

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-207
	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 100 mg/4 mL, 同 400 mg/16 mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	進行性腎細胞がん
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	インターフェロン α との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして 10 mg/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。
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本要望が対象としている疾病に関しては、本邦では 2008 年に本剤と類似の血管新生阻害作用を持つソラフェニブとスニチニブが承認を取得したのに加え、2010 年にはエベロリムス、テムシロリムスといった、新規作用機序 (mTOR 阻害作用) をもつ薬剤が相次いで承認され、治療オプションが豊富な領域となっている。現在、1 次治療	

ではインターフェロン α (IFN- α) に対して全生存期間 (OS) でも優越性が確認されたスニチニブ²²⁾及びテムシロリムス²³⁾が、2次治療ではソラフェニブとエベロリムスが標準治療として使い分けられている。さらに、血管新生阻害作用をもつ新規薬剤として、pazopanib、axitinib および dovitinib について国内で国際共同第Ⅲ相比較試験が実施されており、治療オプションがますます増えていくと思われる。

これらの新規薬剤の中には OS の有意な延長が確認されている薬剤もあるのに対し、本剤と IFN- α の併用療法では、IFN- α に対し無増悪生存期間 (PFS) の延長は認められたものの、OS の有意な延長は認められていない²⁴⁾。本剤並びに上記薬剤が既に承認されている EU 諸国の腎癌領域における本剤のマーケットシェアは 2.3%と報告されており²⁵⁾、米国においても IFN- α 自体が既にほとんど用いられていないことから、治療オプションが豊富な本領域において、本剤と IFN- α 併用療法の臨床的位置づけは既承認薬に比べ格別高いものでなく、むしろ低いと考えられている可能性が示唆される。

また、要望書で記載されている通り、本剤が欧米で承認された際の評価資料となった AVOREN 試験で本剤に併用された IFN- α -2A は本邦では販売されておらず、使用することはできない。国内で使用可能な IFN- α の内、イントロン A (IFN- α -2b) との併用については医師主導の海外第Ⅲ相試験 (CALGB90206 試験) があるが、欧州の承認申請には用いられていない。米国の承認審査では、本剤の有効性を評価する際、AVOREN 試験が pivotal data、CALGB90206 試験が supportive data として用いられたが、CALGB90206 試験については summary report のみが提供され、FDA は個別の患者データを評価することはできず、pivotal 試験として 1 試験のみで評価しなければならなかったことや、海外試験の外挿、本剤との併用時における IFN- α の有用性評価が審査において問題になったと FDA は報告している²⁴⁾。なお、安全性の評価には、CALGB90206 試験は用いられていない。Roche 社に問い合わせたところ、FDA に提出した Summary Report とは当時投稿中であった論文原稿のことで、Roche 社も Genentech 社も CALGB90206 試験のデータベースは保有していないとの回答であったことから、公表論文以上の資料の提出は困難であり、本試験を本邦の承認申請の評価資料とすることはできないと考えられる。また、日本人の腎細胞癌における本剤の使用経験は確認した限り報告されていない。

したがって、本邦で本剤が腎細胞癌に使えるようにするには、国内で使用可能な IFN- α と本剤との併用について有効性・安全性の確認が必要と考えられるが、前述したとおり IFN- α に対し OS の延長が認められたスニチニブやテムシロリムス等の治療オプションが豊富な

	<p>現状下で、これらの新しい標準治療薬に対する優位性や非劣性のエビデンスがない IFN-αと本剤の併用療法や、これらの薬剤より有効性で劣ることが分かっている IFN-α単独療法を用いる試験の症例登録には患者の同意が得られないことが予想され、本剤の臨床試験の実施は極めて困難と考えられる。</p> <p>以上の観点から、本疾病に対する本剤の開発は困難であると判断する。</p>
<p>「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、分類した根拠について記載する。)</p>	<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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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 type="checkbox"/> ウ 欧米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><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の有効性・安全性を検証した海外で行われた二つの第Ⅲ相比較試験（AVOREN, CALGB90206）は、それぞれ 2004~5 年、2003~5 年に症例登録が行われており、当時の標準療法の一つであった IFN-α単独療法と比較して、本剤と IFN-αの併用療法は、有意な PFS 延長を示したことから、要望者はイに該当すると判断されたと考える。しかしながら、現在では IFN-α単独療法に対する有意な OS 延長を示したスニチニブやテムシロリムスが承認され、現在の標準的療法に位置付けられている。これらの薬剤に対する本剤と IFN-αの併用療法の優位性・非劣性を示すエビデンスは、国内外含めて存在しておらず、現時点での標準療法と比べて臨床的位置付けが高いとは言えない。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解

に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<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		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	<p>要望書 効能・効果：1.3 転移性乳癌の項は削除されました。1.4 膠芽腫の項, 「前治療後に病勢進行が認められた膠芽腫において」⇒「前治療後に病勢進行が認められた<u>成人の</u>膠芽腫において」と変更されています。 用法・用量：転移性乳癌の項は削除されました。</p>
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

欧米等6か国での標準的使用状況
 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、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 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等6か国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を下線)	
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	
	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	

	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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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>

4) 欧州：ESMO Clinical Practice Guideline 2010

本剤とインターフェロンの併用療法は、淡明細胞型腎細胞がんの低リスクまたは中等度リスク患者の一次治療において、スニチニブとともに推奨されている²⁶⁾。

(米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドラインで、腎細胞がんを対象にしたものは発行されていない)

