFSの中央値は、PI療法群16.3カ月、TC療法群11.7カ月、ハザード比0.735 [95%信頼区間：0.58-0.93]であり、TC療法の非劣性・優越性ともに示された。
- 安全性評価：Grade 3以上の有害事象はPI療法群の65%、TC療法群の90%に認められた。TC療法群で認められた有害事象の多くは血液毒性であったが、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤は6例で使用されたのみであった。錯乱および尿路出血がPI療法群で有意に多く認められた。
- 総合評価：子宮体癌の一亜型である子宮癌肉腫を含む癌肉腫に対して、TC療法は新たな標準治療になると考えられる。

また、以下では、「欧米等6か国での標準的使用状況」の「米国」の「ガイドラインの根拠論文」に記載されている文献について記載する。

4) M A Sovak, J Dupont, M L Hensley, N Ishill, et al. Paclitaxel and carboplatin

in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):197-203. <sup>13)</sup>

- 試験の種類：後向き研究
- 対象：未治療または術後残存病変を有するⅢ～Ⅳ期の子宮体癌患者
- 用法・用量：用量の範囲としては、パクリタキセル 1 回 60～175 mg/m<sup>2</sup> との併用で、カルボプラチン 1 回 AUC 4～6 mg/mL x min が投与されていた。用法は、3 または 4 週間ごとの投与が最も多かった。
- 例数：1996 年 6 月～2004 年 5 月の間に TC 療法の投与を受けた 85 例が対象とされた。
- 有効性評価：全奏効割合は 43%、PFS の中央値は 5.3 カ月、OS の中央値は 13.2 カ月であった。
- 安全性評価：Grade 3 以上の末梢神経障害が 5.9 % (5/85 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、8 % (7/85 例) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

5) D Pectasides, N Xiros, G Papaxoinis, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2):250-4. <sup>14)</sup>

- 試験の種類：後向き研究
- 対象：未治療のⅢ期、Ⅳ期および再発の子宮体癌患者
- 用法・用量：21 日間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 1 回 175 mg/m<sup>2</sup> との併用で、カルボプラチン 1 回 AUC 5 mg/mL x min が第 1 日目に静脈内投与され、6～9 サイクル継続された。
- 例数：2004 年 1 月～2007 年 9 月の間に TC 療法の投与を受けた 47 例が対象とされた。
- 有効性評価：全奏効割合は 62 % [95%信頼区間：47-76]、PFS の中央値は 15 カ月、OS の中央値は 25 カ月であった。
- 安全性評価：Grade 3 以上の好中球数減少が 36 % (17/47 例)、発熱性好中球減少症が 6 % (3/47 例)、末梢神経障害が 6 % (3/47 例) に認められた。

6) B Sorbe, H Andersson, K Boman, et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):803-8. <sup>15)</sup>

- 試験の種類：非盲検非対照第Ⅱ相試験
- 対象：未治療のⅢ期、Ⅳ期および再発の子宮体癌患者
- 用法・用量：21 日間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 1 回 175 mg/m<sup>2</sup>

との併用で、カルボプラチン 1 回 AUC 5 mg/mL x min を第 1 日目に静脈内投与し、6~9 サイクル継続する。

- 例数：2000 年 1 月～2004 年 12 月の間に 66 例が登録された。
- 有効性評価：全奏効割合は 67 % [95%信頼区間：55-78]、奏効期間の中央値は 14 カ月、3 年 OS 率は 33%であった。
- 安全性評価：Grade 3 以上の末梢神経障害が 13.6 % (9/66 例)、好中球数減少が 7.5 % (5/66 例)、悪心嘔吐が 6 % (4/66 例)、血小板数減少が 4.5 % (3/66 例) に認められた。

<日本における臨床試験等\* >

1) Nomura H, Aoki D, Michimae H, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):833-40.<sup>36)</sup>

- 試験の種類：非盲検無作為化第Ⅲ相試験 (JGOG2043)
- 対象：再発中・高リスクの子宮体癌術後患者 (I～IV期)
- 用法・用量：21 日間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 1 回 180 mg/m<sup>2</sup> との併用で、カルボプラチン 1 回 AUC 6 mg/mL x min を第 1 日目に静脈内投与し、6 サイクル継続する。
- 試験デザイン：ドセタキセル水和物 (以下、「ドセタキセル」) とシスプラチンの併用投与 (以下、「DP 療法」) または TC 療法の、ドキソルビシン塩酸塩とシスプラチンの併用投与 (以下、「AP 療法」) に対する優越性試験
- 主要評価項目：PFS
- 例数：2006 年 11 月～2011 年 1 月の間に、788 例 (AP 療法群 263 例、DP 療法群 263 例、TC 療法群 262 例) が登録された。
- 有効性評価：5 年 PFS 割合は、AP 療法群 73.3 %、DP 療法群 79.0 %、TC 療法群 73.9 % であり、3 群間に有意差は認められなかった。5 年 OS 割合は AP 療法群 82.7 %、DP 療法群 88.1 %、TC 療法群 86.1 % であった。
- 安全性評価：TC 療法群において頻度の高い Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 91.5 % (237/259 例)、白血球減少 66.0 % (171/259 例)、貧血 29.9 % (75/259 例)、血小板減少 19.3 % (50/259 例) であった。投与中止に至った有害事象は、TC 療法群の 12.2 % (32/259 例) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 総合評価：再発中・高リスクの術後子宮体癌に対して、TC 療法を含むタキサン系抗悪性腫瘍薬と白金系抗悪性腫瘍薬の併用投与は治療選択肢の一つとなり得る。

2) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). Ann Oncol. 2011;22(3):636-42.<sup>17)</sup>

- 試験の種類：非盲検無作為化第Ⅱ相試験（JGOG2041）
- 対象：FIGO Ⅲ/Ⅳ期または再発の子宮体癌
- 用法・用量：21日間を1サイクルとして、ドセタキセル1回60mg/m<sup>2</sup>またはパクリタキセル1回180mg/m<sup>2</sup>との併用で、カルボプラチン1回AUC 6 mg/mL x min を第1日目に静脈内投与し、6サイクル継続する。
- 試験デザイン：DP療法、ドセタキセルとカルボプラチンの併用投与（以下、「DC療法」）またはTC療法の並行非比較デザイン
- 主要評価項目：奏効割合
- 例数：2003年12月～2005年5月の間に、95例が登録され、うち90例が適格であった（DP療法群、DC療法群、TC療法群各30例）。
- 有効性評価：奏効割合は、DP療法群51.7%、DC療法群48.3%、TC療法群60.0%であった。
- 安全性評価：頻度の高いGrade 3以上の有害事象は、DC療法群およびTC療法群でそれぞれ、好中球減少90.0%（27/30例）および76.6%（23/30例）、血小板減少症および食欲不振各10.0%（各3/30例）、悪心6.7%（2/30例）および10.0%（3/30例）、発熱性好中球減少症6.7%（2/30例）および3.3%（1/30例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 総合評価：進行・再発の子宮体癌に対して、DC療法およびTC療法を含むタキサン系抗悪性腫瘍薬と白金系抗悪性腫瘍薬の併用投与は第Ⅲ相試験の試験治療群となり得る。

※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) Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. Lancet. 2016;387(10023):1094-1108.<sup>37)</sup>

局所療法の適応とならない再発の子宮体癌に対して、TC療法はTAP療法と同程度に有効であり、毒性も少なく、第一選択薬として使用されることが多くなっている。

(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) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 11ed. <sup>38)</sup>

Ⅱ期の術後子宮体癌のうち Grade 3 の類内膜腺癌に対しては、放射線療法または腔内照射+TC 療法を推奨する。漿液性および明細胞癌に対しては、術後化学療法が広く用いられる。

Ⅲ期の術後子宮体癌に対しては、同時化学放射線療法に引き続いて4サイクルのTC療法が予後を改善させる。

Ⅳ期および再発の子宮体癌に対しては、3週間毎のTC療法が通常の一次化学療法である。

2) UpToDate: Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers <sup>39)</sup>/ Treatment of metastatic endometrial cancer <sup>40)</sup>.

術後化学療法を受ける再発高リスクの子宮体癌のほとんどには、TC療法が推奨される。化学療法未治療の転移性子宮体癌に対して、シスプラチンを含む併用化学療法よりもTC療法が推奨される <sup>12)</sup>。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 第5版 <sup>41)</sup>

再発治療：GOG209 試験 <sup>12)</sup> の結果を受け、TC療法も標準治療とみなされる。

(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>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Uterine Neoplasm ver.1.2020 <sup>10)</sup>

再発、転移性および術後再発高リスクの子宮体癌に対して、TC療法等のカルボプラチンを含む併用化学療法がcategory 2A (子宮体癌の一重型である子宮癌肉腫に対してはcategory 1) で推奨される。

2) PDQ® Cancer Information Summaries: Adult Treatment: Endometrial Cancer <sup>11)</sup>

術後再発高リスクのⅠ期およびⅡ期の子宮体癌に対して、TC療法±放射線療法が推奨される。Ⅲ期、Ⅳ期および再発の子宮体癌に対してTC療法が推奨される。

3) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up <sup>31)</sup>

進行・再発の子宮体癌に対して、標準治療は3週間毎のTC療法6サイクルである。これは、TAP療法と比較して同等の有効性およびより低い毒性を示した無作為化試験の予備的な報告<sup>12)</sup>に基づいている。

