

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; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	9位 (全33 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL, 400mg/16mL (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, 400mg/16mL
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	進行性腎細胞がん
	用法・用量 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>初診時に転移を有する腎細胞がん患者の予後は悪く、5年生存率は20%程度と報告されている<sup>1)</sup>ことから、転移を有する進行性腎細胞がんは致死性の疾患と考えられる。</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 checked="" 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>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><input type="checkbox"/> 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>海外で実施された2つの第III相比較試験において、ベバシズマブとインターフェロン<math>\alpha</math>の併用療法は、インターフェロン<math>\alpha</math>単独投与群に比べ、主要評価項目であるPFSを有意に延長した<sup>2),3)</sup>。副次的評価項目における全生存期間では、統計学的有意差は示さなかったものの、全生存期間中央値はベバシズマブとインターフェロン<math>\alpha</math>の併用療法群で長かった<sup>4),5)</sup>。</p>
<p>備考</p>	

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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]<sup>6),7),8),9)</sup></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">米国</td> <td style="width: 20%;">販売名 (企業名)</td> <td>AVASTIN® 点滴静注用液剤 (Genentech, Inc.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td> <p><b>1.1 転移性結腸直腸癌</b></p> <p>アバスタチンは転移性結腸直腸癌の1次治療及び2次治療において5フルオロウラシル (5-FU) を基本とした化学療法との併用で認められている。</p> <p><b>1.2 非扁平上皮性・非小細胞肺癌</b></p> <p>アバスタチンは切除不能、局所進行・再発、転移性の非扁平上皮性・非小細胞肺癌の1次治療においてカルボプラチンとパクリタキセルとの併用で認められている</p> <p><b>1.3 転移性乳癌</b></p> <p>アバスタチンは前化学療法歴のない HER2陰</p> </td> </tr> </table>		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)	AVASTIN® 点滴静注用液剤 (Genentech, Inc.)		効能・効果	<p><b>1.1 転移性結腸直腸癌</b></p> <p>アバスタチンは転移性結腸直腸癌の1次治療及び2次治療において5フルオロウラシル (5-FU) を基本とした化学療法との併用で認められている。</p> <p><b>1.2 非扁平上皮性・非小細胞肺癌</b></p> <p>アバスタチンは切除不能、局所進行・再発、転移性の非扁平上皮性・非小細胞肺癌の1次治療においてカルボプラチンとパクリタキセルとの併用で認められている</p> <p><b>1.3 転移性乳癌</b></p> <p>アバスタチンは前化学療法歴のない HER2陰</p>
	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)	AVASTIN® 点滴静注用液剤 (Genentech, Inc.)								
	効能・効果	<p><b>1.1 転移性結腸直腸癌</b></p> <p>アバスタチンは転移性結腸直腸癌の1次治療及び2次治療において5フルオロウラシル (5-FU) を基本とした化学療法との併用で認められている。</p> <p><b>1.2 非扁平上皮性・非小細胞肺癌</b></p> <p>アバスタチンは切除不能、局所進行・再発、転移性の非扁平上皮性・非小細胞肺癌の1次治療においてカルボプラチンとパクリタキセルとの併用で認められている</p> <p><b>1.3 転移性乳癌</b></p> <p>アバスタチンは前化学療法歴のない HER2陰</p>								

			<p>性転移性乳がんにおいてパクリタキセルとの併用で認められている。</p> <p>転移性乳癌に対するアバスチンの効果は無増悪生存期間の改善に基づいている。アバスチンによる疾患関連症状や生存期間の改善のデータは示されていない。アバスチンはアンストラサイクリン、タキサン系薬剤使用後増悪した転移性乳癌に対して認められていない。</p> <p><b>1.4 膠芽腫</b></p> <p>アバスチンは前治療後に病勢進行が認められた膠芽腫において単剤で認められている。膠芽腫に対するアバスチンの効果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や生存期間の改善のデータは示されていない。</p> <p><b>1.5 転移性腎細胞癌</b></p> <p><u>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との併用で認められている</u></p>
	<p>用法・用量</p>		<p>増悪するか許容できない毒性が発現するまで継続して治療する</p> <p><b>転移性結腸直腸癌</b></p> <p>推奨用量は2週毎に 5 mg/kg または 10 mg/kg 投与であり、5-FU ベースの化学療法を併用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IFL の急速投与を併用する場合は、5mg/Kg で投与する。</li> <li>・FOLFOX4 を併用する場合は、10mg/Kg で投与する。</li> </ul> <p><b>非扁平・非小細胞肺癌</b></p> <p>推奨用量は3週毎に 15 mg/kg 投与であり、カルボプラチンとパクリタキセルを併用する</p> <p><b>転移性乳癌</b></p> <p>推奨用量は2週毎に 10 mg/kg 投与であり、パクリタキセルを併用する</p> <p><b>膠芽腫</b></p> <p>推奨用量は 10 mg/kg を2週毎投与する。</p> <p><b>転移性腎細胞癌</b></p>

