

抗がん剤プロトコール 届け票

申請日	2017年3月1日	
申請者	所属科: 内科	医師名: 三好 晃平
抗癌剤プロトコール内容		
略名	nab-PTX+GEM併用療法	
適応臓器名	治癒切除不能な膵癌	
薬剤名	アブラキサン点滴静注用(一般名:パクリタキセル(アルブミン懸濁型)) ゲムシタビン点滴静注液(一般名:ゲムシタビン塩酸塩)	
注意点	各薬剤の添付文書に順ずる インラインフィルターは使用しないこと 人血清アルブミンを使用しているため、特定生物由来製品に該当(アブラキサン)	
用法・用量・投与スケジュール		
4週間(28日間)を1サイクルとして以下の投与を繰り返す day1・8・15 生理食塩液100mL パロノセトロン塩酸塩0.75mg デキサメタゾン注射液6.6mg 30分 点滴静注 生理食塩液100mL アブラキサン 125mg/m ² 30分 点滴静注 生理食塩液100mL ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/m ² 30分 点滴静注		
Evidence	国際共同第Ⅲ相試験(MPACT試験) 国際共同第Ⅲ相試験(CA046試験) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(J-0107試験)	
備考		
がん化学療法委員会承認日:		

医師専用セット編集

ファイル(F) 拡張子(X)

全科共通

末梢用

- インスリン
- 病棟常備
- 救急外来
- 薬剤科
 - インスリン病棟用
 - 小児科セット
 - 検査薬
 - 院内製剤
 - 整形
 - インスリンスクール
 - 塩化水
 - インスリン
 - 生薬保険
 - 生薬実費
 - クラビット(腎機能↓)
 - CF用セット(2L)
 - CF内服セット入院用(2L時)
 - 内視鏡セット
 - アル線薬用(作成中)
- 化学療法
 - 食道癌
 - 胃癌
 - 脾臓癌
 - ケムシレン単剤
 - S-1単剤
 - GS療法(ケムシレン+S-1)
 - FOLFIRINOX
 - nab-PTX+GEM療法
 - ポート用
 - 末梢用**
 - 胆道癌
 - 大腸癌
 - 前立腺癌
 - 膀胱癌

分類	SyNo	名称	用	単位	日数	Copy	
All	注射	1	生理食塩液 250mL 40mL/時間(ルートキーブ程度で可) <メイン>側管①②終了後残液破棄 末梢静脈点滴	1	瓶	1	✓
		2	生理食塩液100ml アロチン注0.75mg 5mL テカド注射液8.8mg 2mL 【テカド】 ? 分で投与	1 1 1 30	瓶 瓶 瓶	1	✓
		3	側管①<通常輸液セット> 末梢静脈点滴 生理食塩液50mL	1	瓶	1	✓
		4	生理食塩液100ml アロチン点滴静注用 ? 分で投与	125 30	mg	1	✓
		5	側管②<HD専用輸液セット> 末梢静脈点滴 生理食塩液50mL	1	瓶	1	✓
		6	生理食塩液100ml ケムシレン点滴静注用 ? 分で投与	1 1000 30	瓶 mg	1	✓
		7	生理食塩液50mL ポート用 末梢用 側管②<HD専用輸液セット> 末梢静脈点滴	1	瓶	1	✓

転移性膵癌に対するアブラキサン + ゲムシタビン併用療法の有効性と安全性を検証した 国際共同第III相試験：MPACT試験(海外データ)

Increased Survival in Pancreatic Cancer with *nab*-Paclitaxel plus Gemcitabine

Daniel D. Von Hoff, M.D., Thomas Ervin, M.D.,
Francis P. Arena, M.D., E. Gabriela Chiorean, M.D.,
Jeffrey Infante, M.D., Malcolm Moore, M.D., Thomas Seay, M.D.,
Sergei A. Tjulandin, M.D., Wen Wee Ma, M.D., Mansoor N. Saleh, M.D.,
Marion Harris, M.D., Michele Reni, M.D., Scot Dowden, M.D.,
Daniel Laheru, M.D., Nathan Bahary, M.D., Ramesh K. Ramanathan, M.D.,
Josep Taberner, M.D., Manuel Hidalgo, M.D., Ph.D., David Goldstein, M.D.,
Eric Van Cutsem, M.D., Xinyu Wei, Ph.D., Jose Iglesias, M.D.,
and Markus F. Renschler, M.D.

