

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書
 ベバシズマブ（遺伝子組換え）
 卵巣癌 10 mg/kg 2 週間間隔投与追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本婦人科腫瘍学会、日本産科婦人科学会	
要望内容	効能・効果	卵巣癌（既承認）
	用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として <u>1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔</u> で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。 (下線部の用法・用量を追加)
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	要望書提出当時は「パクリタキセル、リポソーム化ドキソルビシン又はトポテカン（一般名：ノギテカン塩酸塩）のうち一剤との併用により投与する場合、10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で投与する」の用法・用量が要望されていたものの、国内使用実態調査結果等を踏まえ、要望する併用薬をリポソーム化ドキソルビシンのみとする旨が要望者より説明された。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 卵巣癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 要望内容である 2 週間間隔での投与方法について、抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル、ノギテカン塩酸塩（以下、「ノギテカン」）又はリポソーム化ドキシソルビシン）にベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（以下、「AURELIA 試験」）成績に基づき、欧米等 6 カ国で承認されており、欧米等の診療ガイドラインにおいて、当該試験成績が引用されている。以上より、要望内容は海外において標準的治療の一つとして位置付けられており、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。したがって、医療上の有用性は「ウ」に該当すると判断した。</p>
--

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p>1.1 転移性結腸・直腸癌（以下、「mCRC」） フルオロウラシルを含む静注化学療法との併用による mCRC の一次治療又は二次治療。 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカン塩酸塩水和物（以下、「イリノテカン」）又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチンを含む化学療法との併用による、本剤を含む一次治療レジメンの施行後に増悪した mCRC 患者の二次治療。 使用上の制限：結腸癌の術後補助療法には使用できない。</p> <p>1.2 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）の一次治療 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、扁平上皮癌を除く切除不能な局所進行、再発又は転移性の NSCLC の一次治療。</p> <p>1.3 再発膠芽腫 成人の再発膠芽腫の治療。</p> <p>1.4 転移性腎細胞癌 インターフェロン α との併用による転移性腎細胞癌の治療。</p> <p>1.5 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌 パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンとの併用による治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療。</p>

	<p>1.6 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用とその後の単独投与による Stage III又はIVの上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回切除術後の治療。 パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴のある、白金系抗悪性腫瘍剤（以下、「白金製剤」）抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療。 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用又はカルボプラチン及びゲムシタビン塩酸塩（以下、「ゲムシタビン」）との併用とその後の単独投与による白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>1.7 肝細胞癌 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「アテゾリズマブ」）との併用による全身化学療法未治療の切除不能又は転移性肝細胞癌の治療。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2.1 用法に関する重要な情報 待機的手術の前 28 日間は投与を中断すること。大手術後は、28 日以上経過し、十分な創傷治癒が得られるまでは本剤を投与しないこと。</p> <p>2.2 mCRC フルオロウラシルを含む静注化学療法と併用する場合の本剤の推奨用法・用量は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IFL（急速静脈内投与）と併用する場合：5 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。 ・ FOLFOX4*と併用する場合：10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。 ・ 本剤を含む一次治療レジメンの施行後に増悪した患者に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカン又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチンを含む化学療法と併用する場合：5 mg/kg を 2 週間間隔又は 7.5 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。 <p>*：2週間を1サイクルとして、第1日目に①オキサリプラチン85 mg/m²を120分以上かけて静脈内投与、第1及び2日目に②レボホリナートカルシウム200 mg/m²を120分以上かけて静脈内投与、③フルオロウラシル400 mg/m²を急速静脈内投与（両日とも②の投与終了直後）した後、フルオロウラシル600 mg/m²を22時間以上かけて静脈内投与</p> <p>2.3 扁平上皮癌を除く NSCLC の一次治療 推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2.4 再発膠芽腫 推奨投与量は 10 mg/kg であり、2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2.5 転移性腎細胞癌 推奨投与量は 10 mg/kg であり、インターフェロン α との併用により 2 週間</p>

間隔で点滴静注する。

2.6 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌

推奨投与量は 15 mg/kg であり、パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンとの併用により 3 週間間隔で点滴静注する。

