

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	リボソーム化ドキシルピシン(PLD)+ペバシズマブ(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ペバシズマブの併用 —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ペバシズマブの併用 —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 (GIG) 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レジメン以上の者は不適格とした。研究実施医師が化学療法(ペグ化リボソームドキシルピシン製剤、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、またはこれにペバシズマブ(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、ペ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、ペ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。ペ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。ペバシズマブ投与例の2.2%で消化管穿孔が発現した。				
結論	化学療法にペ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
----------	---	---------	---	------	------

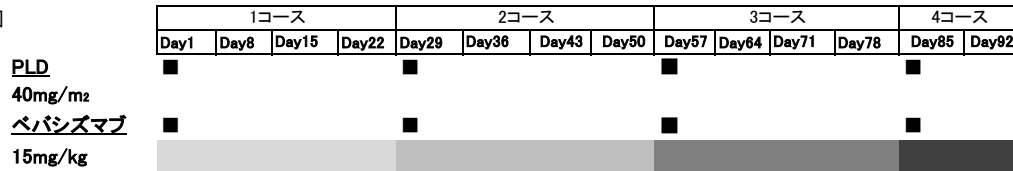
保険適応の無い薬剤

薬剤	備考
なし	

投与スケジュール

投与期間(①)	2日間	休業期間(②)	26日間
1コースの期間(①+②)	28日間		
投与回数コース	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パシズマブ単独投与を行う。		

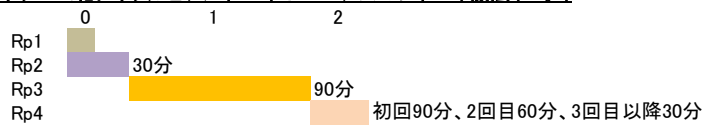
図



処方内容 ①リポソーム化ドキシルピシン(PLD)+ベパシズマブ(Bev)療法

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間(投与速度)	投与日
1	5%ブドウ糖液	100mL	点滴	ルート確保	Day1
2	デキサート	6.6mg	点滴	30分	
	5%ブドウ糖液	100mL			
3	ドキシル	40mg/m ²	点滴	90分	
	5%ブドウ糖液	250mL			
4	アバスチン	15mg/kg	点滴	初回90分、2回目60分、3回目以降30分	
	生理食塩液	100mL			

リポソーム化ドキシルピシン(PLD)+ベパシズマブ(Bev)療法(Day1)



副作用情報(頻度、対処法)

リポソーム化ドキシル(PLD)+ペバシズマブ(Bev)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
	可逆性後白質脳症候群	1.0%	治療中止

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ペバシズマブの併用—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トキシル添付文書

備考

<p>●ドキシル:用量調節基準(卵巣癌)＜手足症候群＞ Grade 1: 患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。 Grade 2: Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 Grade 3: Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 Grade 4: Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。</p> <p>＜口内炎＞ Grade 1: 患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。 Grade 2: Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 Grade 3: Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 Grade 4: Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。</p> <p>＜骨髄抑制＞ Grade 1: 好中球(μL)1,500以上—2,000未満 血小板(μL)75,000以上 150,000未満 用量の変更投与を継続する。 Grade 2: 好中球(μL)1,000以上—1,500未満 血小板(μL)50,000以上 75,000未満 用量の変更好中球1,500/μL以上、血小板75,000/μL以上になるまで投与を延期する。 Grade 3: 好中球(μL)500以上—1,000未満 血小板(μL)25,000以上—50,000未満 用量の変更好中球1,500/μL以上、血小板75,000/μL以上になるまで投与を延期する。 Grade 4: 好中球(μL)500未満 血小板(μL)25,000未満 用量の変更好中球1,500/μL以上、血小板75,000/μL以上になるまで投与を延期する。持続性の好中球減少(好中球500/μL未満が7日以上継続するか、本剤投与後22日目までに軽快しない場合)又は血小板25,000/μL未満が認められた場合には、投与再開時、サイトカイン(G-CSF等)を併用するか、あるいは用量を25%減量する。</p> <p>＜肝機能障害＞ 血清ビリルビン値:1.2～3.0mg/dL用量の変更 用量を25%減量の上、投与を再開する。 血清ビリルビン値 3.0mg/dLを超える用量の変更 本剤との因果関係が否定できない場合、本剤の投与を中止する。本剤との因果関係が否定される場合、用量を50%減量の上、投与を再開する。 ＜その他の副作用＞重度の副作用(Grade 3以上)が発現した場合、Grade 0～2に軽快するまで最大2週間延期し、用量を25%減量する。</p> <p>●ペバシズマブ:休薬基準 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\geq1,500/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\geq1,000/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)</p>

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2019/7/4	伊藤、村上、竹下、堀	2019/8/27
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)