			推奨用量は2週毎 に 10 mg/kg 投与であり、 <u>インターフェロンαを併用する。</u>
		備考	
英国, 独国, 仏国	販売名 (企業名)	Avastin 25 mg/ml 点滴静注用 (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	<p>アバスチン(ベバシズマブ)は転移性結腸直腸癌の患者に対して、5FUを基本とした化学療法との併用で使用する</p> <p>アバスチンは転移性乳癌の1次治療に対してパクリタキセルとの併用で使用する</p> <p><b>HER2ステータスに関する情報は5.1を参照。</b></p> <p>アバスチンはアンストラサイクリン系薬剤やタキサン系薬剤を含む化学療法オプションが不相当と考えられる転移性乳癌の1次治療において、カペシタビンの併用で使用する。12か月以内に術後補助化学療法としてタキサン系薬剤、アンストラサイクリン系薬剤を含む化学療法を行われた患者はアバスチンとカペシタビンの併用療法の適応外とするべきである。<b>HER2ステータスに関する情報は5.1を参照。</b></p> <p>アバスチンは切除不能な進行性、転移性の、扁平上皮癌を主体とする非小細胞肺癌に対して、白金系薬剤を基本にした化学療法に加えて使用する</p> <p><u>アバスチンは進行性あるいは転移性腎細胞癌に対して、インターフェロンα2aとの併用で、1次治療にて使用する。</u></p>	
	用法・用量	<p>アバスチンは抗悪性医薬品製剤の使用に十分な経験のある医師の管理のもとで投与しなければならない。</p> <p>原疾患が増悪するまで治療は継続することが推奨される。有害事象による減量は推奨されない。発現した際は、セクション4.4記載の様に治療は中止か休薬するべきである。</p> <p><b>転移性結腸直腸癌</b></p> <p>アバスチンの推奨用量は点滴静注にて体重あたり5 mg/kg もしくは10 mg/kg 2週毎、又</p>	

		<p>は体重あたり 7.5 mg/kg もしくは 15 mg/kg を 3 週毎に投与する</p> <p><b>転移性乳癌</b></p> <p>アバスチンの推奨用量は体重あたり 10mg/kg を 2 週毎、又は体重あたり 15 mg/kg を 3 週毎に点滴静注する。</p> <p><b>非小細胞肺癌</b></p> <p>アバスチンは 6 コースまでプラチナベースの化学療法に加えて使用し、その後はアバスチン単独で病勢が増額するまで使用する。推奨用量はアバスチンを体重あたり 7.5 mg/kg もしくは 15 mg/kg を 3 週毎に点滴静注する。非小細胞肺癌における臨床的有用性は 7.5 mg/kg と 15 mg/kg の用量いずれでも示されている。詳細はセクション 5.1 非小細胞肺癌(NSCLC)に対する薬物動態学的特性 を参照。</p> <p><b>進行再発腎細胞癌</b></p> <p><u>アバスチンの推奨用量は体重あたり 10mg/kg を 2 週毎に点滴静注する。</u></p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名（企業名）	AVASTIN
	効能・効果	<p><b>転移性結腸直腸癌</b></p> <p>AVASTIN (ベバシズマブ)は転移性結腸直腸癌の患者に対して、5Fを基本とした化学療法との併用で使用する</p> <p><b>局所再発あるいは転移性乳癌</b></p> <p>AVASTIN (ベバシズマブ)はアンストラサイクリン系薬剤が禁忌となる転移性乳癌の 1 次治療としてパクリタキセルとの併用で使用する。</p> <p><b>進行、転移・再発非扁平上皮・非小細胞肺癌</b></p> <p>アバスチン(bevacizumab)は切除不能進行、転移性あるいは再発性の非扁平上皮・非小細胞肺癌の 1 次治療としてカルボプラチンとパ</p>