2.7 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌

初回外科的切除後の StageⅢ又はⅣ病変

推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 3 週間間隔で 6 サイクルまで点滴静注し、その後、最大 22 サイクル又は疾患進行のどちらか早い時点まで、本剤 15 mg/kg の単独投与を 3 週間間隔にて行う。

再発病変

白金製剤抵抗性

推奨投与量は 10 mg/kg であり、パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン又はトポテカン（1週間間隔投与）との併用により 2 週間間隔で点滴静注する。

推奨投与量は 15 mg/kg であり、トポテカン（3週間間隔投与）との併用により 3 週間間隔で点滴静注する。

白金製剤感受性

推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 3 週間間隔で 6～8 サイクル点滴静注し、その後、疾患進行が認められるまで、本剤 15 mg/kg の単独投与を 3 週間間隔で行う。

推奨投与量は 15 mg/kg であり、カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用により 3 週間間隔で 6～10 サイクル点滴静注し、その後、疾患進行が認められるまで、本剤 15 mg/kg の単独投与を 3 週間間隔で行う。

2.8 肝細胞癌

推奨投与量は 15 mg/kg であり、アテゾリズマブ 1,200 mg との併用により 3 週間間隔で疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで点滴静注する。アテゾリズマブの推奨用法・用量については、投与開始前に同剤の添付文書を参照すること。

2.9 副作用による用法・用量の変更

特定の副作用が発現した場合の用法・用量の変更の指針を表 1 に示す。本剤の減量は推奨されない。

表 1：副作用による用法・用量の変更

副作用	重症度	対応
消化管穿孔及び瘻孔	<ul style="list-style-type: none"> • 消化管穿孔（全 Grade） • 気管食道瘻（全 Grade） • 瘻孔（Grade 4） • 内臓を含む瘻孔形成 	投与中止

	創傷治癒合併症	• すべて	十分な創傷治癒が得られるまで投与を中断する。創傷治癒合併症の回復後に本剤の投与を再開することの安全性は確立されていない。
		• 壊死性筋膜炎	投与中止
	出血	• Grade 3/4	投与中止
		• 小さじ半杯 (2.5 mL) 以上の喀血の最近の既往歴	投与中断
	血栓塞栓性事象	• 動脈血栓塞栓症 (重度)	投与中止
		• 静脈血栓塞栓症 (Grade 4)	投与中止
	高血圧	• 高血圧クリーゼ • 高血圧性脳症	投与中止
		• 高血圧 (重度)	内科的治療でコントロールできない場合は投与を中断し、コントロールできたら再開する。
	可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	• すべて	投与中止
	腎障害及びタンパク尿	• ネフローゼ症候群	投与中止
• ネフローゼ症候群を伴わない 2 g/24 時間以上のタンパク尿		タンパク尿が 2 g/24 時間を下回るまで投与を中断する。	
注入に伴う反応	• 重度	投与中止	
	• 臨床的に重要	点滴を中断し、症状が消失してから速度を下げ、再開する。	
	• 軽度、臨床的に重要でない。	点滴速度を下げる。	
うっ血性心不全	すべて	投与中止	