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

※ 特定生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

アブラキサン[®] 点滴静注用 100mg

Abraxane[®] I.V. Infusion 100mg

パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型)

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity)であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
2. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕
3. 本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

背景

Background

転移性膵癌に対する一次治療としてアブラキサン(*nab*-PTX)+ゲムシタピン(GEM)併用療法を評価した第I/II相試験から、有効性・忍容性共に良好であることが示された(J Clin Oncol., Vol.29 4548-4554 2011)。そこで、今回の第III相試験では、転移性膵癌に対する一次治療として、GEM単剤療法に対する*nab*-PTX+GEM併用療法の全生存期間(OS)に対する優越性を検証した。

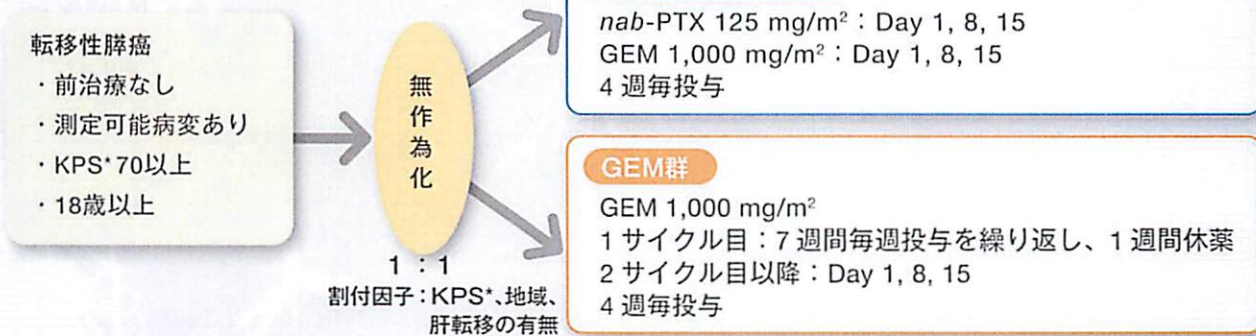
試験方法

Methods

有効性評価症例数 861例(*nab*-PTX+GEM群: 431例、GEM群: 430例)

安全性評価症例数 823例(*nab*-PTX+GEM群: 421例、GEM群: 402例)

試験デザイン



ClinicalTrials.gov number, NCT00844649

評価項目

- 主要評価項目: 全生存期間(OS)
- 副次評価項目: 無増悪生存期間(PFS)、全奏効率(ORR)、安全性、病勢コントロール率(DCR)、治療成功期間(TTF)等

評価基準

- ORR: RECIST ver.1.0 に従う
- 有害事象: CTCAE ver.3.0 に従う

解析方法

OSは各群別に Kaplan-Meier曲線を作成し、層別 log-rank検定を用いて群間比較した。PFSは層別 log-rank検定を、ORRおよびDCRは χ^2 検定を用いて群間比較した。OSのサブグループ解析は、COX比例ハザードモデルを用いた。

*Karnofsky performance-status

結果

Results

患者背景

2009年5月から2012年4月に、11カ国151施設から合計861例の患者が登録された(*nab*-PTX+GEM群431例、GEM群430例)(表1)。各群の治療期間と相対用量強度は表2のとおりであった。

有効性

OS中央値は*nab*-PTX+GEM群8.5カ月、GEM群6.7カ月であり、*nab*-PTX+GEM群のGEM群に対する優越性が示された[ハザード比(HR): 0.72、95%信頼区間(CI): 0.62-0.83、 $P < 0.001$ (層別 log-rank 検定)](図1)。

OSのサブグループ解析では、多くの因子において*nab*-PTX+GEM群で良好であった(図2)。独立評価委員判定に基づくPFS中央値は、*nab*-PTX+GEM群5.5カ月、GEM群3.7カ月であった[HR: 0.69、95% CI: 0.58-0.82、 $P < 0.001$ (層別 log-rank 検定)](図3)。ORRは独立評価委員判定、施設判定いずれも*nab*-PTX+GEM群が有意に高かった(表3)。

安全性

nab-PTX+GEM群で高頻度に発現したGrade 3以上の副作用は好中球減少(38%)、白血球減少(31%)、疲労(17%)および末梢性ニューロパチー(17%)であり、発熱性好中球減少の発現頻度は3%であった(表4)。