			<p>クリタキセルとの併用で使用する。</p> <p><b>進行再発腎細胞癌</b>  <u>アバスチン(bevacizumab)は進行性あるいは再発性腎細胞癌においてインターフェロンα 2a との併用で使用する。</u></p> <p><b>グレード IV 膠芽腫</b>  アバスチン(bevacizumab)は化学療法を含む標準治療後に再発、増悪したグレード IV 膠芽腫に対して単剤で使用する。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><b>転移性結腸直腸癌</b>  アバスチンの推奨用量は、以下の通りに点滴静注する。1次治療：体重当たり5 mg/kg を2週毎、又は、体重当たり7.5 mg/kg3週毎に投与する。2次治療：体重当たり10 mg/kgを2週毎、又は 15mg/kgを3週毎に投与する。  アバスチンによる治療は原疾患が増悪するまで続けることが推奨される。</p> <p><b>局所進行、転移性乳癌</b>  アバスチンの推奨用量は体重当たり10mg/kgを2週毎又は、体重当たり15 mg/kgを3週毎に点滴静注する。  アバスチンによる治療は病勢が増悪するまで続けることが推奨される。</p> <p><b>進行性、転移性・再発性非扁平上皮・非小細胞肺癌</b>  アバスチンの推奨用量はカルボプラチンとパクリタキセルの併用下に、体重当たり15 mg/kgを3週毎点滴静注する。カルボプラチンとパクリタキセル併用のもとアバスチンの投与は6コースまで行い、その後は病勢が進行するまでアバスチン単剤で投与する。</p> <p><b>進行再発腎細胞癌</b>  <u>アバスチンの推奨用量は体重当たり10mg/kgを2週毎点滴静注する。アバスチンによる治療は原疾患が増悪するまで続けることが推奨される。</u>  <u>アバスチンはインターフェロンalfa-2a (ROFERON-A®)と併用して投与されるべきである。インターフェロンalfa-2aの推奨用量</u></p>

		<p>は9 MIUを1週当たり3回投与であるが、9 MIUが許容できない場合は、1週当たり6 MIUさらには3 MIUに減量できる(臨床試験参照のこと)。ROFERON-A の製品情報も参照すること。</p> <p><b>グレード IV膠芽腫</b></p> <p>アバスチンの推奨用量は、体重当たり10 mg/kg を2週毎もしくは体重当たり15mg/kg を3週毎点滴静注する。アバスチンによる治療は原疾患が増悪するまで続けることが推奨される。</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>	<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> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 938 1386 2020"> <thead> <tr> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">英国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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	
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	
	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>

Pubmed を用い、2011 年 8 月に、bevacizumab, renal, cell, carcinoma, Interferons をキーワードとし、第 III 相又は第 IV 相の無作為化比較試験の成績に関する論文を検索した。その結果、AVOREN 試験と CALGB 90206 試験の 2 つの第 III 相比較試験が見つかったので、それぞれの試験に関する論文を以下に紹介する。なお、検索結果から、他剤の臨床試験に関する論文や総説、報告内容が他の論文とほぼ重複する場合は除外した。

<海外における臨床試験等>

1) AVOREN 試験に関する文献

- ① Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370:2103-11.<EAU ガイドラインの参考文献 46, NCI PDQ の参考文献 28, NCCN ガイドライン v2.2011 の参考文献 53><sup>2)</sup>

試験フェーズ：第 III 相試験

腎摘出術又は腎部分摘出術を受けたことがあるが、転移性腎細胞がんに対する全身療法は受けていない、転移を有する、明細胞を主体とする (>50%) 進行腎細胞がん患者 649 例を対象として、インターフェロン $\alpha$ -2a (9 MIU を週 3 回皮下投与) にベバシズマブ (10mg/kg を 2 週毎点滴静脈内投与) を加える群 (以下、本剤群) と、プラセボを加える群 (以下、プラセボ群)

に無作為割付けし、本剤の優越性検証を目的としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験である。

本試験の主要評価項目は全生存期間（以下、OS）、副次的評価項目を無増悪生存期間（以下、PFS）及び安全性とし、死亡イベント数 250 時点で OS の中間解析を実施する予定としていたが、試験実施中に腎細胞がんの二次治療として新しい治療法が実施可能となり、OS データの解析が困難になると考えられたため、予め規定された PFS の最終解析結果を以て承認申請を行うことで規制当局と合意し、プロトコールが改訂されて、PFS 最終解析時点で盲検が解除された。

