

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>9 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>塩酸ゲムシタビン注射用</p>
	<p>販売名</p>	<p>ジェムザール注射用 200mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>日本イーライリリー</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本婦人科腫瘍学会  (選定理由) 「子宮体がん治療ガイドライン」を出版するなど、婦人科腫瘍に関連する影響力が大きい。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>子宮平滑筋肉腫</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>子宮平滑筋肉腫の場合: ゲムシタビンとして1回 900mg/m<sup>2</sup>、放射線骨盤内照射歴を有する場合はゲムシタビンとして 675mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を 90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>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>婦人科腫瘍の中で最も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>ゲムシタビン+ドセタキセル療法は、米国 NCCI のガイドラインで推奨され(category 2A)、かつ保険収載されている。また、米国において現在進行中の臨床試験の標準療法となっている。国内で子宮平滑筋肉腫の適応がある薬剤(ドキシソルビシン、イホスファミド)と比較して有効であり、また軟部肉腫、肺癌、消化器癌など多癌腫でも安全性が確認されている。</p>
<p>備考</p>	<p>本薬剤は基本的に子宮平滑筋肉腫に対して、ドセタキセル水和物注射液と併用する事からドセタキセル水和物注射液と同じ順位とした。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국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 개국での承認内容]</p>																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="399 1489 1382 1534">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 data-bbox="399 1534 502 1727" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="502 1534 758 1579">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1534 1382 1579">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1579 758 1624">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1579 1382 1624"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1624 758 1668">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1624 1382 1668"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1668 758 1727">備考</td> <td data-bbox="758 1668 1382 1727"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1727 502 1919" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="502 1727 758 1771">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1727 1382 1771">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1771 758 1816">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1771 1382 1816"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1816 758 1861">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1816 1382 1861"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1861 758 1919">備考</td> <td data-bbox="758 1861 1382 1919"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1919 502 2007" rowspan="2">独国</td> <td data-bbox="502 1919 758 1964">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1919 1382 1964">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1964 758 2007">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1964 1382 2007"></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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果	
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)	承認なし																								
	効能・効果																									
	用法・用量																									
	備考																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																								
	効能・効果																									
	用法・用量																									
	備考																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																								
	効能・効果																									

		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input 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 (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・用量に関連のある記載箇所）		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。 「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.</li> </ul>	

		<p>2008;109:329-334.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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	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	
独国	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	
仏国	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	
	加国	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	Canada formulary (Cancer Care Ontario Formulary)
	豪州	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) 2011年9月8日、PubMedにて、Leiomyosarcoma, Uterus, Uterine, Chemotherapy, Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, English, published in the last 5 years で検索し、9件が該当した。このうちゲムシタビン、ドセタキセルに関連する記載がある文献3つを選択した。除外された文献は、分子標的薬(3)、軟部肉腫(1)、放射線療法(1)、レトロスペクティブ予後解析(1)の文献である。さらに NCCN ガイドラインで引用されている文献(1件)と用法・用量に関連する文献(4件)を追加した。

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

単アーム第 II 相試験

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

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

結果：25 例が登録、23 例が解析可能。

主要評価項目：2 年無増悪生存率(PFS)

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。

安全性評価：

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。

結論：ヒストリカルデータ(約 30%)よりも優れていた。

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

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>、90分、1日目、8日目。

ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>、8日目。

Granulocyte-colony-stimulating factor (GCSF) 150 μg/m<sup>2</sup>は9日目~15日目まで併用。

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、また毒性は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。

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。

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。

結論：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+ドセタキセル療法は、有効である。

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

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。

Granulocyte-colony-stimulating factor (GCSF) 150 μg/m<sup>2</sup>は9日目~15日目まで併用。

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、また毒性は 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。

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

50% (19/38) が 6 コース以上施行可能。

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。

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。

結論：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+ドセタキセル療法は、高い奏効率であった。

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 総試験の結果

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

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。

Granulocyte-colony-stimulating factor (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。ドキソルビシン治療群の 50%に効果を

認めた。

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。

PFSは5.6ヶ月(4-10ヶ月)であった。

結論：治療歴にかかわらず平滑筋肉腫患者に対するゲムシタビン+ドセタキセル療法は忍容性と高い効果を認める。

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。

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。

主要評価項目：24週後の奏効率(CR+PR)

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。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。GD群は毒性のために継続期間が短かった。

結論：GD療法はPFS、OSともG単剤療法よりも優れているが、毒性が強い。

6. 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みる。

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。

結論：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 日目は、有効であり、プラチナベースの化学療法よりも忍容性が高い。