2.10 調製方法及び投与方法

調製方法

- 適切な無菌操作を行う。
- 滅菌済みの針と注射器を使用して本剤の調製を行う。
- 輸液の調製を行う前に、バイアルを目視検査し、粒子状物質や変色の有無を確認する。溶液に濁り、変色又は粒子状物質がみられる場合は、バイアルを廃棄すること。
- 必要量の本剤をとり、総量 100 mL となるように 0.9%塩化ナトリウム注射液 (USP) で希釈する。デキストロース溶液と共に投与又は混合しないこと。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤は防腐剤を含有しないため、バイアル内に残った未使用の溶液は廃棄する。 ・ 希釈済みの本剤溶液は、2～8℃（36～46℉）で最大8時間保存できる。 ・ 本剤と、ポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製点滴バッグとの不適合性は確認されていない。 <p><u>投与方法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 点滴静注により投与する。 ・ 初回投与時：90分かけて点滴投与する。 ・ 2回目以降投与時：初回投与で忍容性が確認できれば、2回目の投与は60分間で行う。2回目の60分投与で忍容性が確認できれば、それ以降の投与はすべて30分間で行う。
承認年月 (または米国における 開発の有無)	(白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌) 2014年11月14日
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用による成人の mCRC の治療。</p> <p>パクリタキセルとの併用による成人の転移性乳癌の一次治療。</p> <p>カペシタビンとの併用による、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む他の化学療法による治療が適切でないと考えられる成人の転移性乳癌の一次治療。過去12カ月以内に術後補助療法としてタキサン系及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法レジメンを投与された患者は、カペシタビンとの併用による本剤の投与対象から除外する。</p> <p>白金製剤を含む化学療法との併用による、成人の切除不能な進行、転移性又は再発の、扁平上皮癌を主体としない NSCLC の一次治療。</p> <p>エルロチニブとの併用による、成人の上皮成長因子受容体(以下、「EGFR」)遺伝子変異陽性の切除不能な進行、転移性又は再発の非扁平上皮 NSCLC の一次治療。</p> <p>インターフェロン α-2a との併用による成人の進行・転移性腎細胞癌の一次治療。</p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用又はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、成人の進行(国際婦人科連合(以下、「FIGO」)進行期分類ⅢB期、ⅢC期又はⅣ期)上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療。</p>

	<p>カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤、血管内皮細胞増殖因子（以下、「VEGF」）阻害剤あるいは VEGF 受容体に対する標的薬による治療歴のない、成人の白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴があり、本剤、VEGF 阻害剤又は VEGF に対する標的薬による治療歴のない、成人の白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>パクリタキセル及びシスプラチン又は代替として、白金製剤による治療を受けることのできない患者に対するパクリタキセル及びトポテカンとの併用による、成人の治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本剤の投与は、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師の監督下で行うこと。</p> <p><u>用量</u></p> <p><u>mCRC</u></p> <p>推奨投与量は 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔、若しくは 7.5 mg/kg（体重）又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p><u>NSCLC</u></p> <p><u>白金製剤を含む化学療法との併用による扁平上皮癌を除く NSCLC の一次治療。</u></p> <p>本剤と白金製剤を含む化学療法との併用投与を最大 6 サイクル施行した後、病勢の進行が認められるまで本剤の単独投与を行う。</p> <p>推奨投与量は 7.5 mg/kg（体重）又は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>NSCLC に対する臨床効果は、7.5 mg/kg（体重）及び 15 mg/kg（体重）の両用量で確認されている。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p>

	<p><u>エルロチニブとの併用による EGFR 遺伝子変異陽性の扁平上皮癌を除く NSCLC の一次治療。</u></p> <p>本剤とエルロチニブの併用投与を開始する前に、EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。偽陰性又は偽陽性判定を避けるために、十分に検証された信頼性の高い検査法を選択することが重要である。</p> <p>エルロチニブとの併用時の本剤の推奨用量は、15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>本剤とエルロチニブの併用投与は、病勢の進行が認められるまで継続することが推奨される。</p> <p>エルロチニブの用量・用法については、同剤の添付文書を参照のこと。</p> <p><u>進行・転移性の腎細胞癌</u></p> <p>推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p><u>上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌</u></p> <p>初回治療：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルに 6 サイクルまで併用し、その後、最大 15 カ月間、疾患進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い時点まで、本剤単独投与を行う。推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>白金製剤感受性の再発例の治療：本剤をカルボプラチン及びゲムシタビンに 6 サイクルから最大 10 サイクルまで、又はカルボプラチン及びパクリタキセルに 6 サイクルから最大 8 サイクルまで併用し、その後、疾患進行まで本剤単独投与を行なう。推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>白金製剤抵抗性の再発例の治療：本剤は、パクリタキセル、トポテカン（1 週間間隔投与）又はリポソーム化ドキシソルビシンのうちいずれか一剤との併用により投与すること。推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、2 週間間隔で点滴静注する。本剤をトポテカン（3 週間間隔にて第 1～5 日目に投与）と併用する場合、推奨投与量は 5 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。本剤の投与は、疾患進行又は許容できない毒性がみられるまで継続することが推奨される。</p> <p><u>子宮頸癌</u></p> <p>パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンのいずれかの化学療法レジメンと併用する。</p> <p>本剤の推奨用量は、15 mg/kg（体重）の 3 週間間隔点滴静注である。</p> <p>疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続することが推奨される。</p>
--	--

