

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	ベバシズマブ（欧米での販売名：Avastin）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	結腸・直腸癌
外国承認状況	米国（転移性結腸・直腸癌）、欧州（転移性結腸・直腸癌）
<p>[対象疾病について]</p> <p>転移性大腸癌患者数は急激な増加を辿り、2001 年癌死亡 30 万人のうち 37,000 人（12%）を占め、さらに 2015 年には癌死亡 45 万人のうち 66,700 人(15%)を占めると予想されている。転移性大腸癌に対する治療薬は、5FU+LV(ロイコボリン、国内は L 型ロイコボリン)と、イリノテカン又はオキサリプラチンの 3 剤の併用療法である FOLFIRI、FOLFOX 療法が海外において標準治療とされている。これら最新の治療法により、生存期間は best supportive care 群の 8 ヶ月から 19.5 ヶ月に延長している。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤（BV）は VEGF（vascular endothelial growth factor）に対するモノクローナル抗体であり、腫瘍血管新生を抑制することにより、腫瘍増殖を阻害する新規作用機序を有している。海外臨床試験では、IFL（一次治療）、FOLFOX4（二次治療）単独に対して BV 追加による延命効果が第Ⅲ相試験により検証されている。</p> <p>一次治療（初回化学療法）例を対象とした IFL（イリノテカン+急速静注 5FU/LV）+placebo(412 例)対 IFL+BV（5mg/kg/2w）（403 例）の比較試験では、OS: 15.6 月対 20.3 月（$p=0.00003$）、PFSPFS: 6.2 月対 10.6 月（$p<0.00001$）、奏効(CR+PR)率: 35%対 45%（$p=0.0029$）、奏効期間: 7.1 月対 10.4 月（$p=0.0014$）と優れた臨床効果を示した。（N Engl J Med 2004; 350: 2335-42）有害事象では、出血、血栓症、蛋白尿、高血圧などである。BV 群では消化管穿孔の症例が報告されており、注意が必要とされる。その後本剤に関して脳血管障害、心筋梗塞などの発生頻度が上昇する警告文が企業から出され、添付文書の改訂がなされている。二次治療例を対象とした E3200 試験では、FOLFOX4 対 FOLFOX4+BV 対 BV 単独の 3 群比較が実施されている。（ASCO2005 Abst #2）症例数は FOLFOX4+BV/FOLFOX4/BV で 289/290/243 例。OS:12.9 月/10.8 月/10.2 月。FOLFOX4+BV/FOLFOX4 の HR=0.76, $p=0.0018$。PFS:7.2 月/4.8 月/2.7 月。FOLFOX4+BV/FOLFOX4 の HR=0.64, $p<0.0001$。奏効率は 21.8/9.1/3.0%。毒性は同様に高血圧、出血、神経毒性、嘔気、血栓症が多い。3 例に腸管穿孔。この試験での BV 投与量は 10mg/kg/2w と高用量である。</p> <p>現在、一次治療例を対象とした FOLFOX4+/-BV と XELOX+/-BV の 4 群比較試験が海外で実施されており、BV の標準的一次治療法 FOLFOX4 との併用効果が確認される予定である。</p> <p>その他の臨床試験では 5FU（500mg/m²）/LV(500mg/m²)を対照群(36 例)として 5FU/LV+BV（5mg/kg/2w, 35 例）、5FU/LV+BV(10mg/kg/2w, 33 例)を比較検討した用量設定試験があり、BV の上乗せ効果（奏効率：17%, 40%, 24%; TTP:5.2 月, 9.0 月, 7.2 月; OS: 13.8 月, 21.5 月, 16.1 月）を認め、5mg/kg を一次治療での推奨</p>	

用量としている。(J Clin Oncol 2003; 21: 60-65) さらに、FU/LV/Placebo(105例)対FU/LV/BV(104例)の一次治療例での比較試験の結果、OS:12.9月対16.6月(HR=0.79, p=0.16), PFS: 5.5月対9.2月(HR=0.50, p=0.0002), 奏効率:15.2%対26.0% (p=0.055), 奏効期間: 6.8月対9.2月(HR=0.42, p=0.088)。一次治療としてイリノテカンの対象とならない対象においてもBV併用によりPFSで有意な改善を示した。(J Clin Oncol 2005; 23: 3697-3705)

さらに、2005ASCOにおいてBVは非小細胞肺癌(Carboplatin+Paclitaxel, E4599試験, #LBA4)、再発乳癌(Paclitaxel, E2100試験)でも第Ⅲ相試験成績が報告され、いずれもBV併用群が優れる結果であった。

[検討結果]

転移性大腸癌治療における本剤の意義は、一次、二次治療において検証されており、出血、血栓症、蛋白尿、高血圧、穿孔などの有害事象が報告されているが、従来の標準的抗がん剤治療に併用することによる臨床的有用性は確認されていると考えられる。FOLFOX4+BVはNCCNガイドラインでも一次治療として採択されており、FOLFOX以外にもFU/LV, IFLとの併用を支持する臨床試験成績がある。

現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第Ⅲ相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていることから、これら臨床成績及び主要な評価が終了した国内第Ⅰ相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。また、これと並行して、申請準備期間中及び審査期間中にFOLFOX4+BV療法に関する安全性確認試験を実施し、国内での使用実態を想定した臨床試験成績が収集されることが必要と考える。

なお、投与量に関しては、5mg/kgを2週毎とされているが、E3200試験では高用量が使用されている。これらについては高額な医療費も考慮して検討する必要がある。また、経口抗がん剤併用療法での有用性も今後の臨床試験成績に基づいて判断する必要がある。

(註) 第5回未承認薬使用問題検討会議(平成17年7月22日)における配付資料で「本剤の医療上の有用性について」の項の第2段落の3行目「PPF」とあるのは「PFS」の誤りでした。お詫びして訂正いたします。