

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	ノギテカン(NGT)+ベバシズマブ(Bev)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)

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する化学療法へのベバシズマブの併用 —ランダム化オープンラベル第Ⅲ相試験(AURELIA試験)— Eric Pujade-Lauraine, J Clin Oncol 32:1302-1308.

研究デザイン

A	1 ランダム化比較試験	B	2 Prospective	C	3 サルベージ治療
臨床試験名	白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する化学療法へのベバシズマブの併用 —ランダム化オープンラベル第Ⅲ相試験(AURELIA試験)—				
臨床試験グループ	Eric Pujade-Lauraine, Felix Hilpert, Be´atrice Weber, Alexander Reuss, Andres Poveda, Gunnar Kristensen, Roberto Sorio, Ignace Vergote, Petronella Witteveen, Aristotelis Bamias, Deolinda Pereira, Pauline Wimberger, Ana Oaknin, Mansoor Raza Mirza, Philippe Follana, David Bollag, and Isabelle Ray-Coquard. Written on behalf of the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT) –Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) investigators. Sponsored by F. Hoffmann-La Roche(Basel, Switzerland), which also provided third-party writing assistance (Jennifer Kelly, Medi-Kelsey Limited, Ashbourne, United Kingdom).				
研究対象となる症例	白金製剤抵抗性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌の患者				
研究対象となる治療方法	測定可能病変または評価可能病変を有し、白金製剤ベースの治療を終了してから6か月以内に病勢進行した卵巣癌患者を適格とした。白金製剤不応であった者、腸閉塞既往者、前治療3レジメン以上の者是不適格とした。研究実施医師が化学療法(ペグ化リボソームドキソルピシン製剤、週1回投与パクリタキセルまたはトポテカンのいずれか)を選択した後、単剤化学療法単独群、またはこれにベバシズマブ(2週毎に10 mg/kgまたは3週毎に15 mg/kg)を併用する群のいずれかに患者をランダム化し、病勢進行または忍容不能な毒性の発現あるいは患者の同意撤回まで試験薬の投与を継続した。化学療法単独群の患者が病勢進行した場合には、ベバシズマブ単剤投与にクロスオーバーしてもよいこととした。				
プライマリーエンドポイント	RECIST 基準に基づく無増悪生存期間(PFS)				
セカンダリーエンドポイント	奏効率(ORR)、全生存期間(OS)、安全性および患者報告アウトカム				
結果	361例中301例にPFSイベントが発生した時点で、PFSのハザード比(HR)は0.48(95% CI 0.38~0.60)であった(非層別log-rank検定でP<0.001)。PFS中央値は化学療法単独群で3.4か月、ベバシズマブ併用群で6.7か月であった。RECIST基準に基づくORRはそれぞれ11.8%および27.3%であった(P=0.001)。OSのHRは0.85(95% CI 0.66~1.08)であった(P<0.174; OS中央値はそれぞれ13.3か月および16.6か月)。各治療別のPFS, wPTX併用群は3.9ヶ月vs10.4ヶ月、ドキシル併用群は3.5ヶ月vs5.4ヶ月、トポテカン併用群は2.1ヶ月vs5.8ヶ月。ベバシズマブ併用群の方がGrade 2以上の高血圧および蛋白尿の発現率が高かった。ベバシズマブ投与例の2.2%で消化管穿孔が発現した。				
結論	化学療法にベバシズマブを併用すると、PFSおよびORRが統計学的に有意に改善したが、OSの延長傾向は、統計学的有意ではなかった。新たな安全性の問題は認められなかった。				

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)	ノギテカン :Day1・2・3・4・5 ベバシズマブ :Day1	休業期間(②)	なし
1コースの期間(①+②)	3週間隔		
投与回数コース	ノギテカン(Day1・2・3・4・5)+ベバシズマブ(Day1) *PDまで継続可能だが、抗癌剤に対する許容できない副作用の場合はベバシズマブ単独投与を行う。		

図



ノギテカン(Day1・2・3・4・5)+ベバシズマブ(Day1:3週間隔)




*いずれもPDまで継続可能だが、抗癌剤に対する許容できない副作用の場合はアバステン単独投与を行う。

処方内容 ①ノギテカン+ベバシズマブ療法 (3週間隔)

