

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本婦人科腫瘍学会、日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
	販売名	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	該当なし (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	卵巣癌 (既承認)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として <u>1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。</u> なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。 (下線部の用法・用量を追加。)
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 効能・効果の「卵巣癌」は国内で既承認である。 用法・用量については、「他の抗悪性腫瘍剤との

		併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。」が国内で承認されているところ、新用法・用量「パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカンのうち一剤との併用により投与する場合、10mg/kg（体重）を2週間間隔で投与する」の追加を要望する。
希少疾病用医薬品の該当性 （推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	<p><推定対象患者数> 約10,000人（年間罹患数）</p> <p><推定方法> 本邦では、卵巣癌の年間罹患数は9,314名（2011年）、死亡数は4,717名（2013年）¹⁾と報告されており、女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡数が多い疾患である。卵巣癌では、標準的な初回手術及び化学療法を施し、肉眼的に完全寛解に達しても微小転移の残存により、多くの患者がその後再発する。StageIII及びIVの進行卵巣癌の再発率は2年以内に55%、5年以内に70%に達する²⁾と報告されている。</p>	
国内の承認内容 （適応外薬のみ）	効能・効果	用法・用量
	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
	扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
	卵巣癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
	手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
	悪性神経膠腫	通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組

		換え)として1回10 mg/kg (体重)を2週間間隔又は1回15 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>当該用法・用量は、卵巣癌に対して米国及び欧州で承認されていることから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」に該当する。</p>	
備考		

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	米国	販売名 (企業名) Genentech, Inc.
		効能・効果 パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカンとの併用による、2レジメン以下の化学療法前治療歴のある、プラチナ

			製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療
		用法・用量	パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカン（1週間隔投与）、のうちの併用により投与する場合、本剤は <u>10 mg/kg（体重）を2週間隔</u> で点滴静脈内投与する。トポテカン（3週間隔投与）と併用する場合、本剤は 15 mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静注する。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Roche Registration Limited
		効能・効果	<p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、進行（FIGO Stage IIIB、IIIC、IV）上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療</p> <p>カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の、成人のプラチナ製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療</p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2レジメン以下の化学療法前治療歴があり、本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の、成人のプラチナ製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療</p>
		用法・用量	<p>初回治療：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルを含む化学療法に6サイクルまで併用し、その後、最大15カ月間、病勢進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い期間まで、本剤単独投与を行う。本剤 15 mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静脈内投与する。</p> <p>プラチナ製剤感受性再発例の治療：本剤 15 mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静脈内投与する。本剤をカルボプラチン及びゲムシタビンを含む化学療法に6サイクルから最大10</p>

		<p>サイクルまで併用し、その後、病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで本剤単独投与を行なう。</p> <p>プラチナ製剤抵抗性再発例の治療：本剤は、パクリタキセル（1週間隔投与）、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシン、のうち一剤との併用により投与すること。本剤は <u>10 mg/kg（体重）を2週間隔</u>で点滴静脈内投与する。本剤をトポテカン（3週間隔にて Day 1-5 に投与）と併用する場合、本剤は 15 mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静脈内投与する。本剤の投与は、病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで継続する。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Roche Registration Limited
	効能・効果	英国と同様
	用法・用量	英国と同様
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Roche Registration Limited
	効能・効果	英国と同様
	用法・用量	英国と同様
	備考	
加国	販売名（企業名）	Hoffmann-La Roche Limited
	効能・効果	卵巣癌を対象とした承認は取得していない。
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Roche Products Pty Limited
	効能・効果	<p>上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌</p> <p>化学療法未治療の進行（FIGO stages IIIB、IIIC and IV）の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌に、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により点滴静脈内投与する。</p> <p>再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌</p> <p>本剤又は VEGF を標的とした血管新生阻害剤の前治療歴を有さないプラチナ製剤感受性再発の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌に、本剤はカルボプラチン及びゲムシタ</p>