本論文には PFS の最終解析の結果について記載されている。

有効性の結果：PFS の中央値において、本剤群で 10.2 カ月、プラセボ群で 5.4 カ月（HR 0.63,  $p=0.0001$ ）と、本剤群で有意な延長を認めた。奏効率は本剤群 31%、プラセボ群 13%で、本剤群で有意に高かった（ $p=0.0001$ ）。本解析の時点では、OS 最終解析に必要な 445 の死亡イベントの 56%に当たる 251 イベントしか集積されていなかったため、本剤群では OS 中央値は求められなかった。プラセボ群の OS 中央値は 19.8 カ月で、HR は 0.79（ $p=0.0670$ ）であった。

安全性の結果：主な Grade 3 以上の有害事象としては本剤群、プラセボ群でそれぞれ、疲労が 40 例(12%)と 25 例(8%)、無力感が 34 例(10%)と 20 例(7%)に認められた。また有害事象による死亡はそれぞれ 7 例(2%)、8 例(2%)であった。

- ② Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010;28:2144-50. <sup>4)</sup> <NCI PDQ の参考文献 32>

（上記試験の OS 最終解析結果の報告）

OS の中央値は、本剤群で 23.3 カ月、プラセボ群で 21.3 カ月であり、本剤の投与により延長する傾向があったものの、有意差は認められなかった（HR 0.91,  $p=0.3360$ ）。なお、本試験では約 3 分の 1 の患者が二次治療としてスニチニブ、ソラフェニブ等の tyrosine kinase inhibitor の投与を受けていたが、それらの患者における OS の中央値はそれぞれ 38.6 カ月及び 33.6 カ月と極めて長く、このことが OS に有意差が認められなかったことの一因と考えられた。

## 2) CALBG 90206 試験に関する文献

- ① Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa

monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008;26(33):5422-8.<sup>3)</sup> <NCI PDQ の参考文献 27>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

未治療の転移性明細胞腎細胞がん患者 732 例を対象として、インターフェロン $\alpha$ -2b（以下 IFN- $\alpha$ -2b）（9 MU を週 3 回皮下投与）単独投与に対する、IFN- $\alpha$ -2b（同用法・用量）とベバシズマブ（10 mg/kg を 2 週毎に点滴静脈内投与）の併用投与の優越性検証を目的とした無作為化比較試験である。本試験の主要評価項目は OS，副次的評価項目は PFS，奏効率及び安全性であった。プロトコールでは PFS を試験の継続の可否にするとの規定はなかったが、AVOREN 試験において IFN とベバシズマブの併用療法が PFS を有意に延長したとの公表資料を受け、独立安全性モニタリング委員会が、OS データは公表しないが、PFS データについては発表するとの独自に決定した。

有効性の結果：PFS 中央値は IFN- $\alpha$ -2b 単独群で 5.2 カ月，本剤併用群で 8.5 カ月，HR は 0.67（ $p < 0.0001$ ）であった。奏効率は本剤併用群 25.5% に対し，IFN- $\alpha$ -2b 単独群は 13.1% で，本剤投与群で有意に高かった（ $p = 0.0001$ ）。本報告の時点で OS は解析されていない。

安全性の結果：Grade 3 及び Grade 4 の有害事象で，本剤併用群で IFN- $\alpha$ -2b 単独投与群に比べ発現率が明らかに高かったのは高血圧（10% vs. 0%），食欲不振（17% vs. 8%），疲労（37% vs. 30%）及び蛋白尿であった（15% vs. 0%）。なお，治療関連死は，IFN- $\alpha$ -2b 単独群で 4 例，本剤併用群で 3 例であった。

- ② Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28(13):2137-43.<sup>5)</sup> <NCCN ガイドライン v2.2011 の参考文献 55>

（上記試験の OS 最終解析結果の報告）

有効性の結果：OS（中央値）は IFN- $\alpha$ -2b 単独群で 17.4 カ月，本剤併用群で 18.3 カ月（ $p = 0.097$ ）であった。層化因子で調整後の HR は 0.86（ $p = 0.069$ ）で，本剤併用群の方が OS の成績は良かったが，予め定めた有意水準には達しなかった。