7. 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)において、ドセタキセル+ゲムシタビン療法がドセタキセル単剤療法よりも生存期間が延長するのかをみる試験。

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

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。併用療法群に 3 例の ILD による治療関連死を認めた。ILD 以外の毒性は、両群同等であった。ILD を予測可能な因子は不明であった。生存率は、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。

結論：前治療のある NSCLC では、ドセタキセル+ゲムシタビン療法は ILD の率が高いため、ドセタキセル単剤療法が良い。

8. 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。

結論：プラチナベース化学療法後に再発した PS の良い NSCLC において、ゲムシタビン、ドセタキセル併用化学療法は有効で、忍容性がある。

< 海外における臨床試験等 >

- 1) 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. 本試験は、子宮平滑筋肉腫に対する標準療法であるゲムシタビン+ドセタキセル療法にベバシズマブの上乗せ効果をみる第 III 相試験である。現在登録中。
- 2) 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. 本試験は、完全摘出後の子宮平滑筋肉腫に対するアジュバントの標準療法であるゲムシタビン+ドセタキセル療法後にドキソルビシンを加える第 II 相試験である。現在登録中。

< 日本における臨床試験等 >

- 1) 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

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、子宮平滑筋肉種 1c 期 (pT1cN0M0) と診断。術後 6 ヶ月目に多発性肺転移、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。

2) 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。

3) 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。

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

近年 Gemcitabine (GEM) と Docetaxel (DOC) を使用した軟部肉腫に対する化学療法の高い奏効率の報告が多くみられるようになった。今回我々は、子宮平滑筋肉腫再発に対して GEM と DOC を併用した化学療法で著効を示した症例を経験したので報告し、文献的考察及び今後の展望を述べたい。【症例】55 歳，0 経妊，53 歳閉経。不正性器出血を主訴に近医を受診し，7 cm 大の変性筋腫の診断で紹介となった。貧血の進行のため，同日緊急で腹式子宮全摘出および両側付属器摘出術を施行し，病理診断で子宮平滑筋肉腫と診断された。術後化学療法として TTJ (TXL+CBDCA+THP) を 6 コースおこなった。化学療法終了 2 ヶ月後に膣断端再発 (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 コース終了後膣断端腫瘍，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。

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

2011 年 9 月 8 日、PubMed にて、Leiomyosarcoma, Uterus, Uterine, Chemotherapy, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, English, published in the last 10 years で検索し、22 件が該当した。このうちゲムシタビン、ドセタキセルに関連する記載がある文献 7 つを選択した。除外された文献は、分子標的薬(4)、鼻腔平滑筋肉腫(2)、子宮頸部平滑筋肉腫(1)、軟部肉腫(3)、子宮癌肉腫(1)、手術療法(1)、放射線療法(1)、レトロスペクティブ予後解析(1)、ゲムシタビン、ドセタキセルについての記載がないディベート(1)の文献である。

- 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 例がドキソルビシン (±イフォスファミド) であった。CR9%、PR44%、SD21%であった。ドキソルビシン投与歴のある例での奏効率は 50%であった。

- 2) Reed NS. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol.* 2008;20:470-478.

スローン・ケタリング病院から、ドセタキセルとゲムシタビンを用いた初めての興味ある報告がなされた。29 例の平滑筋肉腫を含む 34 例において 53%の奏効率であった。それぞれ単剤ではそれほど高い有効性を示さなかったが、驚くべきことに併用することにより優れた奏効率を示した。毒性が強く GCSF を必要とするが、新しい併用療法として有望であることには間違いない。

- 3) Lin JF, Slomovitz BM. Uterine sarcoma 2008. *Curr Oncol Rep.*

2008;10:512-518.

転移性子宮平滑筋肉腫における最新の化学療法は、ゲムシタビン+ドセタキセル療法である。GOGの第II相試験では、初回療法として36% (CR5%、PR31%)、セカンドライン療法として27% (CR6%、PR21%)で、ともに6ヶ月以上の奏効期間である。

- 4) Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S, et al. Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World J Surg Oncol.* 2009;38:1477-1478

補助化学療法として有効な報告はなかったが、最近完全切除されたI~IV期の子宮平滑筋肉腫に対する4コースのゲムシタビン+ドセタキセル療法の第II相試験では、2年PFSがヒストリカルデータと比較して良好であった。

- 5) Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;10:1188-1198.