		<p>ビンとの併用により点滴静脈内投与する。</p> <p>2 レジメン以下の化学療法歴を有し、本剤を含む血管新生阻害療法を受けていないプラチナ製剤抵抗性再発の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌に、本剤はパクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用により点滴静脈内投与する。</p>
	用法・用量	<p>上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌</p> <p>本剤は、以下の方法に従って点滴静脈注射にて行うこと。</p> <p>初回治療</p> <p>本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間隔にてカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により最大 6 サイクルまで投与した後、本剤単独投与を行うこと。本剤の投与は、投与開始から 15 カ月又は増悪が認められるかのどちらかまで継続すること。</p> <p>再発治療</p> <p>プラチナ製剤感受性</p> <p>本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間隔にてカルボプラチン及びゲムシタビンとの併用により 6 サイクルから最大 10 サイクル投与した後、本剤単独投与を病勢増悪まで投与を継続すること。</p> <p>プラチナ製剤抵抗性</p> <p>本剤 10 mg/kg (体重) を 2 週間隔にて以下の化学療法剤との併用により投与する。-パクリタキセル (毎週投与)、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシン。代替として、本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間隔にてノギテカン (3 週間隔投与、1-5 日目投与) と併用により投与し、病勢増悪まで投与を継続すること。</p>
	備考	
欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국で要望内容)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 개국での標準的使用内容] 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	

に関する承認がない適応外薬についての みに、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

海外における報告の検索には PubMed を使用した。卵巣癌関連の本剤の報告として、以下の検索式を設定した。得られた 58 件から、本剤の 10 mg/kg/2 週毎投与法を用いた臨床試験を選定した。

検索式：(("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND ovarian[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp] 検索日：2015 年 1 月 22 日

国内における報告の検索には医中誌 Web を使用した。以下の検索式により 2 件の報告が得られた。

検索式：((Bevacizumab/TH or ベバシズマブ/AL) or (Bevacizumab/TH or アバスチン/AL)) and (卵巣腫瘍/TH or 卵巣癌/AL) and ("10 mg"/AL or "10mg/kg"/AL)

検索日：2015 年 1 月 20 日

<海外における臨床試験等>

1) Eisenhauer EL et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134: 262-6³⁾

プラチナ製剤感受性初回再発卵巣癌患者 45 例を対象に、隔週ゲムシタビン、カルボプラチン、及び本剤併用の有効性と安全性を検討する第 II 相試験が実施された。登録時の年齢中央値は 60 (42-77) 歳であった。

用法・用量は、ゲムシタビン 1000 mg/m²、カルボプラチン AUC 3 mg/mL/min、本剤 10 mg/kg をそれぞれ days1、15 に点滴静脈内注射し 4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である RECIST 基準に基づく無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 13.3 ヶ月 (95%CI 11.3-15.3) であった。

副次評価項目の客観的奏効率 (ORR) は 69%、全生存期間 (OS) 中央値は 36.1 ヶ月 (95%CI 26.7-45.5) であった。

安全性について、Grade4 の血液毒性として好中球減少症 27%、血小板減少症 2%、Grade3、4 の非血液毒性として倦怠感 18%、疼痛 9%、悪心・嘔吐 4%が発現した。2 例に出血が起こったが、静脈血栓塞栓症や下部消化管穿孔の発現は認められなかった。

2) Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1302-8⁴⁾

測定可能病変又は評価可能病変を有し、プラチナ製剤ベースの治療を終了してから 6 ヶ月以内に病勢進行した卵巣癌患者 (プラチナ製剤不応であった者、腸閉塞の既往歴のある患者、3 レジメン以上の前治療歴を有する患者は不適格とした) 361 例を対象として化学療法単独に対する本剤併用療法の優越性を検証することを目的としたランダム化第 III 相試験が実施された。登録の年齢中央値は、化学療法単独群 61 (25-84) 歳、本剤併用療法群 62 (25-80) 歳であった。

用法・用量は、化学療法単独群においてはリポソーム化ドキシソルビシン 40mg/m²を d1 に静注し 4 週毎に繰り返す、パクリタキセル 80mg/m²を週 1 回投与、又はトポテカン 1.5mg/m²を d1 に点滴静脈内注射し 4 週毎 (化学療法は主

治医選択) に繰り返すこととされ、本剤併用療法群においては、これらの化学療法に本剤を2週毎に10 mg/kg 又は3週毎に15 mg/kg を併用することとされた。

有効性について、主要評価項目である RECIST 基準に基づく PFS 中央値は化学療法単独群で3.4 ヶ月、本剤併用療法群で6.7 ヶ月 (HR 0.48、95%CI 0.38-0.60 (非層別 log-rank 検定で $P < 0.001$)) であった。

副次評価項目の RECIST 基準に基づく ORR はそれぞれ 11.8%及び 27.3% ($P = 0.001$)、OS 中央値はそれぞれ 13.3 ヶ月及び 16.6 ヶ月 (HR 0.85、95%CI 0.66-1.08、 $P < 0.174$) であった。