表 1 患者背景

	nab-PTX+GEM群 (n=431)	GEM群 (n=430)	合計 (n=861)
年齢			
中央値	62歳	63歳	63歳
範囲	27 - 86歳	32 - 88歳	27 - 88歳
分布			
<65歳	254 (59%)	242 (56%)	496 (58%)
≥65歳	177 (41%)	188 (44%)	365 (42%)
性別			
女性	186 (43%)	173 (40%)	359 (42%)
男性	245 (57%)	257 (60%)	502 (58%)
人種・民族			
アジア人	8 (2%)	9 (2%)	17 (2%)
黒人	16 (4%)	16 (4%)	32 (4%)
白人	378 (88%)	375 (87%)	753 (87%)
ヒスパニック系	25 (6%)	26 (6%)	51 (6%)
その他	4 (1%)	4 (1%)	8 (1%)
地域			
オーストラリア	61 (14%)	59 (14%)	120 (14%)
東欧	64 (15%)	62 (14%)	126 (15%)
北米	268 (62%)	271 (63%)	539 (63%)
西欧	38 (9%)	38 (9%)	76 (9%)
KPS			
100	69/429 (16%)	69/429 (16%)	138/858 (16%)
90	179/429 (42%)	199/429 (46%)	378/858 (44%)
80	149/429 (35%)	128/429 (30%)	277/858 (32%)
70	30/429 (7%)	33/429 (8%)	63/858 (7%)
60	2/429 (<1%)	0/429	2/858 (<1%)

	nab-PTX+GEM群 (n=431)	GEM群 (n=430)	合計 (n=861)
膵原発巣の占拠部位			
膵頭部	191 (44%)	180 (42%)	371 (43%)
膵体部	132 (31%)	136 (32%)	268 (31%)
膵尾部	105 (24%)	110 (26%)	215 (25%)
不明	3 (1%)	4 (1%)	7 (1%)
転移臓器			
肝	365 (85%)	360 (84%)	725 (84%)
肺	153 (35%)	184 (43%)	337 (39%)
腹膜	19 (4%)	10 (2%)	29 (3%)
転移臓器個数			
1	33 (8%)	21 (5%)	54 (6%)
2	202 (47%)	206 (48%)	408 (47%)
3	136 (32%)	140 (33%)	276 (32%)
>3	60 (14%)	63 (15%)	123 (14%)
CA19-9の分布*1			
正常	60/379 (16%)	56/371 (15%)	116/750 (15%)
ULN~<59×ULN	122/379 (32%)	120/371 (32%)	242/750 (32%)
≥59×ULN	197/379 (52%)	195/371 (53%)	392/750 (52%)
CA19-9値(U/ml)			
中央値	2,293.7	2,759.2	2,469.7
範囲	1.9-6,159,233.0	0.3-12,207,654.2	0.3-12,207,654.2
前治療			
放射線療法*2	19 (4%)	11 (3%)	30 (3%)
化学療法*2	23 (5%)	12 (3%)	35 (4%)
ウィップル法	32 (7%)	30 (7%)	62 (7%)
胆管ステント	80 (19%)	68 (16%)	148 (17%)

*1 CA19-9:carbohydrate antigen 19-9, 正常値の範囲は0~35 U/ml.

ULN:upper limit of the normal range.

*2 本試験では、術後補助療法として、放射線療法および化学療法(放射線増感剤としての使用に限る)の投与を許容していた。

Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013.
Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.

表 2 治療期間、相対用量強度

	nab-PTX+GEM群 (n=421)	GEM群 (n=402)
治療期間(月)、中央値(範囲)	3.9(0.1 - 21.9)	2.8 (0.1 - 21.5)
6カ月以上継続した割合	32%	15%