<日本におけるガイドライン等>

1) 腎がん診療ガイドライン 2011年版 (日本泌尿器学会編)

全身治療に関する「CQ18 進行腎癌に対するサイトカインの併用あるいはサイトカインと分子標的薬との併用は推奨されるか?」の項に、推奨グレード B (エ

ビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように推奨する。)として、「IFN- α と bevacizumab の併用は奏効率の向上、無増悪生存期間の改善が認められ推奨されるが日本では承認されていない。」と記載されている。しかしながら、解説には「分子標的薬とサイトカインの併用で効果が改善することが明らかなのは IFN- α と bevacizumab の併用のみであるが、生存期間の延長は証明されず、また bevacizumab 単独との比較はなく、今のところ bevacizumab が日本で腎細胞癌に対して承認される見込みはない。なお、抗がん剤の併用については明らかなエビデンスはない。以上より、これらの併用療法は全体として有効性向上の可能性があるが、有害事象の増加の危険もあり現状ではクリニカルプラクティスで使用すべきとの根拠はない。」と記載されている。

なお、「CQ21 進行腎癌患者に対する分子標的治療は推奨されるか?」の項には、「進行腎細胞癌患者に対して分子標的薬による治療は腫瘍縮小効果、生存期間の延長が期待され、治療法として推奨される。」として、ソラフェニブやスニチニブ、テムシロリムスなどとともに、推奨グレード B として紹介されている。本剤に係る推奨根拠としては IL-2 投与後に進行した症例を対象にした前向き無作為化比較試験（ベバシズマブ 10 mg/kg/2 週群, 3 mg/kg/2 週群, プラセボ群の）に関する Yang JC らの論文²⁰⁾で、治療開始後 4 カ月の無増悪率は、それぞれ、64%, 39%, 20%であり、ベバシズマブ 10 mg/kg/2 週群でプラセボに比較して有意差が認められ病勢の進行を抑制することが示されたと報告されている。

(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

1)

(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>

1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

本剤の有用性を検証した臨床試験及び同種同効薬の記載に準ずれば、上記の内容になる。

<要望用法・用量について>

インターフェロン α との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして 10 mg/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。

本剤の有用性を検証した海外臨床試験での用法・用量に準ずれば、上記の内容になる。しかしながら、要望書にも記載があるとおり、上記の用法・用量は本剤の有用性を検証した海外臨床試験のうち、評価資料として使用可能な

AVOREN 試験の成績に基づくものであり、IFN- α -2A 以外の IFN- α 製剤との併用の場合には、再検討が必要である。

<臨床的位置づけについて>

本剤と IFN- α の併用療法は、ガイドライン、成書等に根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する 1 次治療の 1 つとして記載されているものの、近年の本疾病に対する新規薬剤の相次ぐ承認取得により、現在保険適用下で実施できる治療法に優る位置づけとはなり得ないと考えられる。要望書に記載されている臨床的位置づけは「再発もしくは外科的切除困難な淡明細胞型腎細胞がんで、MSKCC リスク分類で低～中等度のもの」となっているが、腎細胞癌 1 次治療におけるリスク別の OS を比較すると、Poor リスクに対してはテムシロリムスが最も良好な成績を示しており、Intermediate リスクではスニチニブと本剤と IFN- α の OS に大差はなく、Good リスクではスニチニブの方が良好と思われる成績であることから、本剤固有の位置づけとなる Unmet needs も特にないものと考えられる。

腎細胞癌 1 次治療におけるリスク別の全生存期間(OS)の比較

薬剤	全体	Good	Inter- mediate	Poor	IFN- α に対する ハザード比
スニチニブ	26.4 カ月	未到達	20.7 カ月	5.3 カ月	0.821 (P=0.051)
ベバシズマブ+IFN- α (AVOREN)	23.3 カ月	35.1 カ月	22.6 カ月	6.0 カ月	0.86 (P=0.123)
ベバシズマブ+IFN- α (CALGB90206)	18.3 カ月	32.5 カ月	17.7 カ月	6.6 カ月	0.86 (P=0.069)
テムシロリムス	10.9 カ月	NA	NA	10.9 カ月	0.73 (P=0.008)

NA: Not Applicable, 文献 22, 23, 24 より作成

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望書には「第二相試験を行い、国内にて腎細胞がんに対して認可されているインターフェロンとの併用における PFS、OS を検討する。」とあるが、海外で本剤の有用性を検証した試験は、全て IFN- α 単剤との比較であるため、日本人にその結果を外挿するためには国内試験も同様の比較アームを設定する必要があると考えられる。しかしながら、IFN- α 単剤に比べ優れた臨床効果を示した新規薬剤が複数承認され、広く使用されている現状を考慮すると、そのような試験の実施可能性は極めて低く、CALGB90206 試験の成績が評価資料として使用できないために更に大規模の試験が必要となると、その実施は不可

能と考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 22) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.
- 23) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81
- 24) Summers J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2010;15(1):104-11.
- 25) Onkos Study: Renal Cell Carcinoma December 2010. A Decision Resources, Inc. Company
- 26) Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v137-9.
- 27) 腎癌診療ガイドライン 2011年版（日本泌尿器科学会編），金原出版株式会社