安全性について、本剤併用療法群の方が Grade2 以上の高血圧及び蛋白尿の発現率が高く、本剤併用療法群の 2.2%で消化管穿孔が発現した。新たな安全性の問題は認められなかった。

3) Stockler MR et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 1309-16⁵⁾

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌患者を化学療法単独群又は化学療法と本剤の併用群にランダム化された患者 361 例を対象に European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module 28 (EORTC QLQ-OV28) 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer Symptom Index (FOSI) を用いて、ベースライン時とその後の病勢進行が認められるまで、2 又は 3 サイクル (8/9 週) 毎に Patient Reported Outcome (PRO) を評価した。

PRO に関する主要仮説を、QLQ-OV28 の腹部/GI 症状サブスケール (項目 31-36) に関して 8/9 週目の時点で 15%以上 (15 ポイント以上) の絶対改善を達成する患者の割合は化学療法単独群より本剤併用療法群の方が高い、と設定した。8/9 週目の質問票調査データが得られなかった患者は非改善例としてカウントした。また、病勢進行が認められるまでのすべての評価時点における質問票調査データを線形混合モデル反復測定 (MMRM) 法で解析した。さらに、感度分析により仮説及び欠測データの扱いが異なる場合の影響を調べた。

結果について、ランダム化された患者 361 例のうち 89%でベースライン時の質問票調査データが得られた。腹部/GI 症状に関して 8/9 週目の時点で 15%以上改善した患者の割合は、化学療法単独群より本剤併用療法群の方が高かった

(PRO に関する主要評価項目: 21.9% vs 9.3%; 差=12.7%; 95%CI 4.4-20.9; $P=0.002$)。全評価時点網羅した MMRM 解析においても、本剤併用療法群の方が良好であった (差=6.4 ポイント; 95%CI 1.3-11.6; $P=0.015$)。FOSI に関して 8/9 週目の時点で 15%以上改善した患者の割合は、化学療法単独群より本剤併用療法群の方が高かった (12.2% vs 3.1%; 差=9.0%; 95%CI 2.9%-15.2%; $P=0.003$)。感度分析の結果及び結論は同様であった。

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する治療では、化学療法に本剤を併用すると、患者報告による腹部/GI 症状が 15%改善する患者の割合が増加した。

4) Tillmanns TD et al. Phase II clinical trial of bevacizumab with albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 221-8⁶⁾

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌（上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌）患者 48 例を対象に、本剤とアルブミン結合パクリタキセル併用の有効性と安全性を検討する第 II 相試験が実施された。登録時の年齢中央値は 61.1 (38-87) 歳であった。

用法・用量は、本剤 10 mg/kg を d1、15 に点滴静脈内注射し、4 週毎に繰り返すこととされ、アルブミン結合パクリタキセル 100 mg/m² は d1、8、15 に静注し、4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である 6 ヶ月無増悪生存率は 62.5% (95% CI 47.8 - 77.2)、であった。副次評価項目の PFS は 8.08 ヶ月 (95% CI 5.78 - 10.15)、増悪までの期間 (TTP) 中央値 7.2 ヶ月 (95% CI 5.3 - 8.7)、OS 中央値は 17.15 ヶ月 (95% CI 13.57 - 23.82)、ORR は 50% (95% CI 34.8 - 65.1) であった。

安全性について、Grade4 の重篤な副作用は血液毒性では好中球減少症 1 例 (2.1%)、汎血球減少症 1 例 (2.1%)、非血液毒性では小腸閉塞 5 例 (10.4%)、腹部膨満感 2 例 (4.2%)、腹痛 2 例 (4.2%)、腸管穿孔 2 例 (4.2%)、急性心不全 1 例 (2.1%)、深部静脈血栓塞栓症 1 例 (2.1%)、心肺停止 1 例 (2.1%) であった。主な Grade3 の血液毒性は好中球減少症 3 例 (6.3%)、非血液毒性は高血圧 3 例 (6.3%) 腹痛 2 例 (4.2%)、倦怠感 2 例 (4.2%)、蛋白尿 2 例 (4.2%) であった。治療関連死はなかった。

5) del Carmen MG et al. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 369-74⁷⁾

