

(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-133
	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。)	子宮平滑筋肉腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	子宮平滑筋肉腫：1日1回、ドセタキセルとして、75 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)、放射線骨盤内照射歴を有する場合はドセタキセルとして 50mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。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)	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</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>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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 婦人科腫瘍の中で予後不良の疾患の一つである。</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シソルビシン、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/m<sup>2</sup> Day 1,8 とドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> Day 8 の3週間間隔投与については、欧米において主な治療レジメンとされていない。したがって「ウ」には該当しない。</p>
備考	

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 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="3">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン 子宮腫瘍 (Uterine Neoplasms version 1.2012)</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>UTSARC-A, MS16</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用)</td> <td>ゲムシタビン 900 mg/m<sup>2</sup>、90 分、1 日目、8 日目。 ドセタキセル 75-100 mg/m<sup>2</sup>、8 日目。</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 (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン 子宮腫瘍 (Uterine Neoplasms version 1.2012)	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	UTSARC-A, MS16	用法・用量 (または用法・用)	ゲムシタビン 900 mg/m <sup>2</sup> 、90 分、1 日目、8 日目。 ドセタキセル 75-100 mg/m <sup>2</sup> 、8 日目。																																															
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 (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン 子宮腫瘍 (Uterine Neoplasms version 1.2012)																																																							
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	UTSARC-A, MS16																																																							
	用法・用量 (または用法・用)	ゲムシタビン 900 mg/m <sup>2</sup> 、90 分、1 日目、8 日目。 ドセタキセル 75-100 mg/m <sup>2</sup> 、8 日目。																																																							

	量に関連のある記載箇所)	「ガイドライン上は用量が明記されていないが、この用量で使用されていると推察できる」
	ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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.</li> <li>● 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.</li> <li>● 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.</li> </ul>
	備考	公的医療保険：NCCN compendium (2A)
英国	ガイドライン名	Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas.
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<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>
	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>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): 1706–1712</p>
	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)	<p>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</u></p>

		<u>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	独国と同じ
	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	米国と同じ
	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>

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、日本産科婦人科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/m<sup>2</sup>、90 分、1 日目、8 日目

ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> 8 日目

3 週ごと、4 サイクル

Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) 150 μg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>、8日目。

GCSF 150 μg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>、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ビシンを含む療法が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/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>、8日目。

GCSF 150 μg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>、8日目。

GCSF 150 μg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、120 分（10 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>、90 分（10 mg/m<sup>2</sup>/min）、1 日目、8 日目、21 日ごと。ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>、60 分、8 日目、21 日ごと。

9 日目又は 10 日目から、GCSF 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/m<sup>2</sup> を day1 および day8 に、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> を day1 および day8 に、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup> 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、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。

<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/m<sup>2</sup> を投与し D8 に GEM1000mg/m<sup>2</sup>、TXT80mg/m<sup>2</sup> 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功率を示した。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/m<sup>2</sup>(day8) +gemcitabine 0.8g/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>)とドセタキセル (60mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>)とドセタキセル (75mg/m<sup>2</sup> 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、子宮腔上部摘出術、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/m<sup>2</sup>,第 2 日,ビンクリスチン 1.0mg/m<sup>2</sup>,第 1,5 日,ドキシソルビシン 40mg/m<sup>2</sup>,第 2 日,ダカルバジン 200mg/m<sup>2</sup>,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/m<sup>2</sup>,第 1,8 日と DT 100mg/m<sup>2</sup>,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  $\mu$ g を 8 日間投与した。2 クール目から GM を 700mg/m<sup>2</sup>、DT を 75mg/m<sup>2</sup> 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+CBDC+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/m<sup>2</sup> (day1 および day8) +ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup> (day8) を、レベル 1 としてゲムシタビン 800mg/m<sup>2</sup> (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m<sup>2</sup> (day8) を、レベル 2 としてゲムシタビン 1000mg/m<sup>2</sup> (day1 および day8) +ドセタキセル 70mg/m<sup>2</sup> (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：日本の 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/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、ドセタキセル 50 mg/m<sup>2</sup>、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). *Ann. 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+ゲムシタビン療法の、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/m<sup>2</sup>、1 日目 (または 8 日目)、ゲムシタビン 800 mg/m<sup>2</sup>、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例が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/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup> (level 0)、1000 mg/m<sup>2</sup> (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/mm<sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>、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 例がドキシソルビシン（エイフォスファミド）であった。CR9%、PR44%、SD21%であった。ドキシ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% (ドキシソルピシンの奏効率 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