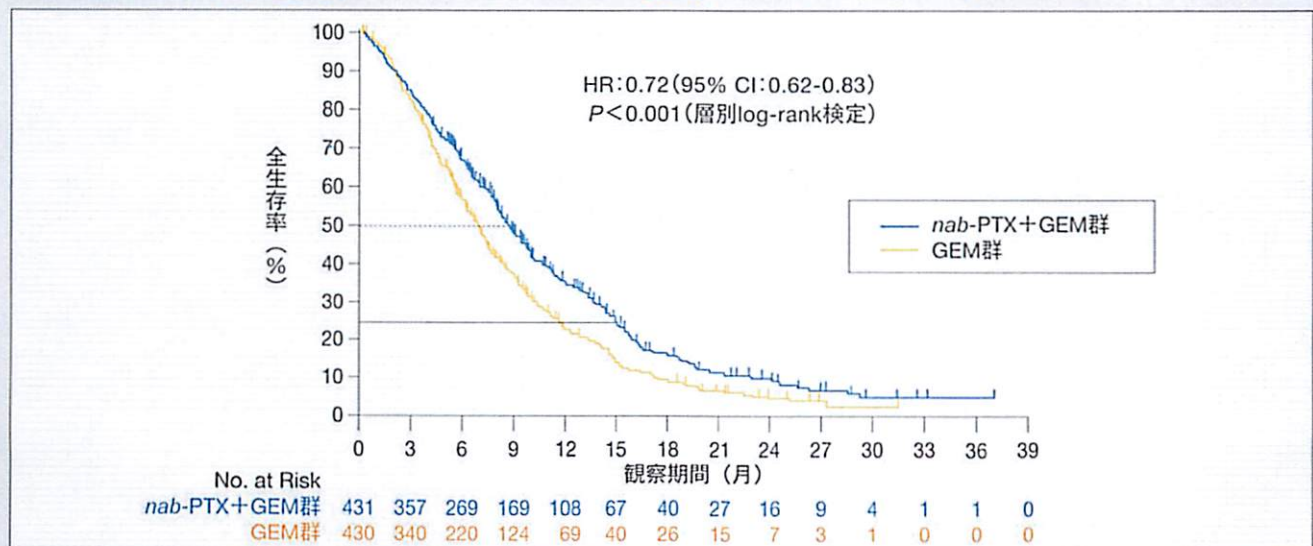
	nab-PTX+GEM群 (n=421)	GEM群 (n=402)
相対用量強度*中央値		
nab-PTX	81%	—
GEM	75%	85%

* 計画投与量に対する実投与量の割合。

Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013より作表

図 1 OS (ITT*集団、主要評価項目)

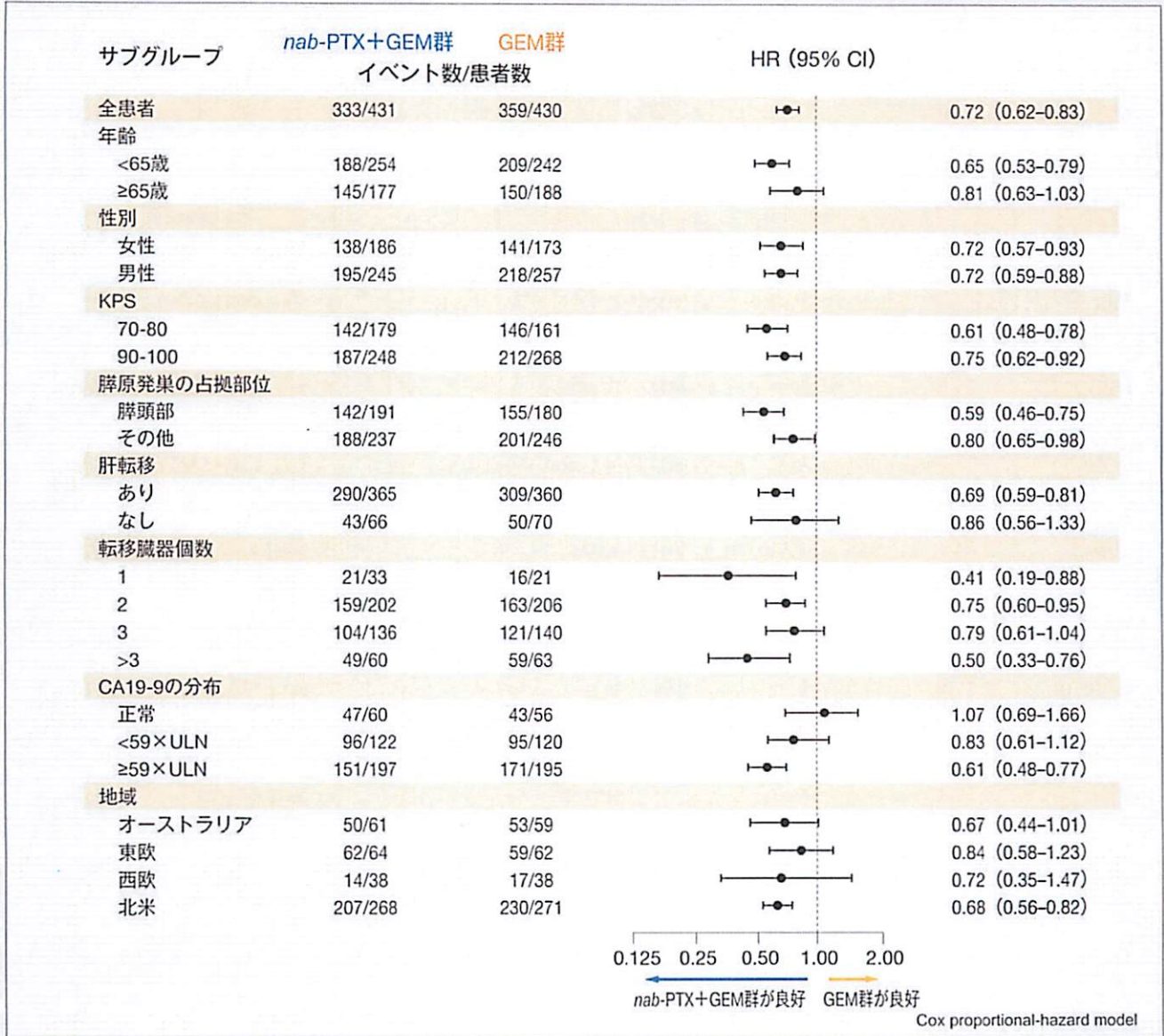
※OS中央値は、nab-PTX+GEM群8.5カ月(95% CI:7.89-9.53)、GEM群6.7カ月(95% CI:6.01-7.23)であった。