	<p><u>特殊な集団</u></p> <p>高齢患者：65歳以上の患者に使用する際の用量調節は不要である。</p> <p>腎機能障害患者：腎機能障害患者における安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p>肝機能障害患者：肝機能障害患者における安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p><u>小児</u></p> <p>18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。現在入手可能なデータは4.8項、5.1項、5.2項に記載されているが、用量に関する推奨を示すことはできない。</p> <p>小児では、結腸癌、直腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌、子宮頸癌、腎臓癌の治療を目的として本剤が使用されることはない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>初回投与は90分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。60分投与の忍容性が良好であれば、次回以降の投与は30分間で行っても良い。</p> <p>加圧静脈内投与やボラス（急速静脈内）投与は行わない。</p> <p>副作用を理由とした用量減量は推奨されない。用量減量が必要と考えられる場合は、投与を中止又は一時的に中断すること。</p> <p><u>製剤の取り扱い又は投与に際しての注意事項</u></p> <p>本剤の点滴静注液はグルコース溶液と共に投与又は混合しないこと。製剤は、6.6項に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。</p>
承認年月 （または英国における開発の有無）	（白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌）2014年7月31日
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	英国と同様
承認年月 （または独国における開発の有無）	英国と同様
備考	

4) 仏国	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	英国と同様
承認年月 (または仏国における開発の有無)	英国と同様
備考	
5) 加国 ³⁾	
効能・効果	<p><u>mCRC</u></p> <p>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用による mCRC の一次治療。</p> <p>結腸・直腸癌に対する現行の標準治療に関するガイドラインを考慮すること。</p> <p>イリノテカンとの併用に関する詳細は、「薬物相互作用」を参照のこと。</p> <p>イリノテカン、フルオロウラシル、ロイコボリンに関する追加情報は、各製剤の添付文書を参照のこと。特に、用量調節に関するガイダンスは「用法用量」を参照のこと。</p> <p><u>局所進行、転移性又は再発 NSCLC</u></p> <p>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、扁平上皮癌を除く切除不能な進行、転移性又は再発の非扁平上皮 NSCLC の治療。</p> <p><u>白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌</u></p> <p>カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療。ただし、患者は、本剤を含む VEGF を標的とした治療の治療歴を有しないこと。</p> <p>白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌における本剤の有効性は、白金製剤を含む化学療法を受けた後 6 カ月以降に初めて再発した患者における無増悪生存期間（以下、「PFS」）の改善に基づいている。なお、本剤による全生存期間（以下、「OS」）の延長効果は示されていない。</p> <p><u>白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌</u></p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法歴を有する、白金製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。ただし、患者は、本剤を含む VEGF を標的とした治療の治療歴を有しないこと。</p>

	<p>白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌における本剤の有効性は、最低4サイクルの白金製剤を含む化学療法を完遂し、直近の白金製剤を含む化学療法を受けてから6カ月以内に疾患進行が認められた患者におけるPFSの改善に基づいている。なお、本剤によるOSの延長効果は示されていない。</p> <p>悪性神経膠腫 (WHO Grade IV) - 膠芽腫</p> <p>lomustine*との併用による、前治療後に再発又は疾患進行をきたした膠芽腫患者の治療。</p> <p>再発膠芽腫に対する本剤の有効性は、EORTC26101試験におけるPFSの改善に基づいているが、当該試験においてOSの延長効果は示されていない。</p> <p>(以下、検討会議注) *：本邦未承認</p> <p>小児</p> <p>18歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>他の生物学的製剤で代用する場合は、処方医の同意が必要である。</p> <p>投与に関する注意事項</p> <p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。減量は推奨されない。以下の事象が発現した場合は投与を中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 消化管穿孔（消化管の穿孔、消化管内の瘻孔形成、腹腔内膿瘍） • 消化管以外から生じた内瘻、気管食道瘻又はGrade 4の瘻孔 • 医学的介入を要する創離開及び創傷治癒合併症 • 壊死性筋膜炎 • 重篤な出血又は最近の咯血 • 重度の動脈血栓塞栓性事象 • 生命を脅かす（Grade 4）静脈血栓塞栓症（肺塞栓症を含む） • 内科的治療でコントロール困難な重度の高血圧 • 高血圧クリーゼ又は高血圧性脳症 • 可逆性後白質脳症症候群（PRES） • ネフローゼ症候群 <p>以下に該当する場合又は以下の事象が発現した場合は投与を一時中断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 待機的手術前4週間以内 • 追加検査を要する中等度から重度のタンパク尿 • 重度のinfusion reaction <p>推奨用量及び用量調節</p> <p>mCRC</p> <p>推奨投与量は5 mg/kg（体重）であり、14日間間隔で点滴静注する。</p>

