

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)3week DC+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)

文献①

Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. Robert A. Burger, M.D. et al N Engle J Med 2011; 365: 2473-83

文献②

Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin Versus Paclitaxel-Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. Paul A. Vasey, Gordon C. Jayson, Alan Gordon, Hani Gabra, Rob Coleman, Ronnie Atkinson, David Parkin, James Paul, Andrea Hay, Stan B. Kaye J Natl Cancer Inst 2004;96:1682-91

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	文献①A Gynecologic Oncology Group (GOG)-0218Study 文献②SCOTROC- Study			
	臨床試験グループ	文献①A Gynecologic Oncology Group 文献②On behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group			
	研究対象となる症例	文献①進行性の上皮性卵巣癌、腹膜癌、卵管癌 文献②卵巣癌および腹膜癌			
	研究対象となる治療方法	文献①進行性の上皮性卵巣癌、腹膜癌、卵管癌に対する初回治療としてのCP+Bevacizumab療法 文献②卵巣癌および腹膜癌患者に対するパクリタキセル+カルボプラチンの併用療法(TC療法)とドセタキセル+カルボプラチンの併用療法(DC療法)を比較した海外第Ⅲ相ランダム化比較試験			
	プライマリーエンドポイント	文献①無増悪生存期間 文献②無増悪生存期間			
	セカンダリーエンドポイント	文献①全生存期間、有害事象、奏効率、QOL 文献②OS、奏効率、全般的健康、機能評価スケール、症状評価スケール、神経毒性			
	結果	<p>文献①</p> <p>【患者】進行性の上皮性卵巣癌、腹膜癌、卵管癌の患者 1873例</p> <p>【方法】Arm1:カルボプラチン+パクリタキセル(CP)療法を対照群とし、Arm2:CP療法+Bev(Bev投与2~6コース)、Arm3 CP療法+Bev(Bev投与2~6コース)→Bev(PDまで継続)の3群でランダム化試験が行われた。</p> <p>【結果】無増悪生存期間についてはArm1:10.3ヶ月、Arm2:11.2ヶ月、Arm3:14.1ヶ月であった。全生存期間については各群での有意差を認めなかった。治療を要する高血圧の発現はArm2:16.5%、Arm3:22.5%とコントロール群のArm1:7.2%に比較し、高い頻度で認められた。消化管穿孔の発現率は各群1.2%、2.8%、2.6%であった。</p> <p>参考:CP療法で過敏症や神経毒性が強い場合はドセタキセル+カルボプラチン療法を代替治療とする。P2475左上文1行目~9行目 DC療法投与症例数:・CPP群:32例(n=601)・CPB15群:36例(n=607)・CPB15+群:34例(n=608)</p> <p>文献②</p> <p>【患者】卵巣癌、腹膜癌の患者 1,077例</p> <p>【方法】対象患者をTC群(N=538)とDC群(N=539)にランダム化し、前向きに比較検討した。</p> <p>【結果】・PFS中央値:TC群14.8ヵ月、DC群15.0ヵ月(HR0.97, 95%CI 0.83-1.13, P=0.707 log-rank検定)</p> <p>・2年生存率:TC群68.9%、DC群64.2%(HR1.13, 95%CI 0.92-1.39, P=0.238 log-rank検定)</p> <p>・奏効率:TC群(N=296)59.5%、DC群(N=300)58.7%(P=0.868, Fishers exact test)</p> <p>・安全性:G2-4の神経毒性の発現率はTC群で有意に高く(P<0.001)、好中球減少、発熱性好中球減少症、下痢、口内炎、浮腫、脱毛、爪の変化はDC群で有意に高く発現した(下痢:P=0.001、その他:P<0.01、いずれもMann Whitney U検定)。</p>			
	結論	<p>文献①進行性の上皮性卵巣癌、腹膜癌、卵管癌に対する初回治療に対するBevacizumabの併用投与及び、継続投与はコントロール群のCP療法の無増悪生存期間10ヶ月に対し、4ヶ月の無増悪生存期間の延長が認められた。</p> <p>文献②TC療法に対するDC療法の優越性は認められず、神経毒性の発現がTC療法に比して低かった。このことから神経毒性やアレルギーなどが危惧される症例に対するオプションとしてDC療法は位置づけられる。</p> <p>文献①②より:卵巣癌ガイドラインではTC療法で過敏症や神経毒性が危惧される症例に対してDC療法はオプション治療として位置づけられる。</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)	1日	休業期間(②)	20日
1コースの期間(①+②)	21日		
投与回数コース	ドセタキセル+カルボプラチン+アバステチン療法:1サイクル:3週間隔 6サイクルまで投与 *1コース目のみ、DC療法で投与、アバステチンは2コース目より併用。		