安全性の結果：Grade 3 以上の有害事象で，本剤併用群で IFN- $\alpha$ -2b 単独投与群に比べ発現率が明らかに高かったのは高血圧（11% vs. 0%），食欲不振（17% vs. 8%），疲労（37% vs. 30%）及び蛋白尿であった（15% vs. <1%）。なお，治療関連死は，IFN- $\alpha$ -2b 単独群で 4 例，本剤併用群で 3 例であった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 上記条件で検索したが、日本人を含む第 III 相又は第 IV 相比較試験の論文は検出できなかった。
- 2) 同じく bevacizumab, renal, Japan をキーワードとし、より広く検索したが、日本人を対象にしたベバシズマブの腎細胞がんにおける臨床試験成績、症例報告、薬物動態試験の報告は認められなかった。
- 3) 医学中央雑誌を用い、2011年8月に、bevacizumab, 腎細胞がんをキーワードとし、原著論文、症例報告、会議録に該当する論文を検索したが、該当する論文は0件であった。腎細胞がんを腎がんとしても、検索結果は0件で、日本における臨床試験等の報告は見つからなかった。
- 4) 以上のことから、本邦の臨床使用実態は、実際に日本人に投与した際の有効性及び安全性に関する情報は確認できなかった。

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

- 1) Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006017<sup>10)</sup>  
本総説では、進行腎細胞がんに対して行われた 10 種の新規分子標的薬の 19 件の臨床試験結果についてのレビューが行われた。その結果、インターフェロン $\alpha$ を対照とした一次治療例を対象とする試験において、本剤は有意に PFS を延長し、従来の標準療法に勝る臨床的有用性を示すことが認められた。
- 2) McDermott DF, George DJ. Bevacizumab as a treatment option in advanced renal cell carcinoma: An analysis and interpretation of clinical trial data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(3):216-23<sup>11)</sup>  
本総説では、本剤を用いて行われた 2 つの第 III 相試験と 2 つの第 II 相試験の評価が行われた。その結果、一次治療におけるインターフェロン $\alpha$ と本剤の併用により、有意な PFS の延長が認められ、これにより米国、欧州における承認の取得と NCCN ガイドラインでカテゴリー 1 として推奨されていること、及び腎細胞がんにおいては本剤単剤でも有用性が認められていることが述べられている。
- 3) Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer.* 2009;9:34.<sup>12)</sup>  
筆者らは、2008年4月までの AMED, CinAhl, Cochrane Library (Issue 1, 2008 まで), Embase 等の電子的データベースからの 2 名のレビューアーがそれぞれ検索を行い、ベバシズマブ、ソラフェニブ、スニチニブに関する 11 の無作為化比較試験に関する情報を収集して行ったレビュー結果について報告している。検索の結果、ベバシズマブについては 3 試験 (うち 2 試験がインターフェロン $\alpha$ との併用)、ソラフェニブについて 2 試験、スニチニブについて 1 試験、テムシロリムスについて 1 試験の情報が収集さ

れた。治験責任医師評価による PFS を指標とし、これらの試験に共通する対照薬であるインターフェロン $\alpha$ との間接比較を行った結果、スニチニブはソラフェニブ (HR 0.58,  $p \leq 0.001$ ) 並びにベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法 (HR 0.75,  $P=0.001$ ) に対し有意に優れ、同様の間接比較において、ソラフェニブはベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法と統計学的な差を示さなかった (HR 0.77,  $p=0.23$ ) と報告されている。

(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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9<sup>th</sup> edition.<sup>13)</sup>

