

## がん化学療法レジメン登録申請書

診療科	消化器内科/上部消化管外科	医師名	
PHS		E-MAIL	
がん種	切除不能・進行再発胃癌		
レジメン名	nab-PTX+Ram		
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）

A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer

Bando H, et al. European Journal of Cancer 91 (2018) 86-91

## 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		前治療歴のある進行胃癌患者におけるnab-パクリタキセルとラムシルマブとの併用療法の臨床第Ⅱ相試験			
臨床試験グループ		国内12施設共同：大鵬薬品による治験 (国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、東北大学病院、大阪急性期・総合医療センター、がん研有明病院、神奈川県立がんセンター、昭和大学病院、九州大学病院、北里大学病院、四国がんセンター、千葉県がんセンター、北海道大学病院)			
研究対象となる症例		切除不能・進行再発胃癌（FU系薬剤を含む一次治療に不応の患者）			
研究対象となる治療方法		nab-PTX(100mg/m <sup>2</sup> )およびRam(8mg/kg)を併用し28日間を1サイクルとし繰り返す			
プライマリーエンドポイント		ORR(全奏効率)(独立評価委員会判定)			
セカンダリーエンドポイント		PFS(無増悪期間)・OS(全生存期間)・DCR(病勢コントロール率)・有害事象・QOL(EQ-5D)			
結果	45例登録され43例が試験治療を受けた。独立評価委員会判定によるORRは54.8%であり主要評価項目は達成(治験担当医師判定でも同様の結果)PFS中央値は7.6ヶ月。OS中央値はデータカットオフ時点で未到達。DCRは92.9%。主なグレード3、4の治療関連有害事象は好中球数減少(76.7%)、白血球数減少(27.9%)、貧血(11.6%)、食欲減退(7.0%)、発熱性好中球数減少(4.7%)、蛋白尿(4.7%)であった。治療関連死はなし。QOLの悪化は試験治療中にはみられなかった。				
結論	nab-パクリタキセルとラムシルマブの併用療法は有望な結果と管理可能な毒性を示し、前治療歴のある進行胃癌患者の有用な2次治療のオプションとなり得る。				

## 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
該当なし	

## 投与スケジュール

投与期間 (①)	21日	休薬期間 (7日)
1コースの期間 (①+②)	28日	
投与回数コース	中止基準に該当するまで可能な限り継続する	

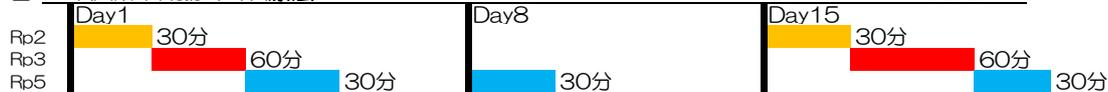
図



## 処方内容

Rp	薬剤	投与量	投与方法	投与時間 (投与速度)	投与日
1	生理食塩水	100ml	div (メイン)	180分	day1, 8, 15
2-(1)	デキサメタゾン注	6.6mg	div (側管)	30分	day1, 15
	クロルフェニラミン注	5mg			
	生理食塩液	100ml			
2-(2)	デキサメタゾン注	6.6mg	div (側管)	30分	day8
	生理食塩液	100ml			
3	サイラムザ点滴静注	8mg/kg	div (側管)	60分 ※フィルター使用 (蛋白質透過型のフィルター0.22又は0.22ミクロン)	day1, 15
	生理食塩液	250ml			
4	アブラキサン点滴静注	100mg/m <sup>2</sup>	div (側管)	30分 ※フィルター使用不可、点滴ルートを変更する (目詰まりを起こす可能性がある為)	day1, 8, 15
	生理食塩液	50ml			

## 図 RAM+nab-PTX療法



## 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	好中球減少	90.6%(76.7%) 好中球数1000/ $\mu$ L未満かつ発熱のある場合には、G-CSFの使用 (レノグラスチム100 $\mu$ g皮下注、フィルグラスチム75 $\mu$ g皮下注) を考慮。好中球数5000/mm <sup>3</sup> を超えるまで使用する。500/mm <sup>3</sup> で次回投与時アブラキサンを1段階減量。
	貧血	16.3%(11.6%) ヘモグロビン値8g/dL未満を下回らないように、食事指導 (タンパク質、緑黄色野菜 (ビタミンB6,12、葉酸) の摂取) や適宜鉄剤の処方を検討する。Hb値7g/dLを目安に輸血を考慮する
	発熱性好中球減少症	4.7%(4.7%) 感染症予防ガイドライン、発熱性好中球減少ガイドライン等を参考に、リスク分類に応じた抗生剤の投与を発熱が確認された時点から実施する。Grade3以上にて、次回投与時アブラキサンを1段階減量
高血圧	41.9%(4.7%) 通常時の血圧が150/100mmHg以上あるいは+20mmHg以上上昇したら降圧剤処方 を考慮する (家庭血圧の場合、これより5mmHg低い値を基準とする)。降圧剤はアンジオテンシン受容体拮抗薬 (カンデサルタン8mg、バルサルタン80mgなど) が推奨。単剤で反応しない場合、腎障害・タンパク尿あればアンジオテンシン受容体拮抗薬の増量、なければ長時間作用型Caチャネル拮抗剤の併用が推奨される。緊急降圧を要する場合は (投与中あるいは中止後)、ラベタロール ( $\beta$ ブロッカー：脈拍65以上の場合) あるいはヒドララジン (アプレソリン注射用20mg；脈拍65未満の場合) を検討する。症候性のGrade2or3以上の高血圧の発現にて投与中断し降圧剤を使用してもコントロールできるようになるまでサイラムザを休薬。コントロールできない場合はサイラムザを投与中止する。	
尿蛋白	9.3%(4.7%) 過半数が投与開始2ヶ月以内に発生する。2g/24hr以上になったら休薬する。タンパク尿の初期症状の浮腫に留意する。高血圧も合併した際は、降圧剤としてアンジオテンシン受容体拮抗薬 (カンデサルタン8mg、バルサルタン80mgなど) が推奨される。再開の場合は2g/24hr未満に低下するまで休薬し、その後サイラムザを減量する。3g/24hr以上の蛋白尿、又はネフローゼ症候群の発現があればサイラムザを投与中止。	