ゲムシタビンはドセタキセルとの併用で、子宮平滑筋肉腫に有効である。軟部肉腫では、ゲムシタビン単剤療法と比較してPFS、OSともに優っていたが、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% (ドキソルビシンの奏効率20-30%と比較して良好)、セカンドライン療法として27%であった。しかし高い奏効率がそのまま生存率延長に直結しないことは多いが、これらの結果は有望である。さらに本療法には心毒性と関連しないため、長期投与が可能である。

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

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

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

##### 1) Clinical Gynecologic Oncology 7th 2007, p194

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

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

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

##### 3) DeVita 8th, 1788

ゲムシタビンとドセタキセルの併用は、子宮平滑筋肉腫に対して特に有効である。

#### <日本における教科書等>

##### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版, P600

###### 補助化学療法 2)子宮平滑筋肉腫

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

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

##### 2) 産婦人科レビュー2011 p89

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

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

##### 3) 婦人科がん標準化学療法の実際 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)+G-CSF (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+G-CSF 5 μg/kg D9-15, SC. ゲムシタピンの投与法は, fixed-dose, 10mg/sqm/mim: 90 分とされており,本投与法は日本では承認されていませんまた, G-CSF (philgrastim)の rescue が必須であり, 5 μg/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る.

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

<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ピ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

該当資料なし。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 子宮平滑筋肉腫に対するゲムシタビン、ドセタキセル併用療法を要望する。

理由：

- エビデンスの高い臨床試験の結果、Review、教科書等への標準療法としての記載が存在する（文献 1～6、8、15-27）。
- NCCN ガイドラインに記載されている（文献 28）。
- 子宮体がん治療ガイドライン 2009 に記載されている（文献 29）。
- 米国、カナダで保険収載されている（文献 30、31）。
- 現在米国で行われている大規模臨床試験の標準アームとなっている（文献 9、10）。
- 日本においても多くの発表がある（文献 11-14）。

< 要望用法・用量について >

1) ゲムシタビンとして 1 回 900 mg / m<sup>2</sup>、放射線骨盤内照射歴を有する場合はゲムシタビンとして 675 mg / m<sup>2</sup>（体表面積）を 90 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。

理由

引用論文におけるゲムシタビン、ドセタキセルの用法、用量は、ゲムシタビン 800~1000mg/m<sup>2</sup>、60~90分、1日目、8日目。ドセタキセル 70~100mg/m<sup>2</sup>、1日目、である。

有害事象は血液毒性が主であり、GCSF投与により重篤な発熱性好中球減少症を認めていない。また肺癌において重篤な間質性肺炎を認めているが、肺癌では喫煙等による（潜在的）肺機能低下があると考えられること、前治療歴のある患者が対象であることなどから、このまま子宮平滑筋肉腫に当てはめることはできない。

この間質性肺炎を考慮しても、子宮平滑筋肉腫患者に対して忍容性があり、本邦においても十分施行可能であると考ええる。

したがって、術後補助治療と同じ用法・用量（文献1）である本要望用法・用量は妥当であると判断する。

● 術後補助治療

➤ 子宮平滑筋肉腫

ゲムシタビン（G）900mg/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。ドセタキセル（D）75mg/m<sup>2</sup> 8日目。3週ごと、4サイクル。全例の4コース完了し、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（文献1）。

● 初回治療

➤ 子宮平滑筋肉腫

G900 mg/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。D100 mg/m<sup>2</sup>、8日目。GCSF 150 μg/m<sup>2</sup>は9~15日目まで併用。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、G 675 mg/m<sup>2</sup>、90分、1日目、8日目。D75 mg/m<sup>2</sup>、8日目に減量。50%が6コース以上施行可能。グレード3・4の好中球減少 17%、グレード3の貧血 24%、グレード3・4の血小板減少 14.5%。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（文献3）。

➤ 転移性軟部肉腫

G900 mg/m<sup>2</sup>、90分（10 mg/m<sup>2</sup>/min）、1日目、8日目。D100 mg/m<sup>2</sup>、60分、8日目、21日ごと。毒性のために継続期間が短かったが、G単剤療法よりも優れている（文献5）。

➤ Non-small cell lung cancer (NSCLC) 日本

第I相試験で推奨用量はG1000 mg/m<sup>2</sup>、1日目、8日目、D50 mg/m<sup>2</sup>、8日目であった。さらに第II相試験ではグレード3の間質性肺炎を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。GD 療法は、プラチナベースの化学療法よりも忍容性が高い（文献 6）。

➤ 再発子宮平滑筋肉腫、日本

G800mg/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、D 70mg/m<sup>2</sup>、8 日目、3 週間毎。docetaxel によるグレード 2 の急性アレルギー反応を認めたが、再投与可能であった。その他浮腫などの非血液毒性は認めていない（文献 11）。

