

(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-210.1
	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。)	再発悪性神経膠腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	ベバシズマブ単剤として1回10 mg/kgを点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間毎。
	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 checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 [<input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input 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 type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) 要望はグレード3の神経膠腫を含む「再発悪性神経膠腫」であるが、再発の膠芽腫とグレード3の神経膠腫を対象に国内で実施した治験 (JO22506 試験) に登録されたグレード3の神経膠腫は2例しかおらず、再発膠芽腫 (29例) での有効性しか検討できなかった。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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	

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。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

膠芽腫はあらゆるがんの中でも最も予後の悪い腫瘍の一つであり、日本脳神経外科学会脳腫瘍全国統計委員会の症例登録によれば、本邦の膠芽腫患者の1年生存率は55.1%、2年生存率は22.1%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・OS (全生存期間) 中央値は14.6ヶ月である (Stupp et al., NEJM 2005)。本治療後に再発した、「再発膠芽腫」患者のOS 中央値は6.2ヶ月と報告されている。

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し、脳腫瘍全国統計委員会の症例登録によれば、治療開始時において既にKPS (Karnofsky Performance Status) 40以下の患者が半数を占め、治療を行ってもPSの改善はほとんど見られず、KPS10と考えられる患者の割合が高まるのみとなっている。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

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

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

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

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以外はいずれも非常に古いアルキル化剤であり、グレード3の患者における奏効率が知られている程度である。これらの薬剤はTMZの承認後使用される頻度が減少し、TMZ治療後の再発患者に関する有効性は確認されていない。海外では再発後の膠芽腫に対して様々な新薬の臨床試験が試みられてきたものの、PFS-6 (6ヶ月後の無増悪生存率) は20%前後と報告されている。実際TMZが承認される前には、ニトロソウレア (BCNU) と放射線治療が米国では初発時の標準治療であったが、BCNUによる治療後に再発した膠芽腫に対する、TMZ vs PCZによる第II相比較臨床試験の結果は、

	<p>PFS-6 がそれぞれ 21%・8%であった (Yung et al., Br J Cancer 2000)。ただし、本試験の対象患者は初発時に TMZ による治療を受けておらず、本邦で TMZ の承認された 2006 年以降では初発時に殆どの患者が TMZ の投与を受けていることから、再発時に同用量の TMZ を再投与しても有効性は期待できないと考えられている。</p> <p>2009 年、再発膠芽腫に対するベバシズマブ (Bev) 単独あるいはベバシズマブ+イリノテカン (CPT-11) 併用による第 II 相臨床試験 (BRAIN 試験) の結果が公表された (Friedman et al., JCO 2009)。Bev 群・Bev+CPT11 群の PFS-6 はそれぞれ 42.6%・50.3%で、奏効率は 28.2%・37.8%、再発後の OS 中央値は 9.2 ヶ月・8.7 ヶ月と報告された。これまでの薬物療法に比べて優れた治療成績が示され、Bev 単独でも CPT-11 併用と遜色のない成績であった。これを元に Bev は米国で再発膠芽腫に対して FDA により承認され、現在まで世界 37 ヶ国で承認されている。</p> <p>国内では 2009 年 7 月より TMZ 及び放射線治療歴を有する再発悪性神経膠腫に対する Bev 単独投与の第 II 相臨床試験 (JO22506) が実施された。膠芽腫に対する PFS-6 は 33.9%、奏効率が 27.6%、投与開始後の OS 中央値は 10.5 ヶ月と日本人での安全性、有効性のデータが確認され、本年度の日本脳神経外科学会総会、米国脳腫瘍学会 (SNO)、欧州癌学会 (ESMO)、日本癌治療学会及び日本脳腫瘍学会で発表されている。</p>
備考	<p>希少疾病用医薬品指定を希望する。</p> <p>日本脳神経外科学会脳腫瘍全国統計委員会の症例登録の 2000 年の脳腫瘍患者登録数は 3,407 例、うち膠芽腫は 9.1%、グレード 3 に分類される退形成性星細胞腫は 4.7%、退形成性乏突起膠腫は 0.2%程度と報告されていること、同委員会の登録率は約 30%と言われていることから、国内の膠芽腫の年間発生数は 1,000 人、グレード 3 の悪性神経膠腫は 600 人程度と考えられ、悪性神経膠腫は極めて希少な癌である。</p> <p>上記のように再発悪性神経膠腫を対象とした本剤単独投与による国内第 II 相臨床試験 (JO22506) において、米国等諸外国での承認時評価資料である BRAIN 試験とほぼ同様の成績が得られ、再現性が確認されている。再発膠芽腫を対象にした第 III 相比較臨床試験の実施は、膠芽腫患者数が 1,000 人程度と考えられる本邦単独ではもちろんのこと、海外においても、多数の臨床研究により高い有効性が報告されている本剤を含まない対照群との比較試験実施は倫理的に受け入れられないと考える医師が多いため、アジア地域等を含めた国際共同試験としても再発例を対象にした比較試験の</p>