	<p>局所進行、転移性又は再発 NSCLC 推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、3 週間間隔で点滴静注する。 臨床試験では、本剤とカルボプラチン及びパクリタキセル療法との併用投与を最大 6 サイクル施行した後、疾患進行が認められるまで本剤の単独投与が行われた。</p> <p>白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。本剤はカルボプラチン及びゲムシタピンと併用し、6 サイクルから最大 10 サイクル投与した後、疾患進行が認められるまで、本剤単独投与を継続する。</p> <p>白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 パクリタキセル、トポテカン（1 週間間隔投与）又はリポソーム化ドキシロビシンのいずれかと併用する場合、本剤の推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、2 週間間隔で点滴静注する。トポテカン（3 週間間隔にて第 1～5 日目に投与）と併用する場合、本剤の推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>悪性神経膠腫（WHO Grade IV）-膠芽腫 推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、lomustine（6 週間間隔投与）との併用により、疾患進行が認められるまで、2 週間間隔で点滴静注する。第 1 サイクルでは、lomustine を 90 mg/m²（最大 160 mg/m²）で経口投与することが推奨される。第 1 サイクルで Grade>1 の血液毒性が認められなかった場合は、第 2 サイクル以降は 110 mg/m²（最大 200 mg/m²）に増量することができる。</p> <p>投与方法 加圧静脈内投与やボーラス（急速静脈内）投与は行わない。 初回投与は 90 分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。60 分投与の忍容性が良好であれば、次回以降の投与は 30 分間で行っても良い。 本剤の点滴静注液はデキストロース溶液又はグルコース溶液と共に投与又は混合しないこと。本剤をデキストロース溶液（5%）で希釈すると、濃度依存性の劣化傾向を示すことが確認されている。 本剤とポリ塩化ビニル製バッグ又はポリオレフィン製バッグとの不適合性は確認されていない。 本剤の調製は、医療従事者が無菌操作を用いて行うこと。必要量の本剤をとり、0.9%塩化ナトリウム溶液で必要な投与量に希釈する。最終溶液中の本剤濃度は、1.4～16.5 mg/mL の範囲に収まるようにする。 製剤は防腐剤を含有しないため、バイアル内に残った未使用の溶液は廃棄す</p>
--	---

	<p>る。非経口薬剤の使用にあたっては、投与前に粒子状物質と変色の有無を肉眼的に検査すること。</p> <p>本剤は硝子体内投与用に設計されていない。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	(白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌) 2015年9月28日承認
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<p>mCRC フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用による mCRC の治療。</p> <p>局所再発又は転移性乳癌 パクリタキセルとの併用による、アントラサイクリン系薬剤が禁忌である転移性乳癌患者の一次治療。</p> <p>扁平上皮癌を除く進行、転移性又は再発の NSCLC カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、扁平上皮癌を除く切除不能な進行、転移性又は再発の NSCLC の一次治療。</p> <p>進行・転移性腎細胞癌 インターフェロン α-2a との併用による進行・転移性腎細胞癌の治療。</p> <p>Grade IVの神経膠腫 単独投与による、化学療法を含む標準治療後に再発又は疾患進行をきたした Grade IVの神経膠腫の治療。</p> <p>上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による進行 (FIGO 進行期分類 III B 期、III C 期又はIV期) 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の一次治療。</p> <p>再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用、又はカルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤又は VEGF を標的とした血管新生阻害剤による治療歴のない白金製剤感受性の再発の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p> <p>パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法歴を有し、本剤又は血管新生阻害剤による治療歴のない白金製剤抵抗性の再発の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療。</p>