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌（上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌）患者 54 例を対象に、リポソーム化ドキソルビシン、カルボプラチン、本剤併用の有効性と安全性を検討する第 II 相試験が実施された。登録時の年齢中央値は 62.1 (±9.0 SD) 歳であった。

用法・用量は、リポソーム化ドキソルビシン 30mg/m²、カルボプラチン AUC 5 を d1 に静注し 4 週毎に繰り返すこととされ、本剤 10 mg/kg は d1、15 に点滴静脈内注射し 4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である ORR は 72.2% (95% CI 58.4 - 83.5) で

あった。副次評価項目の奏効期間の中央値は 11.9 ヶ月 (95% CI 9.3-not estimable)、TTP の中央値は 13.9 ヶ月 (95% CI 11.4-16.0)、PFS の中央値は 13.9 ヶ月 (95% CI 11.4-16.0) であった。

安全性について、主な有害事象は倦怠感 (59.3%)、悪心 (57.4%)、貧血 (51.9%)、血小板減少症 (51.9%)、好中球減少症 (42.6%)、高血圧 (37.0%)、口内炎 (37.0%)、蛋白尿 (37.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (27.8%) であった。Grade3 の副作用は手掌・足底発赤知覚不全症候群 3 例 (7.4%)、深部静脈血栓症 1 例 (1.9%)、小腸穿孔 1 例 (1.9%) であった。安全性プロファイルは既知の毒性と一致した。

6) McGonigle KF et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer*. 2011; 117: 3731-40⁸⁾

2 レジメン以下の化学療法歴を有するプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌、腹膜癌、卵管癌患者 40 例を対象に、トポテカン毎週投与と本剤 2 週毎投与での併用の有効性と安全性を検討する第 II 相試験が実施された。登録時の年齢中央値は 58.6 (30-83) 歳であった。

用法・用量は、トポテカン 4mg/m² を d1、8、15 に静注し 4 週毎に繰り返すこととされ、本剤 10 mg/kg を d1、15 に点滴静脈内注射し 4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である PFS 中央値は 7.8 ヶ月 (95%CI 3.0-9.4) であった。

副次評価項目の ORR は 25%、OS 中央値は 16.6 ヶ月 (95%CI 12.8-22.9) であった。

安全性について、血液毒性として好中球減少症 18%、非血液毒性として Grade3 の高血圧 20%、消化管毒性 18%、疼痛 13%、代謝毒性 15%、腸閉塞 10%、心毒性 8% が認められ殆どが既知の Grade3、4 の有害事象であった。

7) Chambers SK et al. Overexpression of tumor vascular endothelial growth factor A may portend an increased likelihood of progression in a phase II trial of bevacizumab and erlotinib in resistant ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 5320-8⁹⁾

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌患者 40 例を対象に、本剤とエルロチニブ併用について評価する第 II 相試験が実施された。登録時の年齢中央値は 61.0 (31.9-77.5) 歳であった。

用法・用量は、エルロチニブ 150mg 連日経口投与することとされ、本剤 10 mg/kg を d1、15 に点滴静脈内注射し 4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である ORR は 23.1%、奏効期間中央値は 36.1 週 (95%CI 5.6-83.0) であった。副次評価項目の PFS 中央値は 4 ヶ月 (95%CI

1-26.8) であった。

安全性について、Grade3 の血液毒性は赤血球減少 2.5% (1 例)、非血液毒性は Grade4 の中隔穿孔と心筋梗塞が 2.5% (各 1 例)、Grade3 の非血液毒性は皮疹 15%、下痢 (12.5%)、倦怠感 10%、高血圧 7.5%、瘻孔と脱水が 2.5% (各 1 例) であり、主な有害事象は Grade1、2 であった。

8) Garcia AA et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. J Clin Oncol. 2008; 26: 76-82¹⁰⁾

再発卵巣癌患者 70 例を対象に、シクロfosファミドと本剤併用の有効性と安全性を検討する第 II 相試験が実施された。登録時の年齢中央値は 60 (31-83) 歳であった。

用法・用量は、本剤 10 mg/kg を最初の 3 週間は d1、8、15 に点滴静脈内注射し、以降は 2 週毎に繰り返すこととされた。シクロfosファミド 50 mg/m² を連日経口投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である 6 ヶ月無増悪生存率は 56% (±6% SE) であった。

副次評価項目の ORR は 24% (95%CI 15-36)、TTP 中央値 7.2 ヶ月 (95% CI、 5.3-8.7)、OS 中央値は 16.9 ヶ月 (95% CI、 11.4-25.2) であった。