#### 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際 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 μ g/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 (philgrastim)の rescue が必須であり、5 μ g/kgD9-15 の連日投与か、philgrastim 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/m<sup>2</sup>、1日目・8日目）とドセタキセル（100mg/m<sup>2</sup>、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

表 1 (2) 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	
8	性 年 原	女性 40 歳代 子宮平滑筋肉腫	ドセタキセル水和物 ゲムシタピン塩酸塩	S O	DR DR	70mg/m2×回 800mg/m2×回		2009/01/23	子宮平滑筋肉腫	紅斑	非	非	回 (2009/02 約 10 日後)
9	性 年 原 合 合	女性 61 歳 子宮平滑筋肉腫 肺転移 胸水	ドセタキセル水和物 ゲムシタピン塩酸塩	S O	DR DR	70mg/m2×1 回/3 週 800mg/m2×回/3 週			子宮平滑筋肉腫	過敏症	不	非	不
10	性 年 原	女性 肉腫	ドセタキセル水和物 塩酸ゲムシタピン	S S	DR DR	70mg/m2×1 回/3 週 800mg/m2×1 回/3 週			肉腫 肉腫	間質性肺疾患	不	重(F)	不
11	性 年 原	女性 40 歳 子宮平滑筋肉腫	ドセタキセル水和物 ゲムシタピン塩酸塩	S O	DR DR	100mg/m2×回 1000mg/m2×回/1 日			子宮平滑筋肉腫	下痢 湿疹	非 非	非 非	回 不
12	性 年 原 合 合 既	女性 35 歳 再発平滑筋肉腫 肝転移 卵巣転移 平滑筋肉腫	ドセタキセル水和物 塩酸ゲムシタピン 塩酸アザセロン リン酸デキサメタゾンナトリウム ファモチジン マレイン酸クロルフェニラミン 臭化ブチルスコポラミン	S O O O O O O	DR IV IV IV IV IV IV IV XX	80mg/m2×1 回/1 日 1000mg×回/1 日 800mg×回/1 日 10mg×1 回/1 日 6.6mg×1 回/1 日 20mg×1 回/1 日 5mg×1 回/1 日	2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/01 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/02	2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/01 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/02 2010/06/01 2010/06/02 2010/06/02	再発平滑筋肉腫 再発平滑筋肉腫 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬 前投薬	過敏症 酸素飽和度低下 血圧低下 動悸 呼吸困難 胸部不快感 腹痛 過敏症 動悸	非 非 非 非 非 非	非 非 非 非	回(2010/06/01)         回(2010/06/01) 不(2010/06/02)

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>

ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法は、子宮平滑筋肉腫に対して、ドキソ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、エビデンスとしては十分ではないと考える。

<要望用法・用量について>

海外でガイドライン記載の根拠となっている論文におけるドセタキセルの用量は主に 100 mg/m<sup>2</sup> であり、日本産科婦人科学会からの要望用量である 75mg/m<sup>2</sup> とは異なる。

<臨床的位置づけについて>

ゲムシタビン(900mg/m<sup>2</sup>を 90 分かけて点滴静注)とドセタキセル (100mg/m<sup>2</sup>) 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、ドキソルビシン、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/m<sup>2</sup> を用いた併用に関する報告は極めて少なく、単剤での安全性プロファイルを考慮すると日本人で投与することには安全性の懸念があると考ええる。

日本産科婦人科学会が要望してい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 75mg/m<sup>2</sup> であり、海外では Adjuvant 療法で一報報告されているのみであり、同様に十分なエビデンスに基づく標準療法とは言えない。

したがって、本要望の治療レジメン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.
  - 13) 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.
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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) Kanjeeikal 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](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.