	<p>子宮頸癌 パクリタキセル及びシスプラチンとの併用による、治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療。シスプラチンに忍容性がない又は適応がない場合は、本剤とパクリタキセル及びトポテカンの併用も許容可能な選択肢である。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>一般留意事項 生物学的製剤のトレーサビリティの向上のために、投与された製剤の商品名とロット番号を薬剤処方記録に明確に記録すること。 本剤の投与は、抗悪性腫瘍薬の使用経験のある医師の監督下で行うこと。</p> <p>推奨用量</p> <p>mCRC 本剤の点滴静注時の推奨投与量は以下のとおりである。 一次治療： 本剤 5 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 7.5 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。 二次治療： 本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔、又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。 疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>局所再発又は転移性乳癌 推奨投与量は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。 疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>扁平上皮癌を除く進行、転移性又は再発の NSCLC カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用における推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、を 3 週間間隔で点滴静注する。 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与を最大 6 サイクル施行した後、病勢の進行が認められるまで本剤の単独投与を行う。</p> <p>進行・転移性腎細胞癌 推奨投与量は 10 mg/kg（体重）であり、2 週間間隔で点滴静注する。 疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。 本剤はインターフェロン α-2a（Roferon-A[®]）と併用して投与すること。インターフェロン α-2a の推奨用量は 9 MIU の週 3 回投与であるが、9 MIU に忍容性がない場合は、6 MIU 又は 3 MIU の週 3 回投与まで減量して良い。 Roferon-A[®]の製品情報も参照のこと。</p> <p>Grade IVの神経膠腫 推奨投与量は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔であり、点滴静注により投与する。</p>

	<p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌</p> <p>本剤の点滴静注時の推奨投与量は以下のとおりである。</p> <p>初回治療</p> <p>本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔でカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により最大 6 サイクルまで投与した後、本剤単独投与を行う。本剤の投与は、投与開始から 15 カ月又は疾患進行が認められるかのどちらか早い時点まで継続することが推奨される。</p> <p>再発治療</p> <p>白金製剤感受性</p> <p>本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔でカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により 6 サイクルから最大 8 サイクル投与した後、本剤単独投与を疾患進行まで継続する。</p> <p>本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔でカルボプラチン及びゲムシタビンとの併用により 6 サイクルから最大 10 サイクル投与した後、本剤単独投与を疾患進行まで継続する。</p> <p>白金製剤抵抗性</p> <p>本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で以下の薬剤との併用により投与する。－パクリタキセル、トポテカン（1 週間間隔投与）又はリポソーム化ドキシソルビシン。又は、本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔でトポテカン（3 週間間隔投与、1～5 日目投与）と併用により投与する。</p> <p>疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>子宮頸癌</p> <p>パクリタキセル及びシスプラチンとの併用、若しくは、シスプラチンに忍容性又は適応がない場合は、パクリタキセル及びトポテカンとの併用により本剤を投与する。</p> <p>本剤の推奨投与量は 15 mg/kg（体重）であり、3 週間間隔で点滴静注する。疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが推奨される。</p> <p>減量</p> <p>副作用を理由とした本剤の減量は推奨されない。減量が必要と考えられる場合は、本剤の投与を中止又は一時的に中断すること。</p> <p>投与に関する特記事項</p> <p>小児</p> <p>小児及び青少年（18 歳未満）における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>高齢者</p> <p>65 歳以上の患者に使用する際の用量調整は不要である。</p>
--	--