安全性について、主な有害事象はリンパ球減少、倦怠感、悪心・嘔吐、ALP 増加、疼痛、高血圧、蛋白尿であった。重篤な有害事象は Grade3 のリンパ球減少 (16 例)、Grade4 のリンパ球減少 (2 例)、Grade3 の好中球減少症 (1 例)、血小板減少症 (1 例) であった。44 例の患者が Grade3 以上の非血液毒性を経験し、主なものは Grade3 の高血圧 (11 例)、疼痛 (13 例)、倦怠感 (6 例) であった。治療関連死が 3 例あり、肺高血圧症 (2 例)、消化管穿孔 (1 例) であった。

<日本における臨床試験等* >

・日本においての報告は以下の症例報告のみであった。

1) 分子標的治療薬 Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来した再発卵巣癌症例. 福島医学雑誌 2010; 60: 207-14¹¹⁾

治療歴 3 レジメンの再発卵巣癌患者に対して、本剤が用いられた症例報告である。

用法・用量は、本剤は 10mg/kg・2 週間間隔の点滴静脈内注射を、シクロfosファミド (50mg 連日内服) と併用することとされた。

有効性について、治療により CA125 は下降し、腫瘍の縮小効果 (縮小率 40%) を認めた。

安全性について、4 コース終了時に小腸穿孔を起こした。穿孔は膈断端との

間に小腸腔瘻を形成していたが、開腹のうえ小腸部分切除、腔断端縫合を行い修復し得た。

2) 分子標的治療薬 Bevacizumab を投与した抗がん剤抵抗性の卵巣癌の 1 症例. 福島医学雑誌 2009; 59: 185-90¹²⁾

治療歴 4 レジメンの再発卵巣癌患者に対して、本剤が用いられた症例報告である。

用法・用量は、本剤は 10mg/kg を day 1、15 に、パクリタキセル 60mg/m² を day 1、8、15 に投与することとされた。

有効性について、転移巣は腫瘍径で 15%縮小、胸腹水の一部が消失した。RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 基準に準じれば stable disease を維持できた。

安全性について、消化管穿孔等の重篤な副作用は認められなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<Peer-reviewed journal の総説>

Peer-reviewed journal の総説の検索には PubMed を使用した。卵巣癌関連の本剤の 10 mg/kg/2 週毎投与法を用いた臨床試験を含む Peer-reviewed journal の総説として、以下の検索式を設定し、以下の 4 件が得られた。

検索式：((AURELIA[All Fields] OR (10[All Fields] AND mg/kg[All Fields])) AND ("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields])) AND ovarian[All Fields] AND Review[ptyp]

検索日：2015 年 2 月 12 日

1) Aravantinos G et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. J Ovarian Res. 2014; 7: 57¹³⁾

卵巣癌の進展には血管新生が関与していることから、卵巣癌治療における血管新生阻害剤による治療の適切性が述べられている総説であり、開発中の血管新生阻害剤 (本剤、Trebananib、Aflibercept、Nintedanib、Cediranib、Imatinib mesylate、Pazopanib、Sorafenib、Sunitinib) について、主に EMA から承認を受けた本剤の第 II/III 相臨床試験の内容を中心に述べられている総説である。本総説では、本剤の以下の第 III 相試験、初回治療 (GOG-0218 試験及び ICON7 試験) 及び再発治療 (OCENAS 試験 (プラチナ製剤感受性再発) 及び AURELIA 試験 (プラチナ製剤抵抗性再発)) において、標準治療に併用することで有意に治療成績の向上が検証されたことが述べられている。安全性について、本剤に特徴的な有害事象について述べられている。

本剤の第 III 相臨床試験の有効性に関するサマリーとして下表が記載されて

いる。

Study (n)	Regimen	ORR (CR + PR)、 % [p value]	Median PFS、 months [HR; p value]	Median OS、 months [HR; p value]
GOG-0218 (n = 1, 873)	CP-P vs. CP-B vs. CP-B+	-	10.3 vs. 11.2 vs. 14.1 [0.908; 0.16] ^a [0.717; < 0.001] ^b	39.3 vs. 38.7 vs. 39.7 [1.036; 0.76] ^a [0.915; 0.45] ^b
ICON7 (n = 1, 528)	CP vs. CP-B+	48 vs. 67 [< 0.001]	17.4 vs. 19.8 [0.87; 0.04]	Restricted mean survival time、 months 44.6 vs. 44.5
OCEANS (n = 484)	CG-P vs. CG-B+	57.4 vs. 78.5 [< 0.0001]	8.4 vs. 12.4 [0.484; < 0.0001]	33.7 ^c vs. 33.4 ^c [0.960; 0.736]
AURELIA (n = 361)	CTx (PLD、 Pac or Top) vs. CTx-B	12.6 vs. 30.9 [0.001]	3.4 vs. 6.7 [0.48; < 0.001]	13.3 vs. 16.6 [0.85; 0.174]