実施は不可能である。上述のように、再発膠芽腫患者における PFS-6 は既存治療では 20%程度であるのに対し、本剤では 40%と明らかに高く、初発時に TMZ と放射線療法の併用による標準療法を受けた後に再発した膠芽腫患者の OS 中央値は 6.2 カ月と報告されているのに対し、本剤単独投与による OS 中央値は BRAIN 試験で 9.2 カ月、JO22506 試験で 10.5 カ月と 3-4 カ月も長いことから、本剤は既存治療と比較して臨床的有用性があると考えられる。希少疾病用医薬品として指定を受けることにより、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの「希少疾病用医薬品に該当する疾患の場合には収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。」との規定が適用され、再発例における比較試験が実施できなくても申請可能となるようにご配慮いただきたい。

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

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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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) 効能・効果	AVASTIN (Genentech、 Inc.) <ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 アバスタチンは転移性結腸・直腸癌において静注フルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。 ● 非小細胞肺癌 アバスタチンは切除不能、局所進行、再発又は転移性非扁平非小細胞肺癌の 1 次治療において、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用で適応される。 ● <u>膠芽腫</u> <u>アバスタチンは前治療後に増悪した成人膠芽腫患者において、単剤投与で適応される。</u> <u>膠芽腫におけるアバスタチンの有効性は、奏効率の改善に基づいている。アバスタチンによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長に関するデータは示されていない (臨床試験 (14.4) の項参照)。</u>

			<ul style="list-style-type: none"> ● 転移性腎細胞癌 アバスチンは転移性腎細胞癌において、インターフェロンαとの併用で適応される。
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● 用法 急速静注又はボラス投与しないこと。点滴静注としてのみ投与すること。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 大きな手術から少なくとも28日間はアバスチン投与を開始しないこと。術創が完全に治癒してからアバスチンを投与すること。 ➢ 初回投与：90分間以上かけて点滴静注すること。 ➢ 2回目以降の投与：初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間以上かけて行う。60分間の投与で忍容性が良好であれば、その後の投与は30分間以上かけて行う。 ● 推奨用量及び投与スケジュール 病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで、アバスチンの投与を継続すること。 <i>転移性結腸・直腸癌</i> 推奨用量は、静注フルオロウラシル含有化学療法との併用による5 mg/kg又は10 mg/kgの2週間隔投与である。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ボラス IFL 療法との併用時は5 mg/kg 投与する。 ➢ FOLFOX4 療法との併用時は10 mg/kg 投与する。 <i>非小細胞肺癌</i> 推奨用量は、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用による15 mg/kgの3週間隔投与である。 <u>膠芽腫</u> 推奨用量は10 mg/kgの2週間隔投与である。 <i>転移性腎細胞癌</i>

