

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; 日本脳腫瘍学会 理事長 渋井壮一郎 (国立がん研究センター脳脊髄腫瘍科)) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人	
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 (遺伝子組み換え) (Bevacizumab (Genetical Recombination))
	販売名	アバスチン点滴静注用 (Avastin)
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	①日本脳腫瘍学会 ②日本脳神経外科学会 (選定理由) 両学会の理事長より、2011年5月に厚生労働大臣宛に、早期承認を求める要望書を提出 ③日本臨床腫瘍学会
	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。)	再発悪性神経膠腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	ベバシズマブ単剤として1回10mg/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)
「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	

<p>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>	<p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)          原発性脳腫瘍は WHO では約 150 種類と複雑である、その中で最も多い悪性脳腫瘍は神経膠腫であり約 1/4 をしめる。脳腫瘍の発生頻度は人口 10 万人あたり 14.1 人と報告されている (Nakamura et al., IJCO 2011)。神経膠腫の悪性度はグレード 1 から 4 に分類され、グレード 4 の腫瘍が膠芽腫(Glioblastoma)であり、グレード 3 - 4 の腫瘍は悪性神経膠腫と呼ばれる。<u>国内での年間の膠芽腫 (グレード 4) の発生数は 2000 人、悪性神経膠腫 (グレード 3) は 1000 人程度と、神経膠腫は希少癌である。</u>          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(Stupp et al., NEJM 2005 ; 添付文献 1)。  <u>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。</u></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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>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)          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。再発後の膠芽腫に対して様々な臨床試験が行われているものの、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して、TMZ vs PCZ による第三相試験の結果は、PFS-6 がそれぞれ 21%・8%であった(Yung et al., Br J Cancer 2000 ; 添付文献 2)。          2009 年、再発膠芽腫に対する Bevacizumab (Bev) 単独あるいは Bevacizumab + irinotecan (CPT-11)併用による BRAIN 試験の結果が公表さ</p>
--	---

	<p>れた(Friedman et al., JCO 2009 ; 添付文献 3)。 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は米国で再発膠芽腫に対して FDA により承認され、<u>現在まで世界 35 ヶ国で承認されている。</u></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ベバシズマブ単独投与の第 II 相臨床試験(治験 JO22506)が施行された。膠芽腫に対する PFS-6 は 33.9%、奏効率が 27.6%、投与開始後の生存期間中央値は 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および米国脳腫瘍学会(SNO)・欧州癌学会(ESMO)で発表予定である(成田他 日本脳神経外科学会抄録; 添付文献 6)。</p> <p>再発膠芽腫に対する標準治療がないことが現状であり、このようにベバシズマブは、再発膠芽腫に対して過去のいずれの治療薬よりも優れた治療成績が国内外の臨床試験で証明されており、1 日も早く再発の悪性神経膠腫(膠芽腫)に投与できることは、すべての悪性神経膠腫の患者にとって朗報となる。</p>
備考	<p>神経膠腫の悪性度はグレード 1 から 4 に分類され、グレード 4 の腫瘍が膠芽腫(Glioblastoma)であり、グレード 3-4 の腫瘍は悪性神経膠腫と呼ばれる。グレード 3 の神経膠腫が再発した場合には、病理学的に悪性転化を示し膠芽腫に進展することが多いため、ベバシズマブの適応拡大を再発膠芽腫だけでなく、再発悪性神経膠腫とした。</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 (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 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					
	<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>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="504 1585 762 1684">米国</td> <td data-bbox="762 1585 1378 1684"> <p>販売名 (企業名)    AVASTIN® Solution for intravenous infusion (Genentech Inc.)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1684 762 2004"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="762 1684 1378 2004"> <p><b>再発膠芽腫 Glioblastoma</b> <b>(10mg /kg 2 週間毎点滴投与)</b> 以下全適応に対する原文 <b>1.1 Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)</b> <b>1.2 Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</b> <b>1.3 Metastatic Breast Cancer (MBC)</b></p> </td> </tr> </table>		米国	<p>販売名 (企業名)    AVASTIN® Solution for intravenous infusion (Genentech Inc.)</p>	<p>効能・効果</p>
米国	<p>販売名 (企業名)    AVASTIN® Solution for intravenous infusion (Genentech Inc.)</p>					
<p>効能・効果</p>	<p><b>再発膠芽腫 Glioblastoma</b> <b>(10mg /kg 2 週間毎点滴投与)</b> 以下全適応に対する原文 <b>1.1 Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)</b> <b>1.2 Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</b> <b>1.3 Metastatic Breast Cancer (MBC)</b></p>					