B=bevacizumab. CP=carboplatin/paclitaxel. CG=carboplatin/ gemcitabine. P=Placebo. B+=Bev maintenance. CTx=chemotherapy. PLD=pegylated liposomal doxorubicin. Pac=paclitaxel. Top=topotecan. ORR=overall response rate. CR=complete response. PR=partial response. HR=hazard ratio. OS=overall survival. PFS=progression-free survival. ^aCP-B vs. CP-P. ^bCP-B+ vs. CP-P. ^cInterim data.

本剤の第 III 相臨床試験の安全性 (Grade \geq 3) に関するサマリーとして下表が記載されている。

Grade \geq 3 AE、 %	GOG-0218 試験 (n)			ICON7 試験 (n)		OCEANS 試験 (n)		AURELIA 試験 (n)	
	CPP (601)	CPB (607)	CPB+ (608)	CP (753)	CPB+ (745)	CGP (233)	CGB+ (247)	CTx (18-2)	CTxB (179)
好中球減少症	57.7 ^a	63.3 ^a	63.3 ^a	15	17	-	-	-	-
疼痛	41.6 ^b	41.5 ^b	47.0 ^b	-	-	-	-	-	-
血小板減少症	-	-	-	2	3	34	40	-	-
高血圧	7.2 ^b	16.5 ^b	22.9 ^b	<1	6	0.4	17.8	-	-
静脈血栓塞栓症	5.8 ^c	5.3 ^c	6.7 ^c	2	4	-	-	4	3
発熱性好中球	3.5 ^c	4.9 ^c	4.3 ^c	2	3	-	-	1	1

減少症									
蛋白尿	0.7	0.7	1.6	<1	1	0.9	9.7	-	-
非 CNS 出血	0.8	1.3	2.1	<1	1	0.9	5.7	1	1
創傷治癒遅延 合併症	2.8 ^c	3.6 ^c	3.0 ^c	<1	1	-	-	-	-
動脈血栓塞栓 症	0.8 ^c	0.7 ^c	0.7 ^c	1	3	-	-	0	2
消化-管関連 イベント	1.2 ^b	2.8 ^b	2.6 ^b	<1	1	0	0	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-	0.4	4.9	-	-
膿瘍/瘻孔	-	-	-	1	1	0.4 ^c	1.6 ^c	-	-
RPLS	0	0.2 ^c	0.2 ^c	0	0	0	0.8 ^c	0	1
CHF	-	-		<1	<1	-	-	1	1
CNS 出血	0	0	0.3 ^c	0	<1	-	-	-	-

AE = adverse event. ATE = arterial thromboembolic event. B = bevacizumab. CP = carboplatin/paclitaxel. CHF = congestive heart failure. CNS = central nervous system. CTx = chemotherapy. CG = carboplatin/gemcitabine. RPLS = reverse posterior leukoencephalopathy syndrome.

^aGrade ≥ 4.

^bGrade ≥ 2.

^cAll grades.

2) Monk BJ et al. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 10: x53-x58¹⁴⁾

卵巣癌に対する 4 つの第 III 相試験により、初回治療 (GOG-0218 試験及び ICON7 試験) 及び再発治療 (OCENAS 試験 (プラチナ製剤感受性再発) 及び AURELIA 試験 (プラチナ製剤抵抗性再発)) において一貫して有用性が検証された本剤について、“使用するかどうか”ではなく、“いつ (初回治療か再発治療) 使用するか”が今日の論点になっていることについて述べた総説であり、有効性、毒性、QOL 及び症状改善のバランスを考慮することがこの論点の核心であることが述べられている。

3) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 558-65.¹⁵⁾

4 つの第 III 相臨床試験 (初回治療 (GOG-0218 試験及び ICON7 試験) 及び再発治療 (OCENAS 試験 (プラチナ製剤感受性再発) 及び AURELIA 試験 (プラチナ製剤抵抗性再発)) において有用性が検証された本剤によって、血管新生は卵巣癌におけるターゲットであることが確認され、残された論点として本剤の最