			<p>推奨用量はインターフェロンαとの併用による 10 mg/kg の 2 週間隔投与である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与準備 <p>アバスチンは無菌的に取り扱うこと。投与に際しては、バイアル内に異物の混入あるいは変色がないか確認すること。アバスチンを必要量抜き取り、米国薬局方生理食塩液で希釈し、総量 100 mL とすること。アバスチン製剤は防腐剤を含まないため、バイアルに残存した未使用の溶液は廃棄すること。</p> <p>アバスチンをブドウ糖溶液と同一経路で投与又は混合しないこと。</p> ● 用量調節 <p>用量調節は推奨されない。</p> <p>以下の場合にはアバスチンを中止すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 消化管穿孔（消化管穿孔、消化管内の瘻孔形成、腹腔内膿瘍）、内臓器官の瘻孔形成 [警告（枠囲み）、警告及び使用上の注意（5.1、5.4）の項参照]。 ➤ 医学的処置を必要とする創し開及び創傷治癒合併症 [警告及び使用上の注意（5.2）の項参照]。 ➤ 重篤な出血（医学的な処置を必要とするなど） [警告（枠囲み）、警告及び使用上の注意の項参照（5.3）]。 ➤ 重度の動脈血栓塞栓症 [警告及び使用上の注意の項参照（5.5）]。 ➤ 高血圧性クリーゼ又は高血圧性脳症 [警告及び使用上の注意の項参照（5.6）]。 ➤ 可逆性後白質脳症症候群 [警告及び使用上の注意の項（5.7）参照]。 ➤ ネフローゼ症候群 [警告及び使用上の注意の項参照（5.8）]。 <p>以下の事象が現れた場合は本剤を休薬すること：</p>
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> ➤ 手術の少なくとも 4 週間前 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.2)]。 ➤ 医学的処置によるコントロールが不良の重度の高血圧 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.6)]。 ➤ 精密検査等を要する中等度～重度の蛋白尿 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.8)]。 ➤ 重度のインフュージョンリアクション [警告及び使用上の注意の項参照 (5.9)]。
		備考	
英国	販売名 (企業名)	Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion (F. Hoffmann-La Roche Ltd)	
	効能・効果	承認なし	
	用法・用量	承認なし	
	備考	EU では、非対照の BRAIN 試験等の成績のみでの有用性評価は難しく、再発 GBM 患者を対象にした第 III 相比較試験成績の提出が必要との勧告が CHMP から示されたが、再発 GBM 患者を対象にした比較試験は倫理的に実施できないと回答したため不承認となっている。	
独国	販売名 (企業名)	英国と同じ	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考	EU では、非対照の BRAIN 試験等の成績のみでの有用性評価は難しく、再発 GBM 患者を対象にした第 III 相比較試験成績の提出が必要との勧告が CHMP から示されたが、再発 GBM 患者を対象にした比較試験は倫理的に実施できないと回答したため不承認となっている。しかしながら、施設単位で保険適用下での本剤の使用が認められているとの情報を得ている。	
仏国	販売名 (企業名)	英国と同じ	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考	EU では、非対照の BRAIN 試験等の成績	

		のみでの有用性評価は難しく、再発 GBM 患者を対象にした第 III 相比較試験成績の提出が必要との勧告が CHMP から示されたが、再発 GBM 患者を対象にした比較試験は倫理的に実施できないと回答したため不承認となっている。しかしながら、フランスでは神経腫瘍学会からの要望に基づき、保険適用下で再発膠芽腫等に対して本剤の使用が認められる。
加国	販売名（企業名）	AVASTIN（F. Hoffmann-La Roche Ltd）
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 アバスタチンは転移性結腸・直腸癌の 1 次治療においてフルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。 これまでアバスタチンは申請効能・効果に対するイリノテカン + 静注 5-FU + leucovorin との併用において有効性及び安全性が確認されている。アバスタチンに静注 5-FU + leucovorin を併用することで、静注 5-FU + leucovorin のみと比較して奏効率の改善、無増悪生存期間及び生存期間の延長がみられている。 結腸・直腸癌に対する現在の標準的な治療ガイドラインについて考慮すること。 イリノテカン、5-FU 及び leucovorin の更なる情報については、各医薬品の文献等を参照すること。 ● 局所進行、転移性又は再発非小細胞肺癌 アバスタチンは切除不能、進行・転移性又は再発非小細胞肺癌の治療において、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用で適応される。 ● 転移性乳癌 アバスタチンは ECOG クラス 0～1 の HER2 陰性転移性乳癌において、パクリタキセルとの併用で適応される。 転移性乳癌におけるアバスタチンの有効性は無増悪生存期間の改善に基づいている。現在のところ、乳癌においてはア