● 治療歴あり

➤ 子宮平滑筋肉腫（進行・再発）

G900 mg/m<sup>2</sup>、90 分、1 日目、8 日目。D100 mg/m<sup>2</sup>、8 日目。GCSF150 μg/m<sup>2</sup>は 9~15 日目まで併用。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、G 675 mg/m<sup>2</sup>、90 分、1 日目、8 日目。D75 mg/m<sup>2</sup>、8 日目。平均 5.5 コース施行され、グレード 3・4 の血小板減少 39.4%、グレード 3・4 の好中球減少 20.3%、グレード 3・4 の貧血 25%、薬剤性肺毒性は認めなかった（文献 2）。

➤ NSCLC 日本

推奨投与量は G800 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、D60 mg/m<sup>2</sup>、8 日目。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。プラチナベース化学療法後に再発した PS の良い NSCLC において、GD 療法は忍容性がある（文献 8）。

➤ 転移性平滑筋肉腫 日本（症例）

G1000mg/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、D80mg/m<sup>2</sup>、8 日目。3 週ごと、4-8 サイクル。好中球減少に対しては GCSF を投与した。G3 の好中球減少が 28 例、G3 の血小板減少 4。間質性肺炎が 3 例、G3 のアレルギー 2 例。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（文献 12）。

➤ NSCLC 日本

G800 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、D60 mg/m<sup>2</sup>、1 日目（または 8 日目）。21 日ごと、増悪するまで継続。両群それぞれ 65 例が登録され、併用療法群に 3 例の間質性肺炎（ILD）による治療関連死を認めた。ILD 以外の毒性は、両群同等であった。ILD を予測可能な因子は不明であった。前治療のある NSCLC では、ドセタキセル+ゲムシタビン療法は ILD の率が高いため、ドセタキセル単剤療法が良い（文献 7）。

● 初回または再発

切除不能平滑筋肉腫患者に対しては、G900 mg/m<sup>2</sup>、1 日目、8 日目、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。D100 mg/m<sup>2</sup>、8 日目、G-CSF : 150 μg/m<sup>2</sup>、9~15 日目で、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%と稀であり忍容性がある（文献 4）。

● メタアナリシス

毒性が強いもののコントロール可能で忍容性がある（文献15-21）

<臨床的位置づけについて>

1) 現在、ゲムシタビンはドセタキセルとの併用で、米国、カナダの子宮平滑筋肉腫に対する標準治療とされている。また、現在行われている大規模臨床試験でも、標準アームとなっている。本邦で現在使用可能な薬剤（ドキシソルビシン、イスファミド）と比較して有効性が高く、忍容性もあることから、本邦で承認された場合も標準療法となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

日本における子宮平滑筋肉腫の年間発生率（推定）

2002年度厚生労働省「子宮肉腫に対する標準的治療法の確立に関する研究(H14-効果(がん)-041)J班(班長. 竹内聡), ならびに, Kansai Clinical Oncology Group (KCOG)の臨床研究 KCOG2018 の, 計 25 施設での子宮癌肉腫、子宮平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫を合わせて 221 例（10 年）であった。子宮平滑筋肉腫の割合を 40%とすると年間 5.5 人となる。婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）参加施設が 200 施設のため、日本での発生数は年間 44 人程度と見積もられる（文献27）。

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) 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.
- 7) 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,
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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

- 1 5) 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.
- 1 6) Reed NS. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol.* 2008;20:470-478.
- 1 7) Lin JF, Slomovitz BM. Uterine sarcoma 2008. *Curr Oncol Rep.* 2008;10:512-518.
- 1 8) Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S, et al. Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World J Surg Oncol.* 2009;38:1477-1478
- 1 9) Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;10:1188-1198.
- 2 0) Hensley ML. Update on gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:356-61.
- 2 1) Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:36-42.
- 2 2) *Clinical Gynecologic Oncology* 7th 2007, p194
- 2 3) *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* 5th 2009, p756
- 2 4) DeVita 8th, 1788
- 2 5) 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
- 2 6) 産婦人科レビュー2011、補助全身療法、b)LMS、p89、再発、転移 b)LMS
- 2 7) 婦人科がん標準化学療法の実際、p158-159
- 2 8) NCCN (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン 子宮腫瘍 (Uterine Neoplasms version 1.2012)、UTSARC-A, MS16
- 2 9) 子宮体がん治療ガイドライン 2009、p167,174
- 3 0) NCCN compendium (2A)
- 3 1) Canada formulary (Cancer Care Ontario Formulary)