			<p><b><u>1.4 Glioblastoma</u></b>  <u>Avastin is indicated for the treatment of glioblastoma with progressive disease in adult patients following prior therapy as a single agent. The effectiveness of Avastin in glioblastoma is based on an improvement in objective response rate. There are no data demonstrating an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Avastin.</u></p> <p><b>1.5 Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)</b></p>
		<p>用法・用量</p>	<p>Patients should continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p><b>Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)</b>  The recommended doses are 5 mg/kg or 10 mg/kg every 2 weeks when used in combination with intravenous 5-FU-based chemotherapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Administer 5 mg/kg when used in combination with bolus-IFL.</li> <li>· Administer 10 mg/kg when used in combination with FOLFOX4.</li> </ul> <p><b>Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</b>  The recommended dose is 15 mg/kg every 3 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel.</p> <p><b>Metastatic Breast Cancer (MBC)</b>  The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks in combination with paclitaxel.</p> <p><b><u>Glioblastoma</u></b>  <u>The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks.</u></p> <p><b>Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)</b>  The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks in combination with interferon alfa.</p>
	<p>英国</p>	<p>販売名（企業名）</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>	<p>承認なし</p>

	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	AVASTIN (ROCHE)
		効能・効果	<p><b>再発膠芽腫 Glioblastoma</b>  <b>(10mg /kg 2週間毎点滴投与)</b>                      以下全適応に対する原文  <b>Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)</b>  <b>Locally Advanced, Metastatic or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</b>  <b>Metastatic Breast Cancer (mBC)</b>  <u><b>Malignant Glioma (WHO Grade IV) - Glioblastoma</b></u>  <u>AVASTIN, as a single agent, is indicated for the treatment of patients with glioblastoma after relapse or disease progression, following prior therapy. The effectiveness of AVASTIN in glioblastoma is based on an improvement in objective response rate. There are no data demonstrating an improvement in disease-related symptoms or increased survival with AVASTIN.</u></p>
		用法・用量	<p><b>Metastatic Colorectal Cancer</b>                      The recommended dose of AVASTIN is 5 mg/kg of body weight given once every 14 days as an intravenous infusion. Dose reduction of AVASTIN for adverse events is not recommended. If indicated, AVASTIN should either be permanently discontinued or temporarily suspended as described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section.  <b>Locally Advanced, Metastatic or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</b>                      The recommended dose of AVASTIN,</p>

		<p>administered in addition to carboplatin + paclitaxel chemotherapy regimen, is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion. In clinical trials, AVASTIN was administered in addition to carboplatin/paclitaxel chemotherapy for up to 6 cycles of treatment followed by AVASTIN as a single agent until disease progression.</p> <p><b>Metastatic Breast Cancer</b></p> <p>The recommended dose of AVASTIN for metastatic breast cancer treatment is 10 mg/kg of body weight given at weeks 1 and 3 of each 4-week cycle.</p> <p><b><u>Malignant Glioma (WHO Grade IV) - Glioblastoma</u></b></p> <p><u>The recommended dose of AVASTIN is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion. It is recommended that AVASTIN treatment be continued until progression of the underlying disease.</u></p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	AVASTIN (ROCHE)
	効能・効果	<p>再発膠芽腫 <b>Glioblastoma (grade IV glioma)</b> (10mg /kg 2週間毎点滴投与)</p> <p>以下全適応に対する原文 <b>Metastatic Colorectal Cancer</b></p> <p><b>Locally recurrent or metastatic Breast Cancer</b></p> <p><b>Advanced, metastatic or recurrent non-squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</b></p> <p><b>Advanced and/or metastatic Renal Cell Cancer</b></p> <p><b><u>Grade IV Glioma</u></b></p> <p><u>AVASTIN (bevacizumab) as a single agent, is indicated for the treatment of patients with Grade IV glioma after relapse or disease progression after standard therapy, including chemotherapy.</u></p>