<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 2018年版<sup>42)</sup>

CQ17: 術後薬物療法に推奨される薬剤として、再発高リスク群に対してAP療法とともに、TC療法等のタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法も考慮される。

CQ28: 切除不能または残存病巣を有する進行・再発子宮体癌に対する化学療法として、進行症例にはTAP療法またはTC療法、再発症例にはAP療法、TC療法または単剤療法が考慮される。

(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

1) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, et al. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3):456-9.<sup>2)</sup>

2005年に婦人科悪性腫瘍研究機構(Japanese Gynecologic Oncology Group; JGOG)が実施した全国調査。術後化学療法として、59.5%の患者でTC療法、5.3%の患者でドセタキセルとカルボプラチンの併用投与が投与されていた。

2) Matsuura M, Satohisa S, Teramoto M, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin in patients with gynecologic cancers: A randomized, multicenter, phase-II trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1607-13.<sup>43)</sup>

婦人科癌に対してTC療法を受ける患者を対象とした、デキサメタゾンの用法を比較する非盲検無作為化第II相試験。子宮体癌40例が登録され、パクリタキセル1回175 mg/m<sup>2</sup>との併用でカルボプラチン1回AUC 6が投与されていた。

3) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2013;109(4):859-65.<sup>44)</sup>

中等度催吐性の抗悪性腫瘍薬を受ける患者を対象とした、アプレピタントおよ

びデキサメタゾンの用法・用量を比較する二重盲検無作為化第Ⅱ相試験。子宮体癌 28 例が登録され、パクリタキセルとの併用でカルボプラチン 1 回 AUC 5～6 が投与されていた。

(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) 子宮体癌

子宮体癌に対するカルボプラチンは、欧米等 6 カ国では承認されていないものの、進行・再発または術後の子宮体癌を対象として実施されたパクリタキセル等との併用投与の臨床試験成績に基づいて、国際的な診療ガイドラインおよび教科書等において標準治療として推奨されている。海外においては術後療法として放射線療法および化学放射線療法が広く行われている一方で、国内では放射線療法よりも化学療法が選択されているといった国内外の医療環境の違い等を踏まえても、国内において子宮体癌に対するカルボプラチンの有用性は期待できる。また、国内臨床試験においても子宮体癌に対するカルボプラチンの一定の有効性が認められている。したがって、上記の要望効能・効果を設定した。

<要望用法・用量について>

1) パクリタキセルまたはドセタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

海外および国内で実施された臨床試験においては、カルボプラチンの用法・用量は AUC 6 mg/mL x min を 3 週間ごとに投与する設定が最も多い。既承認用法・用量は何れも mg/m<sup>2</sup> 表記であるが、日常診療では AUC 表記での用量が汎用されている。しかしながら、AUC に基づく投与量を算出するために必要となる糸球体濾過量 (GFR) の数値を正確に算出する方法としてコンセンサスが得られた方法がない等、当該パラメータを用量の設定に必須なものとして用法・用量中に記載することは適当でないと判断されていること等 (「公知申請への該当性に係る報告書: カルボプラチン (乳癌)」参照) から、既承認用量と同一の 1 回 300～400mg/m<sup>2</sup> と設定した。

カルボプラチン AUC 6 mg/mL x min での用量設定は、本邦で実施されたカルボプラチンの製造販売後特別調査 (AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査) の 15 例において、ほとんどが既承認の用量の範囲内 (1 回 300～400 mg/m<sup>2</sup>) に収まっていた (「医

療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」参照）。また、今村らによる国内医療機関 112 施設の実態調査<sup>45)</sup>では、約半数で米国食品医薬品局や米国国立がん研究所のがん治療評価プログラム (CTEP) の通知に基づいて、カルボプラチン投与量の上限設定を行われていたことが示されている。したがって、AUC 6 mg/mL x min が、1 回 300~400 mg/m<sup>2</sup> の範囲を逸脱する可能性は低いと考える。

カルボプラチンと併用投与される際に用いられる抗悪性腫瘍剤として、海外臨床試験ではさまざまな薬剤が検討されているものの、国内臨床試験成績<sup>36), 17)</sup>があり、国内の診療ガイドライン<sup>42)</sup>に記載され、国内使用実態<sup>2)</sup>が確認されている以下の薬剤が適切と考える。用量・用量は国内臨床試験での設定に基づく。

- パクリタキセル 180 mg/m<sup>2</sup> 3 週間ごと
- ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> 3 週間ごと

<臨床的位置づけについて>

- 1) 子宮体癌に対して、カルボプラチンとパクリタキセルまたはドセタキセルとの併用投与は標準治療として位置づけられる。

-

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 子宮体癌に対するカルボプラチンについて、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績、国際的な診療ガイドラインの記載内容等から、有効性は示されている。また、要望用法・用量は、本邦において他癌腫に対して承認されている用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで管理可能と考える。したがって、現時点で追加すべき試験または調査の必要はないと考える。