* ITT: Intention-to-treat

Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013, Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.

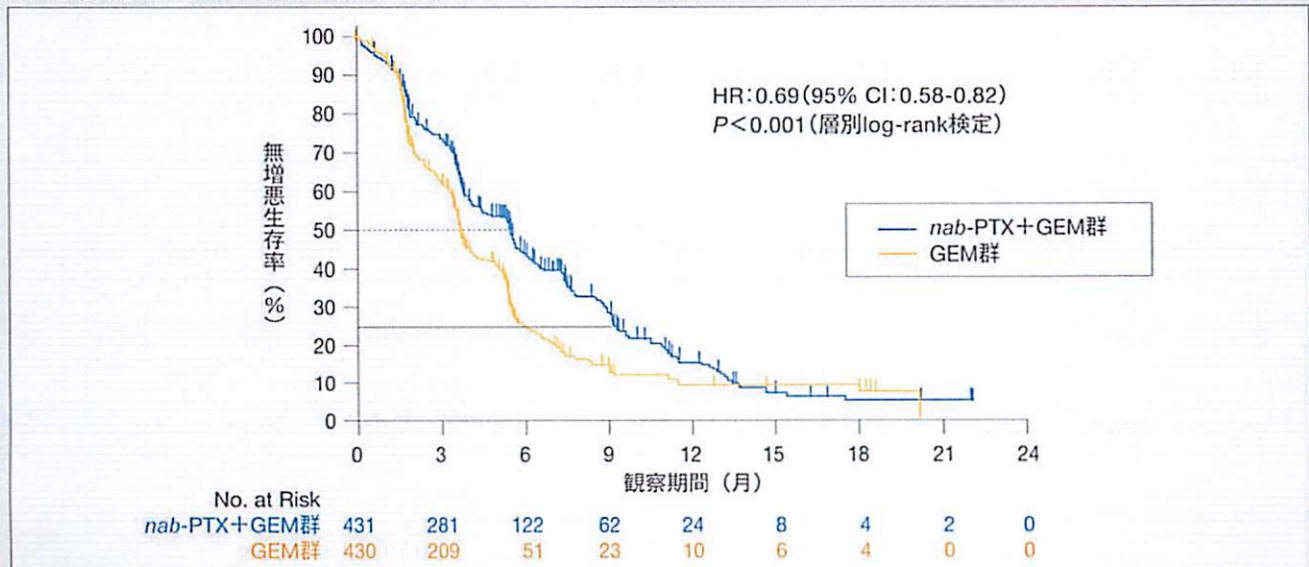
図2 OSのサブグループ解析



Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013, Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

図3 PFS(独立評価委員判定、ITT集団、副次評価項目)

※PFS中央値は、*nab*-PTX+GEM群5.5カ月(95% CI:4.5-5.9)、GEM群3.7カ月(95% CI:3.6-4.0)であった。



Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013, Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