ベバシズマブとインターフェロンの併用療法については 2 つの第 III 相試験の結果が報告され、FDA は本併用療法を進行性腎細胞がんの効能で承認した。1 つ目の試験(AVOREN 試験)では 649 例の未治療転移性腎細胞がん患者がインターフェロン $\alpha$  (Roferon) とプラセボの併用投与群又はインターフェロン $\alpha$ とベバシズマブ 10 mg/kg/2 週の併用投与群に無作為に割り付けられ、本剤併用群では奏効率が有意に高く (31% vs. 13%;  $P < .0001$ ), PFS も有意に延長した (10.2 カ月 vs. 5.4 カ月;  $P < 0.0001$ )<sup>2)</sup>。2 つ目の多施設共同第 III 相試験 (CALGB90206 試験) は、米国及びカナダにおいて、Cancer and Leukemia Group B (CALGB) により行われ、プラセボを用いない点及び腎摘出術の前治療歴を必須としない点を除けば、AVOREN 試験とほぼ同じデザインであった<sup>3)</sup>。本試験において、ベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法を受けた患者における PFS 中央値は 8.5 カ月 (95% CI, 7.5 to 9.7)であったのに対し、インターフェロン $\alpha$ 単独投与では 5.2 カ月 (95% CI, 3.1 to 5.6)であった ( $P < .0001$ )。また、測定可能病変を有する患者における奏効率は本剤群でインターフェロン $\alpha$ 単独投与群に比べ、有意に高かった (25.5% vs. 13.1%;  $P < .0001$ )。最近報告された OS の成績は他剤と同様であり、本剤群で OS 中央値は高いが、多くの患者が有効性の高い後治療を受けていたことが影響し、統計学的有意差は示されなかった。予備的検討結果ではあるが、より長い PFS と高い奏効率がベバシズマブ単独投与により得られることを示唆する成績もあり<sup>14)</sup>、本レジメンにおけるインターフェロン $\alpha$ の抗腫瘍効果への寄与は現時点では不明である。インターフェロン $\alpha$ とベバシズマブの併用療法は単独投与よりも毒性が強く、特に倦怠感、食欲不振、高血圧及び蛋白尿が多くみられる。そのため、インターフェロン $\alpha$ とベバシズマブの併用療法は、個々の患者のリスクとベネフィットを評価の上で使用することが必要である。

<日本における教科書等>

1) 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版<sup>15)</sup>

ベバシズマブについては、2003年に有転移症例を対象とした第Ⅱ相試験の結果が発表されている。ベバシズマブ投与群(高用量 10mg/kg, 2週ごと)のPFS中央値は4.8カ月で、プラセボ群の2.5カ月と比較して有意に延長していたが、治療効果としては十分とはいえない結果であった。2007年のASCOでは、IFN- $\alpha$ 単独投与群とIFN- $\alpha$ +ベバシズマブ群を比較した試験(AVOREN試験)の結果が報告された。IFN- $\alpha$ 単独投与群の奏効率は13%であったのに対し、本剤併用群は31%、SD持続期間の中央値も10.2カ月(IFN- $\alpha$ 単独群 5.4カ月)と有望な結果が得られていた。しかしながら、ASCO2009では両群間のOSに差を認めないとの2つの報告があった(LBA#5019, #5020)。

(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) 欧州: European Association of Urology guideline (Update April 2010)<sup>16)</sup>

ベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法は低リスク又は中等度リスクの患者の一次治療として、スニチニブ、パゾパニブとともに推奨されている(推奨度A)。ベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法は、高リスク患者ではベネフィットを示さなかったと記されている。

2) 米国: NCI PDQ Renal Cell Cancer Treatment (2010年6月改訂)<sup>17)</sup>

Ⅳ期及び再発腎細胞がんに対する治療の項に、「転移性疾患に対する治癒的療法がなく、標的療法も有望ではないため、患者には単独又は併用療法を検証する現在実施中の多くの臨床試験を検討すべきであり、これには以下のようなものがある」として、「インターフェロンアルファを併用するまたは併用しないベバシズマブ」が、テムシロリムス、スニチニブ、パゾパニブ、エベロリムス、ソラフェニブ等とともに紹介されている。

3) 米国: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer V2.2011<sup>18)</sup>

ベバシズマブとインターフェロンの併用療法は、再発若しくは医学的又は外科的な理由により切除不能な、Ⅳ期の淡明細胞型優位な腎癌の一次療法における選択肢の1つとして、推奨されている。推奨根拠としてAVOREN試験とCALGB 90206研究の成績が紹介され、いずれの試験も追跡調査において、プラセボ投与群に比し本剤群のOS中央値は長かったものの、統計学的有意差は認められなかったと明記されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 腎癌診療ガイドライン2007年版(日本泌尿器科学会編)<sup>19)</sup>

全身治療に関する「CQ19 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、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、「腎癌進行患者に対して分子標的薬（sorafenib, sunitinib, temsirolimus, bevacizumab）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。」と記載されている。根拠となっている文献は、IL-2 投与後に進行した転移性腎癌（明細胞癌）症例を対象とした、ベバシズマブ 3 mg/kg/2 週群、10 mg/kg/2 週群、プラセボ群の 3 群で行われた無作為化比較試験に関する Yang JC らの論文<sup>20)</sup>で、治療開始後 4 カ月の非進行率は、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。また、ベバシズマブとエルロチニブの併用療法により、59 例中 CR1 例、PR14 例、SD36 例、PD8 例で奏効率 25%を示したことも紹介されている。

