

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	子宮頸癌		
レジメン名	TC+ベバシズマブ療法		
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)

<p>文献①: Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer Tewari, Krishnansu S; Sill, Michael W; Long, Harry J, 3rd; Penson, Richard T; Huang, Helen; Ramondetta, Lois M; Landrum, Lisa M; Oaknin, Ana; Reid, Thomas J; Leitao, Mario M; Michael, Helen E; Monk, Bradley J University of California, Irvine, Medical Center, Orange, USA. The New England journal of medicine 370巻 8号 734～743頁 2014-02-20</p> <p>文献②: Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. Kitagawa R; Katsumata N; Shibata T; Kamura T; Kasamatsu T; Nakanishi T; Nishimura S; Ushijima K; Takano M; Satoh T; Yoshikawa H NTT Medical Center. Journal of clinical oncology 33巻 19号 2129～2135頁 2015-07-01</p> <p>文献③: NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン 子宮頸癌 2016</p>

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①: A Gynecologic Oncology Group (GOG)-240 Study 文献②: The JCOG0505 randomized phase III trial 文献③: NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン2016				
臨床試験グループ	文献①: A Gynecologic Oncology Group 文献②: Japan Clinical Oncology Group and Gynecologic Cancer Study Group 文献③: NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン委員会2016				
研究対象となる症例	文献①: 進行または再発の子宮頸癌患者 文献②: 進行または再発の子宮頸癌患者 文献③: 子宮頸癌患者				
研究対象となる治療方法	文献①: 進行または転移性の子宮頸癌患者に対するベバシズマブ(BEV)のプラチナ製剤と非プラチナ製剤との併用化学療法の有効性を評価した。 文献②: プラチナ製剤を含む治療は1回まで、タキサン製剤未治療の転移性あるいは再発子宮頸癌対象として、パクリタキセル+シスプラチン群とパクリタキセル+カルボプラチン群との2群にランダムに割り付け、生存における非劣性と臨床ベネフィットを検討した。 文献③: NCCNガイドラインはエビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解について記述したものである。				
プライマリーエンドポイント	文献①: 全生存期間、安全性 文献②: 全生存期間 文献③: ガイドライン				
セカンダリーエンドポイント	文献①: 無増悪生存期間、奏効率、健康QOL 文献②: 無増悪生存期間、奏効率、有害事象、予定治療期間中の非入院日数割合				

結果	<p>文献①:GOG240 【目的】再発、持続性または転移性子宮頸癌患者に対するベバシズマブ(BEV)のプラチナ製剤と非プラチナ製剤との併用化学療法の有効性を評価した。 【方法】452例を対象に、トポテカン+パクリタキセル、シスプラチン+パクリタキセル(対照群)にBEVを併用又は非併用し、無作為に振り分けた。主要評価項目はOSとした。 【結果】BEV+化学療法及び化学療法単独のOSは17.0か月及び13.3か月、奏効率は48%及び36%と有意な改善を示した。ベバシズマブ併用は、\geqgrade2の高血圧、\geqgrade3の血栓塞栓症・消化管潰瘍の発現率が高く、有害事象による治療中止率も高かった。</p> <p>文献②:JCOG0505 【目的】プラチナ製剤を含む治療は1回まで、タキサン製剤未治療の転移性あるいは再発性子宮頸癌対象として、パクリタキセル+シスプラチン(TP)群とパクリタキセル+カルボプラチン(TC)群との2群にランダムに割り付け、生存における非劣性と臨床ベネフィットを検討した。 【方法】プラチナ製剤を含む治療は1回まで、タキサン製剤未治療の転移性あるいは再発性子宮頸癌253例を対象として、パクリタキセル+シスプラチン群(TP群, 127例)とパクリタキセル+カルボプラチン群(TC群, 126例)との2群にランダムに割り付け、生存における非劣性と臨床ベネフィットを検討した。 【結果】主要評価項目はOSであり、TP群18.3か月、TC群17.5か月であった。OSのハザード比は0.994であり、TC療法のTP療法に対する非劣性が統計学的に示された。</p> <p>文献③:NCCNガイドライン 2016 【推奨:GOG240】GOG240試験では子宮頸癌の転移・再発例に対して多剤併用化学療法レジメンへベバシズマブの追加により全生存期間が有意に改善した(17.0ヶ月対13.3ヶ月)。これにより再発・転移性子宮頸癌の治療を「治療カテゴリー1」に推奨する。 【推奨:JCOG0505】JCOG0505試験では子宮頸癌の転移・再発例に対してカルボプラチン+パクリタキセル(TC)療法がシスプラチン+パクリタキセル(TP)療法は全生存期間(TC17.5ヶ月対TP18.3ヶ月)が劣らず、忍容性も良好であった。このことから現在では多くの医師がシスプラチン+パクリタキセル(TP)療法の代替療法としてカルボプラチン+パクリタキセル(TC)療法を採用している。これにより再発・転移性子宮頸癌の治療は「治療カテゴリー2A」に推奨する。</p> <p>【推奨:カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ(TC+BEV)療法】GOG240試験とJCOG0505試験のデータを統合した知見に基づき、NCCNは再発・転移性子宮頸癌に対する選択肢として、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ療法を推奨「治療カテゴリー2A」にする事にした。</p>
結論	<p>文献①GOG240試験、文献②JCOG0505試験、文献③子宮頸癌NCCNガイドライン2016にて、転移あるいは再発性子宮頸癌に対する初回治療にカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ(TC+BEV)療法投与は有効性・安全性がTP+BEV療法と同等と考えられるので、シスプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ(TP+BEV)療法の代替療法になりうる。</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)	Day1 ①	休薬期間20日 (②)	Day1 ①	休薬期間20日 (②)
1コースの期間(①+②)	21日間			
投与回数コース	カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ療法:1サイクル:3週間隔 * ベバシズマブは病勢進行または忍容できない毒性発現まで継続する。			