表3 OS(主要評価項目)、PFS(副次評価項目)およびORR(副次評価項目)(ITT集団)

	nab-PTX + GEM群 (n=431)	GEM群 (n=430)	HR*1 (95% CI)	P値*2		nab-PTX + GEM群 (n=431)	GEM群 (n=430)	奏効率比*1 (95% CI)	P値*3
OS									
中央値(月)	8.5	6.7	0.72	<0.001	腫瘍縮小効果				
(95% CI)	(7.9 - 9.5)	(6.0 - 7.2)	(0.62 - 0.83)		客観的奏効率				
生存率									
6ヵ月	67%	55%		<0.001	独立評価委員判定			3.19	<0.001
(95% CI)	(62 - 71)	(50 - 60)			奏効例数	99	31	(2.18 - 4.66)	
12ヵ月	35%	22%			奏効率 (95% CI)	23% (19 - 27)	7% (5 - 10)		
(95% CI)	(30 - 39)	(18 - 27)		施設判定					
18ヵ月	16%	9%		0.008	奏効例数	126	33	3.81	<0.001
(95% CI)	(12 - 20)	(6 - 12)			奏効率 (95% CI)	29% (25 - 34)	8% (5 - 11)	(2.66 - 5.46)	
24ヵ月	9%	4%		0.02	病勢コントロール率*4				
(95% CI)	(6 - 13)	(2 - 7)			患者数	206	141	1.46	<0.001
PFS(独立評価委員判定)									
中央値(月)	5.5	3.7	0.69	<0.001	病勢コントロール率 (95% CI)	48% (43 - 53)	33% (28 - 37)		
(95% CI)	(4.5 - 5.9)	(3.6 - 4.0)	(0.58 - 0.82)		最良効果 (独立評価委員判定)				
無増悪生存率									
6ヵ月	44%	25%		0.001	完全奏効(CR)	1 (<1%)	0		
(95% CI)	(39 - 50)	(20 - 30)			部分奏効(PR)	98 (23%)	31 (7%)		
12ヵ月	16%	9%			安定(SD)	118 (27%)	122 (28%)		
(95% CI)	(12 - 21)	(5 - 14)		進行(PD)	86 (20%)	110 (26%)			
評価不能(NE)									
					128 (30%)	167 (39%)			

*1 HRが1を下回った場合および奏効率比が1を上回った場合、nab-PTX+GEM群が良好とする。

*2 層別 log-rank 検定。

*3 X² 検定。

*4 CRおよびPRが確定した症例、SD(16週以上)の症例を含む。

Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013.
Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.

表4 Grade 3以上の主な副作用および増殖因子の投与

	nab-PTX + GEM群 (n=421)	GEM群 (n=402)		nab-PTX + GEM群 (n=421)	GEM群 (n=402)
有害事象関連死	18 (4%)	18 (4%)	Grade 3以上の非血液毒性(発現率5%以上)		
Grade3以上の血液毒性			疲労	70 (17%)	27 (7%)
好中球減少	153/405 (38%)	103/388 (27%)	末梢性ニューロパチー*1	70 (17%)	3 (1%)
白血球減少	124/405 (31%)	63/388 (16%)	下痢	24 (6%)	3 (1%)
血小板減少	52/405 (13%)	36/388 (9%)	Grade 3以上の末梢性ニューロパチー		
貧血	53/405 (13%)	48/388 (12%)	初回発現までの期間(中央値)	140日	113日
増殖因子投与			Grade 2に改善するまでの期間(中央値)	21日	29日
発熱性好中球減少	14 (3%)	6 (1%)	Grade 1以下に改善するまでの期間(中央値)	29日	NR*2
			nab-PTXの投与再開例	31/70(44%)	NA*3

*1 MedDRA ver.15.0による評価。

*2 未到達。

*3 該当なし。

Daniel D. Von Hoff et al N. Engl. J. Med., Vol.369 No.18 1691-1703 2013.
Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. Translated with permission.

CTCAE v3.0による評価

結論

Conclusion

- 転移性膵癌に対する一次治療として、GEM単剤療法に対するnab-PTX+GEM併用療法の全生存期間における優越性が認められた。
- 無増悪生存期間、奏効率において、nab-PTX+GEM併用群で有意な改善効果を示した。
- nab-PTX+GEM併用療法は、GEM単剤療法と比べて骨髄抑制や末梢性ニューロパチーの発現率は上昇するが、いずれも可逆的であった。