非血液毒性	鼻出血	46.5%(0%)	出血と共に黒色便や腹痛、貧血を自覚した場合、精査が必要となる。重度（Grade3、4）の出血発現があればサイラムザの投与中止。
	血栓症・塞栓症	7.0%(4.7%)	動脈塞栓症の初期症状である胸痛・めまい・嘔気嘔吐、および静脈塞栓症の初期症状である下肢腫脹、下肢疼痛、呼吸苦、咳、胸痛、意識障害等に注意する。症状を自覚した場合、申し出るよう指導する。動脈・静脈血栓症の発現があればサイラムザ投与を中止する。
	脱毛	93.0%(－)	基本的に治療開始3週目頃より脱毛が始まり、治療後数ヶ月かけて回復することを説明する。脱毛期間は、頭髮は清潔を保ち、刺激の強いシャンプーや熱いドライヤー、パーマや染髪液の使用、硬いブラシの使用は、避けた方がよいことを指導。あらかじめ短めの髪型にする方が、髪にボリュームがあるように見え、脱毛が始まったときの手入れが簡単であることを説明する。
	食欲減退	18.7%(7.0%)	医師が同一用量で投与制限が困難と判断した場合、アプラキサンを1段階減量 悪心が強い場合には、グラニセトロンなどを考慮
	末梢性感覚ニューロパチー	58.2%(0%)	①フレガバリン（75mg×2から新增）、②SNRI（デュロキセチン塩酸塩：40～60mg×1）、③塩酸アミトリプチン（10mg眠前から新增）、④トラマドール（25mg×4から新增）、⑤カルバマゼピン（100mg×2から新增）、⑥塩酸メキシレチン（50mg×3から新增）、他、クロナゼパム（0.5mg眠前から新增）、牛車腎気丸（2.5g×3）、芍薬甘草湯（2.5g×3）、ビタミンB12剤（500μg×3）、メロキシカム（10mg×1）などで対処。Grade3以上の場合、次回投与時アプラキサンを1段階減量。

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

Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial  
The Lancet Gastroenterology & Hepatology Volume 2, No. 4, p277-287, April 2017

Wilke H, et.al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 15, 1224-35.(2014)

備考

RAMは0.22μmのフィルターを用いて投与する。調製後5時間以内に投与終了。希釈後の濃度は0.4～4mg/mLとする。  
投与速度は25mg/分を超えないこと。Infusion reaction発現時には投与速度を50%減速  
一方でnab-PTXは目詰まりが起きる可能性がある為インラインフィルターは用いない。

プレメディケーション：nab-PTX+RAMは各々、薬剤が軽度催吐性リスクに該当するが、PTX+RAMのRAINBOWにおいて悪心発現率が35.2%であったことから試験時には5HT3RA+DEXが全施設導入されていた。一次治療で悪心嘔吐を認めた症例では、グラニセトロンなど制吐剤併用を考慮する。

過量投与の場合の解毒剤はなし。過量投与によって生じる事が予想される主な合併症は、骨髄抑制、末梢神経障害、及び粘膜炎と考えられる。過量投与の際は、バイタルサイン等を十分に監視し適切な処置を行うこと。

FN対策：感染症予防ガイドライン、発熱性好中球減少ガイドライン等を参考に、リスク分類に応じた抗生剤の投与を発熱が確認された時点から実施すること。

好中球数減少の発現頻度及び程度がnab-PTX単剤毎週投与方法（ABSOLUTE試験）と比較して高い傾向がみられた為、nab-PTX+RAM併用療法の適正投与基準が、nab-PTX単剤毎週投与方法（D法）の基準と異なる項目がある。（安全性情報シート参照）  
また、nab-PTX単剤投与の際にはDay15をスキップした場合にその後回復すれば休業期間を短縮する事が可能であったが、nab-PTX+RAM併用療法の場合には休業期間を短縮すると毒性増強の可能性があるので、スキップしても休業期間の短縮はしない。

※アプラキサン 通常投与量：100mg/m<sup>2</sup> 1段階減量：80mg/m<sup>2</sup> 2段階減量：60mg/m<sup>2</sup>  
※サイラムザ 通常投与量：8mg/kg 1段階減量：6mg/kg 2段階減量：5mg/kg

申請書受理	小グループ審査	審査委員会
2018/8/10	堀、山本、神谷	2018/9/25
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）