

がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	消化器内科・下部消化管外科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	切除不能・進行再発大腸癌		
レジメン名	TAS-102(ロンサーフ)+BV		
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）

The Lancet Oncology Published online July 28 (2017)
（筆頭著者：Yasutoshi Kuboki）

研究デザイン

A	2 非ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	2 2nd Line
臨床試験名		標準治療不応後の切除不能進行・再発大腸癌に対するTAS-102とBevacizumab併用療法の医師主導第Ib/II相臨床試験 (C-TASK FORCE)			
臨床試験グループ		先端医療開発センター (EPOC)			
研究対象となる症例		20歳以上、1レジメ以上の標準的な化学療法に不応・不耐となった症例が対象			
研究対象となる治療方法		ロンサーフの通常投与スケジュール(5日間投与2日間休薬を2週間繰り返しその後2週間休薬する)にペバシズマブ 5mg/kgを2週間毎に併用する治療方法			
プライマリーエンドポイント		P II：中央判定による16週目時点の無増悪生存割合 ※P I：推奨用量(Recommended dose)の決定			
セカンダリーエンドポイント		16週目時点の無増悪生存率（責任医師評価）、中央及び責任医師評価による、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)、安全性、薬物動態など			
結果		<ul style="list-style-type: none"> ●P II:中央判定による16週目時点の無増悪生存割合 42.9% ※P I:推奨用量(RD)の決定【ロンサーフ35mg/m²(1日2回)(day1-5,8-12)+BV5mg/kg(day1,15)】 ●主治医判定によるPFS中央値は5.6カ月 ●OS中央値は11.4カ月 ●中央判定および主治医判定によるORRはそれぞれ0%、4.0%。 また中央判定および主治医判定によるDCRはそれぞれ64.0%、72.0%。 ●安全性(G3以上の毒性)は、好中球数減少が17例(68%)、白血球減少が10例(40%)、発熱性好中球減少症が4例(16%)に認められたが、その多くは外来管理が可能であった。 ●TAS-102とBEVとの薬物間相互作用は認められなかった。 			
結論		標準的化学療法に不応・不耐となった進行・再発大腸癌に対するTAS-102/BV併用療法の効果は今後期待される有望な結果となった。 TAS-102/Bev併用療法における有害事象はマネジメント可能であった。			

推奨度

エビデンスレベル	Ⅲ	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
該当なし	

副作用情報（頻度、対処法）

項目		頻度AllGrade (G3以上)	対処方法（減量・中止含む）
血液毒性	白血球減少症	92.0%(44%)	-
	好中球減少症	96.0%(72%)	1,000/mm ³ 未満で休薬。1,500/mm ³ 以上に回復したら再開。 なお、500/mm ³ 未満となった際には再開時、1日単位量として10mg/日単位で減量する。 ただし最低投与量は30mg/日までとする。
	血小板減少症	64.0%(12%)	50,000/mm ³ 未満で休薬。75,000/mm ³ 以上に回復したら再開。 なお、50,000/mm ³ 未満となった際には再開時、1日単位量として10mg/日単位で減量する。ただし最低投与量は30mg/日までとする。
	貧血	52.0%(16%)	ヘモグロビン7.0g/dL未満で休薬。8.0g/dL以上に回復したら再開。
非血液毒性	発熱性好中球減少症	16.0%(16%)	発現した際の対処法は発熱性好中球減少症診療ガイドラインに従い、G-CSF投与など対応
	悪心	52.0%(0%)	Gr3以上を目安とし、休薬と共に追加制吐処置を行う。Gr1以下に軽快回復したら投与再開。
	嘔吐	32.0%(0%)	Gr3以上を目安とし、休薬と共に追加制吐処置を行う。Gr1以下に軽快回復したら投与再開。
	下痢	44.0%(0%)	G3以上で(Gr2であっても支持療法を行っても継続する場合は)休薬を考慮する。 Gr1以下に軽快回復したら再開。ロペラミド塩酸塩や補液等で対応していく。
	食欲不振	60.0%(4%)	Gr3以上を目安とし、休薬等の適切な処置を行う。Gr1以下に軽快回復したら投与再開。
	口腔粘膜炎	40.0%(4%)	Gr3以上を目安とし、休薬等の適切な処置を行う。Gr1以下に軽快回復したら投与再開。 フッリラシカルなどの対処を行う。
	高血圧	28.0%(8%)	投与期間中は血圧を定期的に測定し高血圧があらわれた場合は、血圧がコントロール可能になるまでアバスタチンを休薬。またコントロール不能の高血圧、高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれた場合は、アバスタチンの投与を中止し適切な処置を行う。高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれた場合は、再発するおそれがある為アバスタチンを再投与しない。 Gr3以上(2種類以上の降圧薬又は以前より集中的な治療を必要とする)の場合、血圧がコントロール可能になるまで休薬
	倦怠感	24.0%(0%)	Gr3以上を目安とし、休薬等の適切な処置を行う。Gr1以下に軽快回復したら投与再開。必要に応じて補液等の投与も考慮する。
	蛋白尿	40.0%(8%)	投与期間中は尿蛋白を定期的に検査してください。Grade 2以上の蛋白尿があらわれた場合は、Grade 1以下に回復するまで、アバスタチンを休薬してください。高度の蛋白尿等の異常が認められた場合は、アバスタチンの投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
	発熱	24.0%(0%)	発熱性好中球減少症にも関連する為、発熱(腋窩温 \geq 37.5℃)が確認された場合はガイドラインに従いアルゴリズムに沿った判断を行う。感染症の発症がある場合には活動性であれば休薬し回復次第再開する。
	鼻出血	20.0%(0%)	重度の出血があらわれた場合は、アバスタチンの投与を中止し適切な処置を行う。 また重度の際には再開しても再発するおそれがある為アバスタチン再投与はしない
	上気道感染	16.0%(0%)	異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。感染症の発症がある場合には活動性であれば休薬し回復次第再開する。

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

- Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 993-1001.
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al, for the RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015; 372: 1909-19.

備考

<p>●ロンサーフおよびアバスチンの＜効能・効果＞は下記の通り保険適応上使用可能と考えられる。 ロンサーフ：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 アバスチン：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ※ただし、以下の記述に留意しつつ今回のエビデンスをもとに使用していく事が望ましい。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ロンサーフ：他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない アバスチン：フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること</p> <p>●症例選択を慎重に行い、可能な限り「投与開始の目安」を満たしていることを確認する。 ●特に1コース目は頻回に臨床検査（Day 8, 15, 特にDay 22）を実施し、好中球減少等の骨髄抑制に十分に注意する。 ●非血液毒性である食欲不振、悪心・嘔吐、倦怠感などQOLを低下させる症状もあり、特に悪心に関してはAllGradeにて52%の発現率があり中等度催吐性化学療法に該当する。1週目に発現しやすい為、Day1投与時にアバスチンに対しロンサーフ併用投与について併記し、5HT3受容体拮抗剤及びデキサメタゾンにて対処する事が好ましい。 状況に応じてドンペリドン、プロクロルペラジンマレイン酸塩などを追加投与する。</p>

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2017/8/30	神谷、山本、山出、堀	2017/9/20
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