適な使用法であることが述べられた総説である。初回治療での GOG-0218 試験及び ICON7 試験において、本剤はそれぞれ 15 ヶ月及び 12 ヶ月の投与期間であったが、少なくとも増悪・再燃まで投与すべきであることが最近の報告から示されており、加えて、今後の研究では治療最適化のためのバイオマーカーの検討が行われるであろうことが述べられている。

4) Heitz F et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Adv Ther.* 2012; 29: 723-35¹⁶⁾

10 年以上の間、全身化学療法による治療成績の向上について、3 剤併用化学療法等の様々な形で検討されてきたが、有害事象を増加させずに治療成績を改善した結果は得られていなかった。そうした中で、本剤が初回治療（GOG-0218 試験及び ICON7 試験）及び再発治療（OCENAS 試験（プラチナ製剤感受性再発）及び AURELIA 試験（プラチナ製剤抵抗性再発））において有効性を示したことが述べられた総説であり、現在、本剤を併用することによる有害事象と本剤の費用対効果について検討が進んでいることが述べられている。

本剤の 10 mg/kg2/週毎投与法に関して、第 II 相臨床試験の下記の結果が取り上げられている。

前治療レジメン数の中央値が 2 レジメンで、57.1%の患者がプラチナ製剤抵抗性再発であった患者 70 例を対象とし、観察期間 23.2 ヶ月において、奏効した患者は 17 例（24%）、PFS 中央値及び OS 中央値はそれぞれ 7.2 ヶ月及び 16.9 ヶ月であった。

<メタ・アナリシス等の報告>

メタ・アナリシスの報告の検索には PubMed を使用した。卵巢癌関連の本剤を含むメタ・アナリシスの報告として、以下の検索式を設定した。得られた 6 件について、本剤の 10 mg/kg/2 週毎投与法を評価したメタ・アナリシスはなかった。

検索式：("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND ovarian[All Fields] AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields])

検索日：2015 年 2 月 9 日

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles Practice of Oncology, 10th edition.¹⁷⁾

プラチナ製剤抵抗性再発症例を対象として、リポソーム化ドキシソルビシン、トポテカン又はパクリタキセル毎週投与との併用を検討する AURELIA 試験が実

施されていることが記載されるとともに、本剤が上記の化学療法レジメンとの併用で再発治療の一つとして位置づけられる可能性があることが記載されている。

<日本における教科書等>

1) がん診療 UP TO DATE¹⁸⁾

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌症例を対象として、AURELIA 試験が 2012 年 ASCO で発表され、本剤を上乗せする群において無増悪生存期間・奏効率において有意な改善が認められたと記載されている。

(プラチナ製剤抵抗性再発においても、2012 年の ASCO annual meeting にて AURELIA が発表された。無増悪生存期間が 6.7 か月 vs. 3.4 か月 (HR=0.48; 95%CI 0.38-0.60) とベバシズマブを上乗せした群のほうが優れていた。また、奏効率においても 30.9%vs. 12.6%とベバシズマブを上乗せした群のほうが優れていた。)

2) がん診療レジデントマニュアル 第 6 版¹⁹⁾

上記と同様に AURELIA 試験が記載されている。

(AURELIA 試験ではプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対して化学療法 (weekly PTX、トポテカンもしくは PLD) と化学療法+ベバシズマブ併用療法の比較が行われた。ベバシズマブ併用群で奏効率 (12.9% vs. 30.6%)、PFS (3.4 か月 vs. 6.7 か月) は有意に優れていた (ASCO 2012; Abstract #LBA5002)。)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V. 2. 2015 (米国)²⁰⁾

許容される再発に対する化学療法のうち、AURELIA 試験の結果をもとにプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対しては、リポソーム化ドキシルビシン day1、4 週毎、パクリタキセル day1、8、15、21、4 週毎、トポテカン day1、4 週毎のいずれか 1 剤とベバシズマブ 10mg/kg、2 週毎の併用投与がカテゴリー 2A で推奨されている。

2) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (欧州)²¹⁾

再発卵巣癌に対する化学療法の項の分子標的治療において、前治療歴 2 レジメン以下かつ腸閉塞の兆候や S 状結腸・直腸漿膜への浸潤がないプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌を対象とした AURELIA 試験が報告されており、エビデンスレベル I、推奨グレード B と記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