			<p>バスチンによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長に関するデータは示されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>悪性神経膠腫 (WHO グレード IV) - 膠芽腫</u> <u>アバスチンは前治療後の再発又は進行膠芽腫において、単剤投与で適応される。</u> <u>膠芽腫におけるアバスチンの有効性は奏効率の改善に基づいている。アバスチンによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長に関するデータは示されていない。</u>
		<p>用法・用量</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与量の検討 アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。 ● 推奨用量及び用量調節 <u>転移性結腸・直腸癌</u> アバスチンの推奨用量は 5 mg/kg(体重) の 14 日間隔点滴静注投与である。 有害事象によるアバスチンの減量は推奨されていない。必要な場合は、警告及び使用上の注意の項に記載したように、治療を中止又は休薬すること。 <u>局所進行、転移性又は再発非小細胞肺癌</u> アバスチンの推奨用量はカルボプラチン + パクリタキセルとの併用において 15 mg/kg (体重) の 3 週間隔点滴静注投与である。 臨床試験において、アバスチンを 6 サイクルまではカルボプラチン + パクリタキセルと併用し、その後はアバスチン単剤で病勢進行まで投与を継続した。 <u>転移性乳癌</u> 転移性乳癌に対するアバスチンの推奨用量は 10 mg/kg (体重) であり、4 週 1 サイクルのうち、第 1 週及び第 3 週に投与する。 <u>悪性神経膠腫 (WHO グレード IV) - 膠</u>

			<p><u>芽腫</u></p> <p><u>アバスタチンの推奨用量は 10 mg/kg (体重) の 2 週間隔点滴静注投与である。</u></p> <p><u>アバスタチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</u></p> <p>用法</p> <p>急速静注又はボラス投与しないこと。アバスタチンの初回投与は 90 分間以上かけて点滴静注投与すること。初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間以上かけて行う。60 分間の投与で忍容性が良好であれば、その後の投与は 30 分間以上かけて行う。</p> <p>アバスタチンはブドウ糖溶液と混合して投与しないこと。アバスタチンを 5%ブドウ糖溶液に希釈した際、アバスタチンの濃度依存性の分解がみられた。</p> <p>アバスタチンと塩化ポリビニル又はポリオレフィンバッグとの間に不適合はなかった。</p> <p>アバスタチンの調製は医療の専門家により無菌的に行うこと。アバスタチンを必要量抜き取り、投与に必要な量の生理食塩液に希釈する。ベバシズマブ溶液の最終濃度は 1.4～16.5 mL とすること。</p> <p>アバスタチン製剤は防腐剤を含まないため、バイアルに残存した未使用の溶液は廃棄すること。非経口製剤は投与前に粒子状異物や変色がないか肉眼で確認すること。</p>
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	AVASTIN (F. Hoffmann-La Roche Ltd)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 アバスタチン (ベバシズマブ) は転移性結腸・直腸癌においてフルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。 ● 局所再発又は転移性乳癌 アバスタチン (ベバシズマブ) はアントラサイクリン含有療法が禁忌である転移

			<p>性乳癌患者の1次療法において、パクリタキセルとの併用で適応される（臨床試験の項参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 進行、転移性又は再発非扁平非小細胞肺癌 アバスチン（ベバシズマブ）は切除不能な進行、転移性又は再発非扁平非小細胞肺癌の1次治療において、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用で適応される。 ● 進行及び／又は転移性腎細胞癌 アバスチン（ベバシズマブ）は進行及び／又は転移性腎細胞癌において、インターフェロンα-2aとの併用で適応される。 ● <u>グレードIV神経膠腫</u> <u>アバスチン（ベバシズマブ）は化学療法を含む標準治療後に再発又は病勢進行したグレードIVの神経膠腫において、単剤で適応される。</u>
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● 推奨用量 <i>転移性結腸・直腸癌</i> アバスチンの推奨用量は、点滴静注投与として以下の通りである。 1次治療：5 mg/kg（体重）2週間隔投与又は7.5 mg/kg（体重）3週間隔投与 2次治療：10 mg/kg（体重）2週間隔投与又は15 mg/kg（体重）3週間隔投与 アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。 <i>局所再発又は転移性乳癌</i> アバスチンの推奨用量は、10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注投与又は15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注投与である。 アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。 <i>進行、転移性又は再発非扁平非小細胞肺</i>

			<p><u>癌</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注投与である。アバスチンは6サイクルまではカルボプラチン + パクリタキセルと併用し、その後はアバスチン単剤で病勢進行するまで投与すること。</p> <p><u>進行及び／又は転移性腎細胞癌</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注投与である。アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</p> <p>アバスチンはインターフェロン α-2a（ROFERON-A®）と併用投与すること。インターフェロン α-2a の推奨用量は9 MIU 週3回投与であるが、9 MIU に対し忍容性がなければ、6 MIU 週3回投与に減量し、更に3 MIU 週3回投与に減量してもよい（臨床試験の項参照）。ROFERON-A の添付文書も参照すること。</p> <p><u>グレードIV神経膠腫</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注投与または15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注投与である。</p> <p><u>アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 減量 有害事象によるアバスチンの減量は推奨されていない。必要な場合は治療を中止又は休薬すること（使用上の注意の項参照）。 ● 特別な用量の指示 小児及び青少年：小児及び青少年に対するアバスチンの安全性及び有効性は確立していない。 高齢者：高齢者において用量調節は必要ではない。
--	--	--	--

