

## がん化学(放射線)療法レジメン申請書

・記載不備がある場合は審査対象になりません。\*は記入不要です。

申請期日	2013/6/17	受付番号	
診療科名	脳神経外科	がん腫(コード)	
診療科長名		レジメン登録ナンバー	
申請医師名		登録申請日	
審査区分(下記をチェックしてください)		登録確認日	
通常審査を希望	<input checked="" type="checkbox"/>	登録削除日	
迅速審査を希望	<input type="checkbox"/> 注1)		

注1) 迅速審査は患者限定となります。

がん種	レジメン名	実施区分	使用分類	適応分類
悪性神経腫	ベバシズマブ (10mg/kg) <small>注2)</small>	<input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 外来 <input checked="" type="checkbox"/> 入院及び外来	<input checked="" type="checkbox"/> 日常診療(試験以外) <input type="checkbox"/> 単施設自主研究 <input type="checkbox"/> 多施設自主研究 <input type="checkbox"/> 市販後臨床試験 <input type="checkbox"/> 治験 <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 術前補助化学療法 <input type="checkbox"/> 術後補助化学療法 <input checked="" type="checkbox"/> 通常化学療法 <input type="checkbox"/> 大量化学療法 <input type="checkbox"/> その他( )

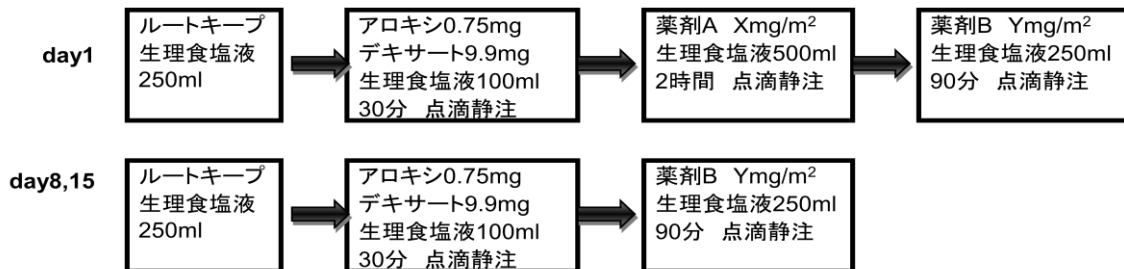
・申請されたレジメンは原則共用ですが、科限定を希望する場合(治験や特殊な化学療法)は右にチェックしてください。

注2) レジメン名の命名法：①疾患(臓器)②薬剤(多剤の場合はコンセンサスの得られた通称)③投与方法、④臨床試験の場合は試験の名称または研究グループ名称—この順番に命名してください。(day8, day15などの投与日がある場合、オーダリ

### (a)投与スケジュール記載例

薬剤名	投与量	day1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
薬剤A	Xmg/m <sup>2</sup>	●																											
薬剤B	Ymg/m <sup>2</sup>	●							●							●													
1コース期間		28日		目標コース数		□有(コース)		■無(POまで)																					

### (b)投与日のスケジュール記載例



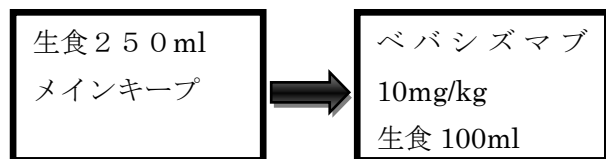
様式1の記載例に準じて記入してください。

(a) 投与スケジュール

薬剤名	投与量	day1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
		ベバシズマブ	10mg/kg	○																									
1コース期間	14日	目標コース数				□有 (コース)		■無 (PD まで)																					

(b) 1日のスケジュール (投与時間も記入してください。テキストボックスはコピーアンドペーストで増やせます。)

ベバシズマブは 100-200ml の生理食塩水に希釈し、初回は 90 分、2 回目は 60 分、3 回目からは 30 分をかけて点滴静注する。



投与に際しての注意事項があれば簡単に記載してください

様式3

(審査の参考にしますので簡単に記載してください。)

<p>基準項目</p>	
<p>適格基準</p>	<p>治療対象となる症例の背景、状態 初発悪性神経膠腫、および再発悪性神経膠腫(臨床的もしくは病理組織学的に悪性神経膠腫と診断したものに限る。)</p>
<p>開始基準</p>	<p>薬剤投与の可否を決定する項目を具体的に記載してください。 (血液検査データや身体所見など)</p> <p>1. 臨床診断もしくは病理診断が決定したもの。ただし術後は 4 週間以上経過したものに限る。</p> <p>2. 主要臓器(骨髄、肝、腎等)の機能が十分に保持されており、以下の基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球数 : 1,500/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・ 血小板数 : 100,000/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・ ヘモグロビン : 9.5 g/dl 以上</li> <li>・ GOT および GPT : 施設基準値上限の 2.5 倍未満</li> <li>・ 総ビリルビン : 2.0 mg/dl 以下</li> <li>・ 血清クレアチニン : 1.2 mg/dl 以下</li> </ul> <p>あるいは 24 時間クレアチン・クリアランス : 60 ml/min 以上 (体表面積補正值)</p> <p>PaO<sub>2</sub> : 60Torr 以上</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿蛋 : 1+以下 (又は 1g/24hr 以下)</li> </ul>