		<p>用法・用量</p>	<p><b>Metastatic Colorectal Cancer</b></p> <p>The recommended dose of AVASTIN, administered as an IV infusion, is as follows;            First-line treatment: 5 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 7.5 mg/kg of body weight given once every 3 weeks            Second-line treatment: 10 mg/kg of body weight given every 2 weeks or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks.            It is recommended that AVASTIN treatment be continued until progression of the underlying disease.</p> <p><b>Locally recurrent or metastatic Breast Cancer</b></p> <p>The recommended dose of AVASTIN is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an IV infusion.            It is recommended that AVASTIN treatment be continued until progression of the underlying disease.</p> <p><b>Advanced, metastatic or recurrent non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer</b></p> <p>The recommended dose of AVASTIN in combination with carboplatin and paclitaxel is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an IV infusion. AVASTIN is administered in addition to carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles of treatment followed by AVASTIN as a single agent until disease progression.</p> <p><b>Advanced and/or metastatic Renal Cell Cancer</b></p> <p>The recommended dose of AVASTIN is 10 mg/kg given once every 2 weeks as an IV infusion. It is recommended that AVASTIN treatment be continued until progression of the underlying disease.            AVASTIN should be given in combination with</p>
--	--	--------------	--

		<p>IFN alfa-2a (ROFERON-A®). The recommended IFN alfa-2a dose is 9 MIU three times a week, however, if 9 MIU is not tolerated, the dosage may be reduced to 6 MIU and further to 3 MIU three times a week (see <i>CLINICAL TRIALS</i>). Please also refer to the ROFERON-A Product Information.</p> <p><b><u>Grade IV Glioma</u></b></p> <p><u>The recommended dose of AVASTIN is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion. It is recommended that AVASTIN treatment be continued until progression of the underlying disease.</u></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 1077 1382 2018"> <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> </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> </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> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>ガイドライ ン名</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> </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> </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)
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＞

国内外の代表的な試験結果を脳腫瘍関連ジャーナル・学会抄録から検索した。

FDA 承認の根拠となった試験を含む代表的な論文を提示した。国内では治験が終了したばかりで、現在学会で発表予定のため抄録を提出する（日本脳神経外科学会・欧州がん学会・米国脳腫瘍学会・日本脳腫瘍学会で発表予定）。

#### 1) 無作為化比較試験

以下の BRAIN 試験は無作為化比較試験ではないが、ヒストリカルコントロールとの比較試験を目指した試験で、Bevacizumab 単独群と、Bevacizumab + Irinotecan にランダムに振り分けられた上で試験が行われている。（添付文献 3）

Friedman HS et al., Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.

再発膠芽腫に対する Bevacizumab 単独群・Bevacizumab + Irinotecan 群の効果検討

Bev 単剤      6mPFS 42.6%    奏効率 28.2%    生存期間中央値 9.2 ヶ月

Bev+CPT-11   6mPFS 50.3%    奏効率 37.8%    生存期間中央値 8.7 ヶ月

Bev 単独でも十分に効果があることが明らかとなり、これを元に FDA で承認。

（添付文献 3 は NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers 2011 Ver.2 の引用文献番号 22, Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. の引用文献番号 83）

<海外におけるその他の臨床試験等>

上記の臨床試験の他に代表的な single arm の試験結果を提示

Kreisl TN, et al, Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):740-5. (添付文献 4)