	<p>腎機能障害 腎機能障害患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p>肝機能障害 肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</p> <p>輸液の調製 本剤の調製は、医療従事者が無菌操作を用いて行うこと。滅菌済みの針と注射器を使用して本剤の調製を行う。必要量の本剤をとり、0.9%塩化ナトリウム溶液で必要な投与量に希釈する。本剤の最終溶液中の濃度は、1.4～16.5 mg/mL の範囲に収まるようにする。 本剤の点滴静注液はデキストロース溶液又はグルコース溶液と共に投与又は混合しないこと。</p> <p>投与方法 初回投与時は 90 分かけて点滴静注すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。60 分投与の忍容性が良好であれば、次回以降の投与は 30 分間で行っても良い。 加圧静脈内投与やボラス（急速静脈内）投与は行わない。 本剤は硝子体内投与用に設計されていない。</p>
<p>承認年月 （または豪 州における 開発の有 無）</p>	<p>（白金製剤抵抗性上皮性卵巣癌）2014年11月19日</p>
<p>備考</p>	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>AURELIA 試験⁵⁾</p> <p>白金製剤抵抗性（白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル以上施行後、疾患進行までの期間が 6 カ月未満の場合）の上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者を対象に、治験担当医師により選択された化学療法（パクリタキセル、トポテカン又はリポソーム化ドキシルビシンのいずれか）に本剤 10 mg/kg を 2 週間間隔又は 15 mg/kg を 3 週間間隔で併用投与した際の有効性及び安全性を化学療法単独と比較することを目的とした、無作為化非盲検第Ⅲ相試験が Roche 社により実施された（「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。</p>
--

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<海外における臨床試験等>

1) Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014; 32: 1302-8⁵⁾

白金製剤を含む化学療法の終了から6カ月以内に疾患進行が認められた卵巣癌患者（白金製剤に不応であった患者、腸閉塞の既往歴のある患者、3レジメン以上の前治療歴を有する患者は不適格とした）361例を対象に、化学療法単独に対する本剤と化学療法との併用投与の優越性を検証することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験（AURELIA試験）が実施された。

用法・用量は、本剤併用療法群では治験担当医師により選択された下記①～③の化学療法に本剤10 mg/kgを2週間間隔又は15 mg/kgを3週間間隔で静脈内注射にて併用投与、化学療法単独群では①～③の化学療法を投与することとされた。

① パクリタキセル80 mg/m²を1週間間隔で静脈内投与

② 4週間を1サイクルとして、トポテカン4 mg/m²を第1、8及び15日目に静脈内投与、又は3週間を1サイクルとして、1.25 mg/m²を第1～5日目に静脈内投与

③ 4週間を1サイクルとして、リポソーム化ドキシソルビシン40 mg/m²を第1日目に静脈内投与

有効性について、主要評価項目であるRECIST v.1.0に基づく治験責任医師判定によるPFSの中央値は本剤併用療法群6.7カ月、化学療法単独群3.4カ月であり、ハザード比 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は0.48、[0.38, 0.60]、P<0.001（非層別log-rank検定）であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、本剤併用療法群で5例（好中球数減少に伴う感染、消化管出血、消化管穿孔、心停止及びショック各1例）、化学療法単独群で5例（好中球数減少に伴う感染、心不全、敗血症性ショック、腹膜炎、消化管出血各1例）に認められた。また、下表のGrade 3以上の注目すべき有害事象が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	本剤併用療法群 179 例	化学療法単独群 181 例
高血圧	13 (7)	2 (1)
タンパク尿	3 (2)	0
消化管穿孔	3 (2)	0
瘻孔/膿瘍	2 (1)	0
出血	2 (1)	2 (1)
動脈血栓塞栓症	4 (2)	0
静脈血栓塞栓症	5 (3)	8 (4)
可逆性後白質脳症症候群	1 (1)	0
うっ血性心不全	1 (1)	1 (1)

2) Stockler MR, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 1309-16⁶⁾

AURELIA試験において、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of

Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module 28 (以下、「EORTC QLQ-OV28」)を用いて、ベースライン時から疾患進行が認められるまで、2又は3サイクル(8又は9週)ごとにpatient reported outcome (以下、「PRO」)が評価された。

PROに関する主要仮説は、「EORTC QLQ-OV28の腹部/消化器症状サブスケール(項目31-36)に関して、投与開始後8又は9週目の時点で15%以上(15ポイント以上)の改善を達成した患者の割合は化学療法単独群より本剤併用療法群の方が高い」と設定された。投与開始後8又は9週目の質問票データが得られなかった患者は非改善例としてカウントされた。また、疾患進行が認められるまでのすべての評価時点における質問票データを線形混合モデル反復測定法で解析した。