投 与 量 変 更 基 準	有害事象などで投与量を変更する際の基準を記載してください。		
	前回の投与後に下記の副作用が発現した場合、各基準に従いベバシズマブ投与の休薬及び投与中止を行なう。6週間休薬しても回復しない場合、もしくは投与再開後に再度休薬が必要な同一副作用が発現した場合は投与を中止する。		
	副作用	Grade	対応
	血液毒性	Grade3 以上	Grade2 以下に回復するまで休薬する
	非血液毒性(以下を除く)	Grade3 以上	Grade2 以下に回復するまで休薬する
	静脈血栓塞栓症	Grade3	Grade2 以下に回復するまで休薬する
		Grade4	投与を中止する
	動脈血栓塞栓症	Grade3 以上	投与を中止する
	高血圧	Grade3	コントロール可能になるまで休薬する
		Grade4	投与を中止する
	蛋白尿	Grade2、3	Grade1 以下あるいは 2g/24hr 以下に回復
		Grade4	投与を中止する
	喀血	Grade2 以上	投与を中止する
	頭蓋内出血	全 Grade	投与を中止する
消化管穿孔、創し開、瘻孔	全 Grade	投与を中止する	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6週間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。</li> <li>・ 投与再開後に再度休薬が必要な同一副作用が発現した場合は投与を中止する。</li> </ul>			

・レジメン審査の基準は以下のとおりとなっています。チェックボックスに記入ください。

① 標準治療<sup>注3)</sup>である。または、標準治療に準ずる治療である      はい            いいえ     

<sup>注3)</sup>標準治療とはエビデンスレベル「Ⅱ」以上であることを原則とします。

② 臨床試験の場合は IRB にて承認をうけている      はい            いいえ     

③ ①②いずれにも該当しない(通常審査での申請は不可)      はい            いいえ     

①、③の場合 エビデンスレベルを以下の表にチェックしてください。重要文献も添付してください。  
また、当該レジメンの申請理由について記入してください。

Level	内容	チェック欄
I	Phase III のランダム化比較試験の結果、優越性もしくは非劣性を示したものの	<input type="checkbox"/>
II	Phase II の prospective study の結果により、標準治療になりうるものが学会などで広くコンセンサスを得ているもの	<input checked="" type="checkbox"/>
III	Retrospective study (case control study など)	<input type="checkbox"/>
IV	Case reports	<input type="checkbox"/>
V	専門家の意見	<input type="checkbox"/>

申請理由<sup>注4)</sup>

膠芽腫はあらゆるがんの中でも最も予後の悪い腫瘍であり、5年生存率は10%未満である。初発例に対する標準治療は手術+Temozolomide (TMZ)併用放射線治療+TMZ 維持療法であるが、PFS（無増悪生存期間）は6.9ヶ月・MST（全生存期間中央値）は14.6ヶ月である。

膠芽腫の病態は急速な神経症状の悪化であり、再発後麻痺・失語・意識障害などが進行する。再発後、再手術や再照射などが行われることもあるが、薬物療法についても以下に示すように、再発後の標準治療がないのが現状である。

（国内ではTMZの他に、ニドラン®（ACNU）・サイメリン®（MCNU）・プロカルバジン(PCZ)・インターフェロンβ（IFN）・オンコビン(VCR)が膠芽腫に対して承認されているが、IFN/VCR以外はいずれもアルキル化剤であり、これらの薬剤はTMZの承認後使用される頻度が減少し、再発膠芽腫に対する標準治療が存在しないのが現状である。）

今回の承認取得は、テモゾロミドおよび放射線療法施行後に再発した膠芽腫の患者を対象とした米国第Ⅱ相臨床試験（BRAIN 試験）、再発の悪性神経膠腫の患者さんに「アバスチン®」を単剤投与した国内第Ⅱ相臨床試験（J022506 試験）、および初発の膠芽腫の患者さんを対象に放射線照射とテモゾロミドによる標準療法に「アバスチン®」を併用した国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照比較試験（AVAglio 試験）の成績に基づいている。BRAIN 試験では、「アバスチン®」単剤投与時の6 カ月時点での無増悪生存率は42.6%、奏効率は28.2%で、J022506 試験では、膠芽腫の患者における6 カ月時点での無増悪生存率は33.9%、奏効率は27.6%であった。これらの有効性指標は、再発膠芽腫の患者を対象としたいくつかの臨床試験でこれまでに報告されている成績を上回るもので

あった。さらに、AVAglio 試験では主要評価項目を無増悪生存期間と全生存期間の二つに設定し、いずれかを達成した場合に試験成功と規定された。その結果、無増悪生存期間中央値は「アバスチン®」投与群では10.6 カ月であり、対照群の6.2 カ月に比べ統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比0.64、95%信頼区間0.55-0.74、 $p < 0.0001$ ）。一方、全生存期間中央値は「アバスチン®」投与群では16.8 カ月、対照群では16.7 カ月であった（ハザード比0.88、95%信頼区間0.76-1.02、 $p = 0.0987$ ）。なお、安全性については、これまでに「アバスチン®」で報告されている範囲内のものであり、忍容性も確認された。

現在適応外使用として患者限定で使用していたが、今年6月に抗悪性腫瘍剤「アバスチン®」が悪性神経膠腫に対する効能・効果追加の承認された。

#### 参考文献

米国第Ⅱ相臨床試験（BRAIN 試験）、  
再発の悪性神経膠腫の患者さんに「アバスチン®」を単剤投与した国内第Ⅱ相臨床試験（J022506 試験）  
国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照比較試験（AVAglio 試験）未だ論文掲載はされておらず。  
添付の文書参照

注4) このレジメンの妥当性や必要性を含め、申請理由を審査委員にわかりやすく記載してください。無記入の場合には、審査対象となりませんのでご注意ください。

#### ②の場合

以下を記入ください。

1.試験名
2.試験期間
3.phase
4.IRB 承認の有無[予定]
プロトコール概要