再発膠芽腫 : Bev 単剤 6mPFS 29% 奏効率 35% 生存期間中央値 7.2 ヶ月

Vredenburgh JJ et al., Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007 Oct 20;25(30):4722-9. (添付文献 5)

再発膠芽腫 : Bev+CPT-11 6mPFS 46% 奏効率 57% 6 ヶ月生存割合 77%

<日本における臨床試験等>

1) 成田善孝他 JO22506-Avastin Study Group 再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単剤投与試験 (第 II 相臨床試験) 2011.10 日本脳神経外科学会総会抄録集 (添付文献 6)

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ベバシズマブ単剤投与の第 II 相臨床試験(治験 JO22506)が行われた。悪性神経膠腫 31 例が登録され、そのうち膠芽腫は 29 例であった。膠芽腫に対する PFS-6 は 33.9%、奏効率が 27.6%、投与回数中央値は 6 回、投与開始後の生存期間中央値は 10.5 ヶ月であった。治験薬投与開始時にステロイドを使用していた患者 11 例中 8 例でステロイドの減量(うち 2 例はステロイド投与中止)が可能であった。主な有害事象は、尿蛋白(41.9%)、高血圧(32.3%)、下痢(25.8%)であり、Grade 3 以上の有害事象は 41.9%に認められ、最も発現頻度が高かった事象は高血圧 (9.7%) であった。未知の重篤な有害事象は報告されなかった。Bev 投与中止に至った有害事象は、脳出血 1 例 (Grade 1) と好中球減少 1 例 (Grade 2) であった。日本人での安全性、有効性のデータが確認され承認申請を準備し、2011 年 7 月に医薬品医療機器総合機構(PMDA)に医薬品申請前相談を行ったが、過去に海外で実施された他剤の臨床試験成績を外部対照として各試験成績を比較・評価することには限界があり、非対照の臨床試験成績からは、再発 GBM 患者に対する本剤の高い臨床的有用性を推測させる相当の理由を見出すことは困難であることから、機構の見解としてはこのデータをもって承認申請を行うことが問題であると指摘をうけて、国内外での比較試験成績の提出を求められたが、再発膠芽腫を対象にした本剤の比較試験の実施は患者数の面からも倫理的側面からも困難であるため、適応外薬の要望を出すことになった。

2) 国内におけるベバシズマブを用いた症例報告

永根基雄他, テモゾロミド不応性悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単剤療法の治療効果 脳神経外科ジャーナル 2010 年 19 巻 10 号 Page758-66 (添付文献 7)

2009 年 8 月~2010 年 3 月までに IRB 承認のもと、インフォームドコンセントを行ったうえで自費診療にて Bev 単剤療法を施行された再発神経膠腫患者 5 例(再発退形成性星細胞腫 2 例, 再発膠芽腫 3 例)において以下のような治療成績が得られた。高度な有害事象は認められなかった。

症例番号	性別	年齢	KPS	組織型	Bev Line	Bev Cycle	奏効率	PFS (月)	OS (月)
1	女性	74	40	AA	3	7	SD	2.3	5.7
2	男性	51	70	AA	2	17	PR	7.4+	7.4
3	女性	60	70	GBM	2	4	SD	1.2	3.3
4	男性	77	40	GBM	2	1	NA	-	1.2

5	女性	32	70	Secondary GBM	3	4	SD	1.5+	1.5
---	----	----	----	------------------	---	---	----	------	-----

なお、当該施設においては再発悪性神経膠腫に対しカルボプラチン・エトポシド併用療法を行ってきたが、退形成性星細胞腫 1 例、膠芽腫 10 例における治療成績は 6 カ月無増悪生存率 0%、PFS 中央値 1.6 カ月、奏効率 0% (SD 率 40%)、生存期間中央値 4.4 カ月と十分な効果が得られず、高度の骨髄抑制が認められていた。また、プロカルバジン・テモゾロミド併用療法も成人再発悪性神経膠腫 6 例に対し行ったが、6 カ月無増悪生存率 0%、奏効率 0% (SD 率 25%) と明らかな有効性が認められていなかった。