			<p>腎障害：腎障害患者におけるアバスチンの安全性及び有効性は確立していない。</p> <p>肝障害：肝障害患者におけるアバスチンの安全性及び有効性は確立していない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与準備 <p>アバスチンの調製は医療の専門家により無菌的に行うこと。アバスチンを必要量抜き取り、投与に必要な量の生理食塩液に希釈する。ペバシズマブ溶液の最終濃度は 1.4～16.5 mL とすること。</p> <p>アバスチンと塩化ポリビニル又はポリオレフィンバッグとの間に不適合はなかった。</p> <p>アバスチンはブドウ糖溶液と混合して投与しないこと。</p> ● 投与方法 <p>アバスチンの初回投与は 90 分間以上かけて点滴静注投与すること。初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間以上かけて行う。60 分間の投与で忍容性が良好であれば、その後の投与は 30 分間以上かけて行う。</p> <p>急速静注又はボース投与しないこと。</p>
		備考	

<p>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。)</p>	<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		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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)</p>		
	米国	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</p>	
	<p>ガイドライン の根拠論文</p>		
	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	
		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

--

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

--

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<p>DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (9th) には、Practice of Oncology/Neoplasms of the Central Nervous System/GradeIV Glioblastomaの Targeted Therapiesの項に、著明な腫瘍縮小効果とPFS延長が得られた治療法としてベバシズマブ±イリノテカンが取り上げられ、米国で実施された第II相臨</p>
--

床試験（BRAIN試験）の成績とベバシズマブがFDAから再発GBMに対して accelerated approvalを取得していることが紹介されている。また、初発GBMに対して2本のプラセボ対照無作為化比較試験が実施中されていることが記載されている。

新臨床腫瘍学（改訂第2版）のPractice of Oncology/中枢神経系腫瘍の項にベバシズマブに関する記載はない。

（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>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers 2011 Ver.2 page 46 (BRAIN-D)

再発膠芽腫(Glioblastoma)・悪性神経膠腫(anaplastic gliomas)に対する治療としてベバシズマブ、ベバシズマブ+chemotherapy の記載がある。再発膠芽腫に対する薬物療法として記載されている薬剤は、国内で承認されている TMZ、ニトロソウレア(ACNU)、PCZ、VCR のほかに、承認されていない CCNU、CPT-11、プラチナ製剤、エトポシドが記載されているが、いずれの薬剤を使用した臨床試験においてもベバシズマブを上回る治療成績は報告されていない。

（添付文献 1）High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v190-v193, 2010.

悪性神経膠腫の再発症例（recurrent disease）に対して、標準的な治療法がないため臨床試験での治療が最善であり、高い画像上の腫瘍縮小効果とステロイド削減効果が観察される治療法としてベバシズマブ（±イリノテカン）の記載がある（Levels of Evidence: III、Grade of Recommendation: C）。また、画像上の腫瘍縮小効果は、血管透過性の変化が原因である可能性があり、生存期間の延長に対する効果はまだ不明であること、EMA では現時点で承認されていないことが記載されている。

ASCO Guidelinesには、悪性神経膠腫に関するガイドラインがなく、また、米国National Cancer Institute Physician Data Queryには、脳腫瘍の項にベバシズマブに関する記載がない。

Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. page e129 (3.6 Systemic Therapy)

再発膠芽腫の全身治療として臨床試験への参加が推奨されているが、臨床試験へ参加できなかった場合 TMZ rechallenge とともにベバシズマブ（抗血管新生療法）が Grade of recommendation: B で推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

現在、2012年半ばの出版を目指し日本臨床腫瘍学会・日本脳神経外科学会・日本脳神経外科学会が作成中の脳腫瘍診療ガイドラインにおいても、神経膠腫の再発時の治療薬の1つとして本剤が記載される予定と第49回日本癌治療学会学術集会で説明されている。