- 1) 卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版（日本婦人科腫瘍学会編）
記載なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

上記（1）以外に報告はない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

【効能・効果】の「卵巣癌」は既承認であるため、変更はない。

＜要望用法・用量について＞

【用法・用量】は、卵巣癌で承認されている「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。」に加え、10 mg/kg（体重）の2週間間隔投与が可能になるよう、以下への変更を要望する。

「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。」

【妥当性について】

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌を対象とした第 III 相臨床試験（AURELIA 試験）では、併用する化学療法投与方法に合わせて、本剤の「10 mg/kg、2 週間間隔」と「15 mg/kg、3 週間間隔」が用いられ、本剤の有用性が認められた⁴⁾。

AURELIA 試験の結果、欧米では、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対して本剤の「10 mg/kg、2 週間間隔」、「15 mg/kg、3 週間間隔」の用法・用量が承認されている。また、海外の教科書や治療ガイドラインでも、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する治療の項に、AURELIA 試験が引用され、化学療法と本剤との併用療法が推奨されている。

一方で、本邦では、本剤の「卵巣癌」適応取得時に、初発卵巣癌を対象とした第 III 相臨床試験である GOG-0218 試験結果を基に、本剤の「15 mg/kg、3 週間間隔」のみが「卵巣癌」における用法・用量として承認されている。

AURELIA 試験には日本人症例が含まれず、また、「10 mg/kg、2 週間間隔」を用いた日本人卵巣癌患者への投与の報告は少ないが、結腸・直腸癌、乳癌、及

び悪性神経膠腫では、「10 mg/kg、2 週間間隔」を用いた国内臨床試験が実施され、日本人での有効性、安全性が確認されており²³⁻²⁵⁾、それぞれの癌腫において承認用法・用量となっている。

以上から、要望する「10 mg/kg、2 週間間隔」を卵巣癌の用法・用量として追加することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本剤の「10 mg/kg、2 週間間隔」と化学療法との併用は、欧米の承認内容や国内外の教科書、ガイドライン等での記述から、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌において、既存療法の化学療法単剤に比べ、臨床的位置付けが高いと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

ベバシズマブの 10 mg/kg の 2 週間間隔投与については、本邦において他癌腫で承認され投与実績があること、卵巣癌では 10 mg/kg の 2 週間間隔と週当たりの用量の等しい 15 mg/kg の 3 週間間隔が承認されていることから、あらためて試験を実施する必要性は低いと考える。

6. 参考文献一覧

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター. がん情報サービス 最新がん統計
URL:<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 (Suppl 1): S161-92
- 3) Eisenhauer EL et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014; 134: 262-6
- 4) Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014; 32: 1302-8
- 5) Stockler MR et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 1309-16

- 6) Tillmanns TD et al. Phase II clinical trial of bevacizumab with albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 221-8
- 7) del Carmen MG et al. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 369-74
- 8) McGonigle KF et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer.* 2011; 117: 3731-40
- 9) Chambers SK et al. Overexpression of tumor vascular endothelial growth factor A may portend an increased likelihood of progression in a phase II trial of bevacizumab and erlotinib in resistant ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 5320-8
- 1 0) Garcia AA et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 76-82
- 1 1) 矢澤浩之 他. 分子標的治療薬 Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来たした再発卵巣癌症例. *福島医学雑誌* 2010; 60: 207-14
- 1 2) 森村豊 他. 分子標的治療薬 Bevacizumab を投与した抗がん剤抵抗性の卵巣癌の 1 症例. *福島医学雑誌* 2009; 59: 185-90
- 1 3) Aravantinos G et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 57
- 1 4) Monk BJ et al. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 10): x53-x58
- 1 5) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25: 558-65.
- 1 6) Heitz F et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Adv Ther.* 2012; 29: 723-35.
- 1 7) De Vita, Hellman & Rosenberg' s *Cancer: Principles Practice of Oncology*, 10th edition.
- 1 8) がん診療 UP TO DATE、がん診療 UP TO DATE 編集委員会編、日経 BP 社
- 1 9) がん診療レジデントマニュアル第 6 版、国立がん研究センター内科レジデント編、医学書院

2 0) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2015, available from

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

2 1) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32.

参考 1) 米国添付文書

参考 2) EU SmPC

参考 3) 豪州添付文書