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

1) Wong ET et al, Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Apr;9(4):403-7. (添付文献 8)

2005-2009 年までの 15 試験・548 症例の再発膠芽腫に対する bevacizumab 療法の meta-analysis を行った。PFS-6 および OS-6 はそれぞれ 45%・76%で、治療後の全生存期間中央値は 9.3 ヶ月であった。CR は 6%、PR は 49%、SD は 29%であった。

2) Xu T et al. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. BMC Cancer. 2010 Jun 2;10:252. (添付文献 9)

1976 から 2008 年までの論文から 741 例の悪性神経膠腫 (ベバシズマブ投与は 282 症例) の治療成績を解析した。再発悪性神経膠腫に対する Bev+CPT-11 による生存期間中央値は 10.96 ± 8.4 ヶ月、奏効率は 18.9% ± 20.5 と、従来の化学療法に比較して生存期間 (P = 0.024)、奏効率 (P = 0.00002) とともに有意に有益であった。

3) Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. Clin Med Insights Oncol. 2011;5:117-29. (添付文献10)

これまでの臨床試験からベバシズマブの再発膠芽腫に対する治療成績・安全性を検討した、ベバシズマブの臨床試験データをまとめた総説。ベバシズマブは FDA で唯一膠芽腫に認められている血管新生阻害薬であり、安全性・有効性が認められていると結論。

## (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) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers 2011 Ver.2 page 46 (BRAIN-D) (添付文献 1 1)

再発膠芽腫(Glioblastoma)・悪性神経膠腫(anaplastic gliomas)に対する治療として Bevacizumab, Bevacizumab+chemotherapy の記載がある。

### <日本における教科書等>

1) 脳腫瘍取り扱い規約第3版(日本脳神経外科学会・日本病理学会)金原出版 2010 悪性神経膠腫に対する再発時の投与プロトコール ページ 242

TMZ 治療中の再発に対しては ACNU・TMZ の記載とともに、bevacizumab が海外で用いられてものの国内では保健適応が無いことが記載されている。

2) がん診療レジデントマニュアル第5版(国立がん研究センター内科レジデント編、医学書院)

放射線併用 TMZ 療法後に再発した膠芽腫に対する本剤の有用性が報告されていることから、再発例に対してベバシズマブ単剤が信頼度★★(RCTの結果には基づいていないが、ほぼ一般治療として推奨されるコンセンサスが得られている)として記載されている。

#### (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) (添付文献 1 1)

再発膠芽腫(Glioblastoma)・悪性神経膠腫(anaplastic gliomas)に対する治療として Bevacizumab, Bevacizumab+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。

##### カナダのガイドライン

Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. page e129 (3.6 Systemic Therapy) (添付文献 1 2)

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>

膠芽腫に対する診療ガイドラインをがん診療ガイドライン委員会(日本癌治療学会)で作成中であり 2012年に発行予定。NCCNガイドライン等を参考に国内でも再発の膠芽腫に対してベバシズマブを記載することとした。

#### (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

日本臨床試験グループ(JCOG)－脳腫瘍グループでの調査では、回答のあった27施設中15施設で、個人輸入や院内のIRBを通して再発悪性神経膠腫に対してベバシズマブが使われているという結果が得られた。実際、近年の日本脳腫瘍学会、日本

脳神経外科学会の学術総会のプログラムを検索しただけでも、複数施設から、本剤の再発膠芽腫に対する使用経験が報告されている（日本脳腫瘍学会；第26回 亀田総合病院，第27回 北野病院，埼玉医科大学，第28回 北野病院，杏林大学，日本脳神経外科学会 第68回 北野病院，埼玉医科大学 第69回 杏林大学）。再発膠芽腫に対する標準治療がない現状では患者からの要望も強く、個人クリニック等でベバシズマブが投与されている。

