

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	産婦人科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	卵巣癌		
レジメン名	(MM)GC+Bev		
臨床試験	終了後		

根拠となった論文、資料(タイトル、著者名、雑誌名 等)

OCEANS:A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer.
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : VOLUME 30 NUMBER 17 JUNE 10 2012

研究デザイン

A	1 ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	1 1st Line
臨床試験名	OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease)試験 (AVF4095g試験)				
臨床試験グループ	Carol Aghajanian, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College; Stephanie V. Blank, New York University School of Medicine, New York, NY; Barbara A. Goff, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA; Patricia L. Judson, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL; Michael G. Teneriello, US Oncology, Texas Oncology, Austin, TX; Amreen Husain, Mika A. Sovak, and Jing Yi, Genentech, South San Francisco, CA; and Lawrence R. Nycum, Forsyth Regional Cancer Center, Winston-Salem, NC.				
研究対象となる症例	プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者				
研究対象となる治療方法	プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者に対する初回治療としてのGC療法とBevacizumab 15mg/kgまたはプラセボを併用した際の有効性と安全性を比較する。				
プライマリーエンドポイント	無増悪生存期間 (PFS)				
セカンダリーエンドポイント	奏効率、全生存期間 (OS)、奏功期間、安全性				
結果	<p>【目的】本試験の目的は、プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者に対する初回治療としてのGC療法とBevacizumab 15mg/kgまたはプラセボを併用した際の有効性と安全性を比較する。</p> <p>【患者】プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者 484例</p> <p>【方法】プラチナ製剤感受性と減量手術の施行状況を層別化因子として、484例をGC療法+アバスタチン群 (GCB15+群) またはGC療法+プラセボ群 (GCP群) に1:1でランダム化し、前向きに比較検討しました。GC療法は、カルボプラチンAUC4を1日目に、ゲムシタビン1,000mg/m²を1.8日目に投与し、アバスタチンまたはプラセボは3週毎に15mg/kgをGC療法施行前に静脈内投与しました。投与期間は、GC療法は6サイクル行い、アバスタチンまたはプラセボは病勢進行 (PD) または許容できない有害事象の発現まで継続投与しました。</p>				
結論	<p>●主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) はGCP群8.4か月、GCB+群12.4か月であり、アバスタチンの併用により4.0か月延長し、PSFの有意な改善を認めました。(HR0.484, 95%CI 0.388-0.605, P<0.0001、層別log-rank検定)。</p> <p>●副次評価項目である奏効率はGCP群57.4%、GCB+群78.5%で有意に高率でした。(P<0.0001)</p> <p>●奏功例の奏功期間中央値は、GCP群7.4か月、GCB+群10.4か月でした。</p> <p>●生存期間 (OS) 中央値はGCP群33.7か月、GCB15+群33.4か月で有意差は認められなかった。(2012年3月30日中間解析)</p> <p>●安全性はGrade3以上の有害事象は、GCP群82.4%、GCB+群89.5%に発現しました。</p> <p>結論: プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者に対して、GC療法+アバスタチン併用療法を行い、導入療法後にアバスタチン単剤をPDまで継続する事で良好な成績が認められた。</p>				

推奨度

エビデンスレベル	II	勧告のグレード	B	グレード	臨床試験
----------	----	---------	---	------	------

保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
なし	

投与スケジュール

投与期間(①)	2日	休業期間(②)	19日
1コースの期間(①+②)	21日間		
投与回数コース	ゲムシタビン(Day1,8)+カルボプラチン(Day1)+アバスチン(Day1)療法:1サイクル :3週毎×6サイクル *7サイクル移行はPDまでアバスチン単独維持投与。		

	1サイクル-6サイクル						7サイクル~					
	Day1	Day8	Day9-21	Day1	Day8	Day9-21	1週	2週	3週	1週	2週
ゲムシタビン 1000mg/m ²	■	■		■	■						
カルボプラチン AUC 4	■			■							
アバスチン 15mg/kg	■			■			■ *			■ *	
	← 1コース →			← 2-6コース				*1サイクル:3週(原則)PDまで。				

*ゲムシタビン+カルボプラチン+アバスチン療法:1サイクル:3週間隔 1-6サイクルは3剤併用。
7サイクル目以降はPDまでアバスチンの単独投与を行う。

処方内容 ①ゲムシタビン+カルボプラチン+アバスチン療法

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	アロキシ静注	0.75mg	点滴	30分 アロキシはday1のみ	day1,8
	デキサート注射液	6.6mg			
	日局生理食塩液	100mL			
2	ゲムシタビン	1000mg/m ²	点滴	30分	day1,8
	日局生理食塩液	100mL			
3	カルボプラチン	AUC4mg・min/ml	点滴	30分以上	day1
	5%糖液	250ml			
4	アバスチン	15mg/kg	点滴	初回90分、2回目60分、3回目以降30分	day1
	日局生理食塩液	70mL			