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
0	日局生理食塩液	100mL	点滴	ルート確保	Day1
1	デキサメタゾン	6.6mg	点滴	15分	
	日局生理食塩液	50ml			
2	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	
	日局生理食塩液	100mL			
3	ノギテカン	1.25mg/m ²	点滴	30分	
	日局生理食塩液	100mL			

90分~150分 (時間)

ノギテカン+ベバシズマブ療法

Rp1  15分
 Rp2  初回90分、2回目60分、3回目以降30分
 Rp3  30分

1. デキサメタゾン+日局生理食塩液 50mL 15分
2. ベバシズマブ ()mg+日局生理食塩液 100ml 30~90分
3. ノギテカン ()mg+日局生理食塩液 100mL 30分

②ノギテカン単独 Day2-5

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
0	日局生理食塩液	100mL	点滴	ルート確保	Day 2-5
1	デキサメタゾン	6.6mg	点滴	15分	
	日局生理食塩液	50ml			
2	ノギテカン	1.25mg/m ²	点滴	30分	
	日局生理食塩液	100mL			

60分 (時間)

ノギテカン単独 Day2-5

Rp1  15分
 Rp2  30分

1. デキサメタゾン+日局生理食塩液 50mL 15分
2. ノギテカン ()mg+日局生理食塩液 100mL 30分

副作用情報(頻度、対処法)

ノギテカン+ベバシズマブ療法

項目		頻度	対処方法(減量・中止含む)
血液 毒性	好中球減少(Grade \geq 3)	16.0%	PLD:休薬・減量
	貧血(Grade \geq 3)	2.0%	PLD:休薬・減量
	白血球減少(Grade \geq 3)	4.0%	PLD:休薬・減量
	消化管穿孔(Grade \geq 2)	2.2%	BEV:中止
	膿瘍・漏孔(Grade \geq 2)	2.0%	BEV:中止
	高血圧(Grade \geq 2)	20.0%	BEV:G4 中止
	疲労(Grade \geq 3)	4.0%	
	蛋白尿(All Grade)	2.0%	BEV:G4 中止
	静脈血栓塞栓症(All Grade)	3.0%	BEV:休薬
	動脈血栓塞栓症(All Grade)	2.0%	BEV:中止
	出血(Grade \geq 3)	1.0%	BEV:中止
	HFS(Grade \geq 3)	4.0%	PLD:休薬・減量
	腹痛(Grade \geq 3)	2.0%	
	うっ血性心不全 (All Grade)	1.0%	治療中止
	可逆性後白質脳症症候群	1.0%	治療中止

* G3以上を掲載 (一部G2)

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アバスチン適正使用ガイド 卵巣癌 : 中外製薬 ②白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する化学療法へのベバシズマブの併用—ランダム化オープンラベル第Ⅲ相試験(AURELIA 試験)— Eric Pujade-Lauraine, J Clin Oncol 32:1302-1308. ③ノギテカン添付文書

備考

●ノギテカン :
【次コース開始基準】:・好中球 \geq 1000/mm³、・血小板 \geq 10万/mm³、・Hb濃度 \geq 9g/dl 次コース開始基準が満たされない場合は回復するまで14日を超えない範囲で治療延期。

【減量基準:増量不可】:・グレード4の血液毒性:1段階減量、・グレード2を超える非血液毒性(脱毛・悪心・嘔吐を除く):1段階減量、・発熱性好中球減少:1段階減量、7日を超える毒性のための治療延期:1段階減量、

【投与量】:初回投与量:1.25mg/m² ⇒1段階減量:1.0mg/m² ⇒2段階減量:0.75mg/m²

●ベバシズマブ:休薬基準 【減量基準:無し】

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、アバスチンのみ再開(併用化学療法は再開しない)アバスチ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チンを中止。

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、アバスチ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)

●修正:小グループ審査時点では、制吐剤にグラニセトロンが入っていたが、本審査前に制吐薬適正使用ガイドラインに則りグラニセトロン削除

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2018/5/22	伊藤、村上、竹下、堀	2018/6/26
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)