(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>

**\*\*再発悪性神経膠腫**

神経膠腫の悪性度はグレード1から4に分類され、グレード4の腫瘍が膠芽腫(Glioblastoma)であり、グレード3-4の腫瘍は悪性神経膠腫と呼ばれる。グレード3の神経膠腫が再発した場合には、病理学的に悪性転化を示し膠芽腫に進展することが多いため、ベバシズマブの適応拡大を再発膠芽腫だけでなく、再発悪性神経膠腫とした。

<要望用法・用量について>

**\*\*再発悪性神経膠腫に対して1回10mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。**  
投与間隔は2週間毎。

国内治験(JO22506)試験においてこの投与量により治験が行われ、安全性が証明された。海外での投与法も10mg/kgが多く、この投与法は現在保険承認されている進行・再発結腸・直腸癌に対する投与法と同じであることから、国内における再発膠芽腫に対する投与法として妥当である。

(切除不能非小細胞肺癌：15mg/kg(体重)，投与間隔は3週間毎)

<臨床的位置づけについて>

1) 膠芽腫を含む悪性神経膠腫に対する国内外の標準治療は、手術+放射線+テモゾロミド(TMZ)である。再発症例に対する標準治療は薬物療法を含め存在せず、追加の薬物療法を行う事ができないまま死亡する患者が多数いる。NCCNのガイドラインにあるように海外ではベバシズマブが再発膠芽腫に対する標準治療として定着しつつあり、国内においても再発した悪性神経膠腫に対するセカンドラインとしてベバシズマブが標準治療となることが期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

再発悪性神経膠腫(膠芽腫)に対しては、すでに国内で治験(JO22506)が終了し、優れた治療成績と安全性が報告された。しかし医薬品医療機器総合機構からは、比較試験が行われていないことから、この治験結果で承認するのは困難との見解が得られている。膠芽腫の年間の新規発症数は2000人程度と希少がんであること、標準治療となる対照群の設定が困難であることから、臨床医にとって比較試験は困難であると考えている。

## 5. 備考

### <悪性神経膠腫の発生数>

原発性脳腫瘍は WHO では約 150 種類と複雑である、その中で最も多い悪性脳腫瘍は神経膠腫であり約 1/4 をしめる。脳腫瘍の発生頻度は人口 10 万人あたり 14.1 人と報告されている (Nakamura et al., IJCO 2011)。神経膠腫の悪性度はグレード 1 から 4 に分類され、グレード 4 の腫瘍が膠芽腫(Glioblastoma)であり、グレード 3 - 4 の腫瘍は悪性神経膠腫と呼ばれる。

国内での年間の膠芽腫 (グレード 4) の発生数は 2000 人、悪性神経膠腫 (グレード 3) は 1000 人程度と推定される。

### <その他>

## 6. 参考文献一覧

添付する参考文献は以下の通り

- (1) Stupp R et al., 初発膠芽腫に対する標準治療に関する論文 Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- (2) Yung WK et al., A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer. 2000 Sep;83(5):588-93.
- (3) Friedman HS et al., Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.
- (4) Kreisl TN, et al, Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):740-5.
- (5) Vredenburgh JJ et al., Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007 Oct 20;25(30):4722-9.
- (6) 成田善孝他 再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単独投与試験 (第II相臨床試験) 日本脳神経外科学会抄録 2011
- (7) 永根基雄他, テモゾロミド不応性悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単独療法の治療効果 脳神経外科ジャーナル2010年19巻10号 Page758-66
- (8) Wong ET et al, Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Apr;9(4):403-7.
- (9) Xu T et al. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. BMC Cancer. 2010 Jun 2;10:252.
- (10) Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. Clin Med Insights Oncol. 2011;5:117-29.
- (11)NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System

Cancers 2011 Ver.2

(12)Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme 2011:18(3):e126-e136

(13)Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme 2011:18(3):e126-e136

(13)米国アバスチン添付文書

(14)カナダアバスチン添付文書

(15)豪州アバスチン添付文書

」