図

	1サイクル*			2~6サイクル						7サイクル~22サイクル					
	1週	2週	3週	1週	2週	3週	1週	2週	3週	1週	2週	3週	1週	2週	
ドセタキセル 70mg/m ²	■			■			■								
カルボプラチン AUC 5	■			■			■								
アバステチン 15mg/kg				■			■			■	*		■	*	

*1サイクル:3週(原則)×PDまで。

ドセタキセル+カルボプラチン+アバステチン療法:1サイクル:3週間隔 7サイクル目以降はアバステチン単独で継続投与
※1コース目はDC療法のみ

処方内容 ①ドセタキセル+カルボプラチン+アバステチン療法(導入療法)

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	日局生理食塩液	100mL	点滴	プライミング用	day1
2	アバステチン	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	100mL			
3	アロキシ静注	0.75mg	点滴	30分	day1
	デキサート注射液	13.2mg			
	日局生理食塩液	100mL			
4	ドセタキセル	75mg/m ²	点滴	60分	day1
	日局生理食塩液	250ml			
5	カルボプラチン	AUC5mg・min/ml	点滴	60分	day1
	日局生理食塩液	250ml			

初回:180分~240分 (時間)

①TC+アバステチン療法

副 Rp2 初回90分、2回目60分、3回目以降30分
Rp3 30分
Rp4 60分
Rp5 60分

②アバステチン単独維持療法(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	日局生理食塩液	100mL	点滴	プライミング用	day1
2	アバステチン	15mg/kg	点滴	30分	day1
	日局生理食塩水	100ml			

30分 (時間)

②アバステチン単独療法

副 Rp2 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)
血液毒性	好中球減少	94.9%	G-CSF投与、休薬・減量
	発熱性好中球減少	4.3%	G-CSF・抗生剤投与、休薬・減量
	血小板減少	4.2%	休薬・減量
非血液毒性	消化器関連症状 (穿孔、穴痔、壊死、縫合不全)	2.6% (G2以上)	BEV:中止
	高血圧	22.9% (G2以上)	BEV:G4 中止
	蛋白尿	1.6% (G3以上)	BEV:G4 中止
	疼痛	47.0%	
	静脈血栓塞栓症	6.7%	BEV:中止
	動脈血栓塞栓症	0.7%	BEV:中止
	創離開	3.0%	BEV:中止
	中枢神経出血	0.3%	BEV:中止
	中枢神経以外の出血(G3以上)	2.1%	BEV:G4 中止
	可逆性後頭葉白質脳症	0.2%	BEV:中止
	CBDCAによる遅発性過敏反応	頻度不明	CBDCA: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 ②Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer Robert A. Burger, M.D. et al N Engle J Med 2011; 365: 2473-83

備考

●ドセタキセル
本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が $2,000/mm^3$ 未満であれば、投与を延期する

●ベバシズマブ:休薬基準
血液毒性:好中球数 $<1,500/mm^3$ 又は血小板減少 $<100,000/mm^3$ 、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 $\geq 1,500/mm^3$ かつ血小板 $100,000/mm^3$ 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 $\geq 1,000/mm^3$ かつ $75,000/mm^3$ 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。

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又はネフローゼ症候群は中止)。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
2015/07/22 堀	古瀬、竹下、杉原	2016/3/9
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