(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

(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>

再発膠芽腫

日本脳腫瘍学会からの要望効能・効果は「再発悪性神経膠腫」であるが、以下の理由から効能・効果は「再発膠芽腫」とすることが妥当と考える。

先に示したようにグレード3の悪性神経膠腫は退形成性星細胞腫や退形成性乏突起膠腫等の組織型の異なる患者集団であり、組織型により治療反応性や予後が異なるが、合計でも患者数は約600例と極めて少数であることから、グレード3の悪性神経膠腫における本剤の有効性を検討するための新たな試験の実施は困難である。BRAIN試験及び国内第II相臨床試験の結果から有効性・安全性が確認されている再発膠芽腫が効能・効果として妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

通常、成人にはベバシズマブとして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。

再発膠芽腫に対するベバシズマブ(Bev)単独あるいはベバシズマブ+イリノテカン(CPT-11)併用によるBRAIN試験の結果、Bev群・Bev+CPT11群のPFS-6はそれぞれ42.6%・50.3%で、奏効率は28.2%・37.8%、再発後の生存期間中央値は9.2ヶ月・8.7ヶ月と報告された。これまでの薬物療法に比べて優れた治療成績が示され、Bev単独でもCPT-11併用と遜色のない成績であった。これを元にベバシズマブ単独投与は米国で再発膠芽腫に対してFDAにより承認され、現在まで世界37ヶ国で承認されている。国内治験(JO22506)でも、ベバシズマブ単剤の同じ投与量により試験が行われ、有効性及び安全性が確認されている。なお、いずれの臨床試験も成人を対象としていることから、日本脳腫瘍学会からの要望用法・用量の記載に成人の通常用法・用量であることを加えた記載が妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

再発膠芽腫に対する標準療法は本邦のみならず世界的にも確立していない。

ベバシズマブを除き、これまでに最も良好な成績を示したのは、Yung らが報告した TMZ150 mg/m² 5日連続/23日休薬単剤投与であるが、TMZ も初発時の標準治療薬であり、初発時に TMZ による治療を受けた患者では効果が期待できない。本邦では ACNU、PCZ、VCR 等が膠芽腫や悪性神経膠腫に対して承認されているが、延命効果の検証はもとより、TMZ 治療後の再発膠芽腫に対する有効性が確認された薬剤はない。また、既存治療薬は骨髄抑制等の副作用が強く、治療の継続・完遂が難しく、腫瘍縮小が確認できる例も少ない（奏効率 6～7%）。脳浮腫の抑制目的で投与されるステロイドによる副作用に苦しむ例も多い。再発膠芽腫は非常に予後不良であり、TMZ を含む術後補助療法が膠芽腫の初発時の標準療法となった現在、有効な治療薬が存在していないことから、再発膠芽腫に対する新規治療の医療上の必要性は、初発膠芽腫以上に高い。TMZ 及び放射線療法の施行後に病勢進行を認めた再発膠芽腫患者を対象とする第 II 相臨床試験（BRAIN 試験）において、ベバシズマブ 10 mg/kg の 2 週間隔投与が 85 例（Bev 群）に、CPT-11 とベバシズマブ（10 mg/kg の 2 週間隔投与）の併用投与が 82 例（Bev+CPT-11 群）に対して行われ、主要エンドポイントの奏効率は Bev 群では 28.2% となり、ヒストリカルコントロールから設定した閾値奏効率（5%）を有意に上回った。また、もう 1 つの主要エンドポイントである PFS-6 でも、Bev 群 42.6% と、閾値 PFS-6（15%）より明らかに高い値を示した。また、国内で実施された TMZ 及び放射線療法の施行後に病勢進行を認めた初回又は二次再発の悪性神経膠腫患者を対象にした第 II 相試験（JO22506 試験）では 31 例の患者が登録され、うち膠芽腫と判定された患者における PFS-6 は 33.9% と、ヒストリカルコントロールから設定した閾値（15%）を有意に上回った。奏効率は 27.8% で奏効期間も長く、OS 中央値が 10.5 カ月、奏効例においてはほとんどの症例で生存期間が 1 年を超え、中には生存期間が 2 年近い症例や、本剤治療開始後に復学・復職するなど著しい日常生活動作の改善が認められた患者も複数認められた。安全性の面でも本剤は忍容性が高く、TMZ や ACNU で問題となる骨髄抑制も少なく、再発膠芽腫における本剤の使用価値は極めて高いと考えられた。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

(1) R. Stupp, J.-C. Tonn, M. Brada & G. Pentheroudakis, On behalf of the

ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v190-v193, 2010.