初回:100分~160分 (時間)

①ゲムシタビン+カルボプラチン+アバスチン療法 (1~6サイクル)

主 Rp1	10分
Rp2	30分
Rp3	30分以上
Rp4	初回90分、2回目60分、3回目以降30分

②アバスチン単独維持療法 (7サイクル~PDまで)

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	アバスチン	15mg/kg	点滴	30分	day1
	日局生理食塩水	70mL			

30分 (時間)

②アバスチン単独療法

主 Rp1	30分
-------	-----

副作用情報(頻度、対処法)

項目		頻度	対処方法(減量・中止含む)
血液	発熱性好中球減少	1.6%	休薬
	好中球減少(Grade \geq 4)	20.6%	休薬・減量
非血液毒性	膿瘍・漏孔(全Grade)	1.6%	BEV:中止
	高血圧(Grade \geq 3)	17.4%	BEV:G4 中止
	蛋白尿(Grade \geq 3)	8.5%	BEV:G4 中止
	創傷治癒遅延による合併症(Grade \geq 3)	0.8%	BEV:休薬
	静脈血栓塞栓症(Grade \geq 3)	4.0%	BEV:休薬
	動脈血栓塞栓症(全Grade)	2.8%	BEV:中止
	創離開	3.0%	BEV:休薬
	CNS出血(Grade \geq 3)	0.8%	BEV:中止
	非CNS出血(Grade \geq 3)	5.7%	BEV:G4 中止
	左室収縮機能不全/うつ血性心不全(Grade \geq 3)	1.2%	治療中止
	可逆性後白質脳症候群(全Grade)	1.2%	治療中止

根拠となる論文あるいは資料以外に参考にした文献・資料

①アバステン適正使用ガイド 卵巣癌 : 中外製薬 ②JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : VOLUME 30 NUMBER 17 JUNE 10 2012 ③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 ゲムシタピン塩酸塩 卵巣癌

備考

●ゲムシタピン+カルボプラチン療法 : 減量基準 ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。1日目のジェムザール投与後、カルボプラチンAUC₀₋₄を静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10⁶/L以上及び100,000 x 10⁶/L以上であること。

用量調整

治療サイクル内での血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表1の基準に従って変更すること。

表1: カルボプラチン併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準

顆粒球数(x 10 ⁶ /L)	血小板数(x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する用量の割合(%)
\geq 1,500	かつ \geq 100,000	100
1,000-1,499	及び/又は 75,000-99,999	50
<1,000	及び/又は <75,000	休薬

一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性(グレード3又は4)に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。カルボプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。

その後のサイクル内におけるジェムザールとカルボプラチンの併用療法の用量調整は、観察された毒性に基づくものとする。その後のサイクル内で以下に示す血液毒性が認められる場合は、ジェムザールの投与1日目と8日目の用量を800mg/m²に減量することとする。

- ・顆粒球数<500 x 10⁶/Lが5日を超えて継続した場合
- ・顆粒球数<100 x 10⁶/Lが3日を超えて継続した場合
- ・発熱性好中球減少
- ・血小板数<25,000 x 10⁶/L
- ・毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合

初回用量減量後に上記の毒性のいずれかが再度認められた場合は、その後のサイクルではジェムザール800mg/m²を1日目に投与すること。

●ベバシズマブ: 休薬基準

①血液毒性: 好中球数<1,500/mm³又は血小板減少<100,000/mm³、Grade3,4の血液毒性の場合。化学療法との併用期間中では、好中球数 \geq 1,500/mm³かつ血小板 \geq 100,000/mm³に回復するまで休薬3週間以内に改善がみられない場合には、アバステンのみ再開(併用化学療法は再開しない)アバステンの単独投与期では、好中球数 \geq 1,000/mm³かつ75,000/mm³に回復するまで休薬3週間以内に改善がみられない場合にはアバステンを中止。

②非血液毒性: Grade2,3の高血圧(Grade4の高血圧は中止)、Grade2,3の蛋白尿(grade4又はネフローゼ候群は中止)、Grade3の出血(Grade4の出血は中止)、Grade2の動脈血栓塞栓症(Grade3以上の動脈血栓塞栓症は中止)、Grade3、無症候性のGrade4の静脈血栓症(臨床症状を有するgrade4の静脈血栓症、アバステン再開後に再発を繰り返したり、悪化したりする静脈血栓症は中止)

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2014/04/28 堀	古瀬、杉原、竹下、堀	2014/6/18
審査結果		
承認		

病院端末			薬剤部門システム	
登録	確認		登録	確認