しかしながら、本ガイドラインにベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法についての記載はなかった。

- 2) がん診療ガイドライン「腎がん」（日本癌治療学会/日本癌治療学会編）<sup>21)</sup> 「CQ 19 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、「現状では、インターフェロン $\alpha$ やインターロイキン 2 の投与によっても進行する進行性腎細胞癌に対して bevacizumab は病勢進行を遅らせることが可能」との記載があり、本邦では未承認であり、推奨度はグレード B とされている。また、「CQ 20 進行腎癌でサイトカイン療法無効例に対し今後期待される治療法はあるのか?」の項に、「サイトカイン療法無効例に対しては CQ19 に挙げられた分子標的薬（bevacizumab, sunitinib, sorafenib）の投与が有効である（グレード B）。」との記載があり、いずれも日本泌尿器科学会の腎癌診療ガイドライン 2007 年版と同じ Yang JC らの論文に基づき記載されている。本ガイドラインにおいても、ベバシズマブとインターフェロン $\alpha$ の併用療法についての記載はなかった。

(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) 大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）臨床試験登録システム、日本医師会治験促進センター 臨床試験登録システム、国立保健医療科学院 臨床研究登録情報検索ポータルサイト、Clinical trials.gov にて、2011 年 8 月に日本で行われている臨床研究等を検索したが、腎がんを対象にベバシズマブを用い本邦で実施中、計画中、終了済みの臨床研究は見つからなかった。

(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)

進行性腎細胞がんに対しては、国外ではあるが第3相試験が実施されており、欧州、米国、豪国におけるガイドラインにて、低～中リスクの患者に対して、高い推奨度を与えられている。アバスチンの効能に進行性腎細胞がんを追加することは妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1)

AVOREN 試験ではベバシズマブは体重 (Kg) あたり 10mg を 2 週毎に投与する用量で検討されており、国内においてもベバシズマブは同用量にて問題はないものと考えられる。

AVOREN 試験にて使用された IFN 製剤は遺伝子組み換え型 IFN であるロフェロン (ロシュ) であった。米国では IFN 製剤の指定はなかったが、英、独、仏ではロフェロンとの併用のもとベバシズマブは認可されている。海外での認可・使用状況を勘案した場合、ベバシズマブに対しロフェロンの併用が望ましいと考えるが、ロフェロンは国内では販売されていないため、使用は不可能である。国内において腎癌に効能を有するインターフェロン製剤は OIF (大塚製薬)、スミフェロン (大日本住友製薬)、イントロン (MSD) の 3 剤のみであり、治療効果・副作用の発現頻度においてロフェロンと差異がみられる可能性があり、検討が必要である。

<臨床的位置づけについて>

1) 再発もしくは外科的切除困難な淡明細胞型腎細胞がん、MSKCC リスク分類で低～中等度のもの。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

・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。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Javid J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. J Urol 1999;162:1277-81

- 2) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007; 370:2103-11.
- 3) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-8.
- 4) Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2144-50.
- 5) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137-43.
- 6) 米国の添付文書
- 7) 欧州の添付文書
- 8) カナダの添付文書
- 9) オーストラリアの添付文書
- 10) Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006017
- 11) McDermott DF, George DJ. Bevacizumab as a treatment option in advanced renal cell carcinoma: An analysis and interpretation of clinical trial data. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(3):216-23
- 12) Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer*. 2009;9:34.
- 13) DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & practice of oncology* 9th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2011;p1154-1182
- 14) Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4536.
- 15) 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2009:p 542-551
- 16) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010

update. Eur Urol. 2010;58(3):398-406.

- 17) Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Verion; Last modified 06/23/2010, National Cancer Institute : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/renalcell/healthprofessional/>
- 18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer V2.2011 :
- 19) 腎癌診療ガイドライン 2007年版 (日本泌尿器科学会編) : [http://minds.jcqh.or.jp/stc/0057/1/0057\\_G0000158\\_GL.html](http://minds.jcqh.or.jp/stc/0057/1/0057_G0000158_GL.html)
- 20) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med. 2003;349(5):427-34
- 21) がん診療ガイドライン「腎がん」 (日本癌治療学会/日本癌治療学会編 <http://www.jsco-cpg.jp/item/10/index.html>)