#### 5. 備考

<その他>

- 1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 日本産婦人科学会 婦人科腫瘍委員会. 2017 年度患者年報. 日産婦誌 2019;71(5):669-724.
- 2) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, et al. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic

- Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):456-9.
- 3) 米国添付文書
  - 4) 英国添付文書
  - 5) European Medicines Agency. Carboplatin: List of nationally authorized medicinal products, 5 September 2019. Available from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/carboplatin-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00000559/201901\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/carboplatin-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00000559/201901_en.pdf)
  - 6) 独国添付文書
  - 7) 仏国添付文書
  - 8) 加国添付文書
  - 9) 豪国添付文書
  - 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Uterine Neoplasms ver.1.2020.
  - 11) PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Endometrial Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <12/17/2019>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq>. Accessed <04/02/2020>.
  - 12) Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771 [abstract].
  - 13) Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):197-203.
  - 14) Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, et al. *Gynecol Oncol*. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. 2008;109(2):250-4.
  - 15) Sorbe B, Andersson H, Boman K, et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):803-8.
  - 16) Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2044-51.
  - 17) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol*. 2011;22(3):636-42.
  - 18) Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, et al. Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):452-58.

- 19) Mustea A, Koensgen D, Belau A, et al. Adjuvant sequential chemoradiation therapy in high-risk endometrial cancer: results of a prospective, multicenter phase-II study of the NOGGO (North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(5):975-83.
- 20) Jutzi L, Hoskins P, Lim P, et al. The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):581-5.
- 21) de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1114-1126.
- 22) Kiess AP, Damast S, Makker V, et al. Five-year outcomes of adjuvant carboplatin/paclitaxel chemotherapy and intravaginal radiation for stage I-II papillary serous endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):321-5.
- 23) Boruta DM 2nd, Gehrig PA, Fader AN, et al. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol*. 2009;115(1):142-53.
- 24) Huh WK, Powell M, Leath CA 3rd, et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical Stage I patients with and without adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):470-5.
- 25) Fader AN, Drake RD, O'Malley DM, et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer*. 2009;115(10): 2119-27.
- 26) Kelly MG, O'malley DM, Hui P, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2005;98(3):353-9.
- 27) Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):677-82.
- 28) Dietrich CS 3rd, Modesitt SC, DePriest PD, et al. The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in Stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol*. 2005;99(3):557-63.
- 29) Townamchai K, Berkowitz R, Bhagwat M, et al. Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):18-21.
- 30) Barney BM, Petersen IA, Mariani A, et al. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(1):109-15.
- 31) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.

2016;27(1):16-41.

32) Dean, A, Mileskin, L, Cancer Council Australia Endometrial Cancer Guidelines Working Party. After hysterectomy, what is the role of chemotherapy (concurrent/concomitant, sequential, sandwich, chemoradiation) in the management of early stage high risk endometrial cancer [Version URL: <https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=86688>, cited 2020 Apr 2]. Available from [https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical\\_question:After\\_hysterectomy,\\_what\\_is\\_the\\_role\\_of\\_chemotherapy\\_\(concurrent/concomitant,\\_sequential,\\_sandwich,\\_chemoradiation\)\\_in\\_the\\_management\\_of\\_early\\_stage\\_high\\_risk\\_endometrial\\_cancer](https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:After_hysterectomy,_what_is_the_role_of_chemotherapy_(concurrent/concomitant,_sequential,_sandwich,_chemoradiation)_in_the_management_of_early_stage_high_risk_endometrial_cancer)

33) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2422-31.

34) de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.

35) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naive patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(15)\_suppl 5500-5500 [abstract].

36) Nomura H, Aoki D, Michimae H, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):833-40.

37) Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-1108.

38) Alektiar KM, Abu-Rustum NR, Fleming GF. Chapter 75: Cancer of the Uterine Body. In: Devita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 11ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA, 2018.

39) Fleming G, DiSilvestro PA. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.

40) Campos SM, Cohn DE. Treatment of metastatic endometrial cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.

41) 日本臨床腫瘍学会 編. 新臨床腫瘍学 改訂第5版. 南江堂, 2018.

42) 日本婦人科腫瘍学会 編. 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版. 金原出版株式会社, 2018.

43) Matsuura M, Satohisa S, Teramoto M, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin in patients with gynecologic cancers: A randomized,

multicenter, phase-II trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1607-13.

44) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2013;109(4):859-65.

45) 今村知世, 加藤有紀子, 下方智也ら. カルボプラチン投与量算出における Calvert 式利用に関する実態調査. *医療薬学.* 2015;41(11):759-67.