図

	1サイクル~*									単独療法				
	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
パクリタキセル 175mg/m ²	■			■			■							
カルボプラチン AUC 5	■			■			■							
ベバシズマブ 15mg/kg	■			■			■			■ *			■ *	

* 1サイクル:3週(原則) × PDまで。

* CP+ベバシズマブ療法:1サイクル:3週間隔

TC療法が忍容できない毒性が発現した場合はベバシズマブ単独で継続投与可能

処方内容 ①TC+アバシチン療法 (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	ラクテック	500mL	点滴	6時間 (ただし、アバシチン投与中はストップ)	day1
2	アロキシ	0.75mg	点滴	30分	day1
	デキサート	19.8mg			
	ポララミン	5mg			
	ガスター	20mg			
	生理食塩液	100mL			
3	パクリタキセル	175mg/m ²	点滴	180分	day1
	生理食塩液	500ml			
4	カルボプラチン	AUC 5mg・min/ml	点滴	30分以上	day1
	5%ブドウ糖	250ml			
5	ベバシズマブ	15mg/kg	点滴	初回90分、2回目60分、3回目以降30分	day1
	生理食塩液	100mL			

初回:250分~310分 (時間)

①TC+ベバシズマブ療法

主	Rp1	6時間
	Rp2	30分
	Rp3	180分
	Rp4	30分以上
	Rp5	初回90分、2回目60分、3回目以降30分

- ラクテック 500ml 6時間
- アロキシ静注(0.75mg)1V+デキサート注射液(6.6mg)3V+ポララミン注(5mg)1A+ガスター注射液(20mg)1A + 生食100m
- パクリタキセル () mg)+ 生食 500ml 180分
- カルボプラチン () mg)+ 生食 250ml 30分以上
- ベバシズマブ () mg)+ 日局生理食塩液 100ml/30~90分

②ベバシズマブ単独療法

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	ベバシズマブ	15mg/kg	点滴	30分	day1
	日局生理食塩水	100ml			
				30分	(時間)

②ベバシズマブ単独療法

主 Rp1 30分

1.アバステン (mg)+日局生理食塩液 100ml/30分

副作用情報(頻度、対処法) *GOG240試験のシズプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ療法を記載

項目		頻度	対処方法(減量・中止含む)
血液毒性	発熱性好中球減少	5.5%	TC:休薬・減量
非血液毒性	消化管穿孔	2.3%	BEV:中止
	高血圧	11.5%	BEV:G4 中止
	蛋白尿	1.8%	BEV:G4 中止
	出血	6.9%	BEV:G4 中止
	静脈血栓塞栓症	10.1%	BEV:中止
	瘻孔	10.6%	BEV:中止
	創傷治癒遅延による合併症	0.9%	BEV:休薬
	末しょう神経障害	4.8%	TC:休薬・減量

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 子宮頸癌 :中外製薬
 ②:Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer The New England journal of medicine 370巻 8号 734~743頁 2014-02-20
 ③:Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. Journal of clinical oncology 33巻 19号 2129~2135頁 2015-07-01
 ④:NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン 子宮頸癌 2016

備考

●TC療法:減量基準

①38℃以上の発熱を伴うGrade3以上の白血球減少(2000/mm³未満)または好中球減少(1000mm³未満)

②血小板輸血が必要となるか、または経過中の血小板最低値が2.5万未満・Grade3以上の非血液毒性(嘔気、嘔吐、全身倦怠感を除く)経過中に上記基準を満たすことがあれば、次の投与からCBDCA AUC1.0 及びPTX 20%を減量する。減量は最大2段階までとし、2段階減量してもなお、上記減量基準に該当した場合は中止する。

●ベバシズマブ:休薬基準

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≥1,500/mm³かつ血小板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≥1,000mm³かつ75,000mm³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
2016/8/10	竹下、村上、古瀬、堀	2017/3/24
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

薬剤部へ送付(pharmacychemo@hama-med.ac.jp)