結果について、無作為化された患者361例のうち、89%でベースライン時の質問票データが得られた。腹部/消化器症状サブスケールに関して投与開始後8又は9週目の時点で15%以上の改善を達成した患者の割合は、化学療法単独群より本剤併用療法群で統計学的に有意に高かった(本剤併用療法群21.9%、化学療法単独群9.3%、両群間の差[95%CI](%) : 12.7 [4.4, 20.9]、 $p=0.002$)。すべての評価時点を検討した線形混合モデル反復測定解析においても、化学療法単独群と比較して本剤併用療法群で良好であった(両群間の差[95%CI](ポイント) : 6.4 [1.3, 11.6]、 $p=0.015$)。

3) del Carmen MG, et al. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 369-74⁷⁾

白金製剤感受性の再発卵巣癌(上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌)患者54例を対象に、リポソーム化ドキソルビシン、カルボプラチン及び本剤の併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、リポソーム化ドキソルビシン 30 mg/m^2 、カルボプラチンAUC $5\text{ mg/mL}\cdot\text{min}$ 相当量及び本剤 10 mg/kg を第1及び15日目に静脈内投与(最大10サイクル)することとされた。

有効性について、主要評価項目とされたRECISTに基づく奏効率[95%CI](%)は72.2 [58.4, 83.5]であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、肺塞栓症1例であり、試験治療との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、3/54例(5.6%)に認められ、その内訳はGrade 4の血小板減少症、Grade 3の小腸/大腸閉塞症/小腸穿孔、Grade 3の腹部膿瘍各1例(1.9%)であった。Grade 3以上の注目すべき有害事象は25/54例(46.3%)に認められ、その内訳は好中球減少9例(16.7%)、高血圧及びタンパク尿各6例(11.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群4例(7.4%)、口内炎及び深部静脈血栓症各2例(3.7%)、小腸穿孔、急性腎不全及び血圧上昇各1例(1.9%)(重複あり)であった。

<日本における臨床試験等>

再発卵巣癌患者に対して本剤と他の抗悪性腫瘍剤とを併用投与した報告^{8)~9)}が確認されたほか、要望者により使用実態調査が実施された（「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

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

<Peer-reviewed journal の総説>

1) Li J et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clin Transl Oncol (2015); 17: 673-83¹⁰⁾

AURELIA 試験⁵⁾を含む4つの第Ⅲ相試験を利用したメタ・アナリシスが実施され、初発及び再発の卵巣癌患者に対して化学療法に本剤を上乗せすることにより、PFS 及び奏効率が改善する旨が記載されている。

2) Aravantinos G, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. J Ovarian Res. 2014; 7: 57¹¹⁾

VEGFの過剰発現と卵巣癌の増殖・進展等との関連が報告されており、VEGFを標的とした治療の有用性が検討されてきたこと、及びAURELIA試験等において、初発及び再発の卵巣癌患者に対して標準的な化学療法に本剤を併用することにより、統計学的に有意な治療成績の向上が示された旨が記載されている。

3) Monk BJ, et al. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 10: x53- x58¹²⁾

AURELIA試験を含む初発又は再発の卵巣癌患者を対象とした4つの第Ⅲ相試験において有効性が検証された本剤について、初回治療又は再発治療のいずれで投与すべきかについて検討されている。

4) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 558-65¹³⁾

AURELIA試験を含む4つの第Ⅲ相試験において、本剤によるPFSの延長が認められており、VEGFを介した血管新生に係るシグナル伝達経路は卵巣癌における効果的な治療標的であることが示された旨が記載されている。また、本剤を使用する最適な治療ライン、効果予測因子となるバイオマーカーについては、引き続き検討が必要な旨が記載されている。

5) Heitz F, et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. Adv Ther. 2012; 29: 723-35¹⁴⁾

10年以上にわたって卵巣癌の全身化学療法による治療成績の向上について様々な検討が行われており、有害事象を増加させずに治療成績を改善した結果は得られていなかったものの、AURELIA試験等において本剤が有効性を示した旨が記載されている。

(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) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition.¹⁵⁾

AURELIA試験等の結果から、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる可能性がある旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) がん診療 UP TO DATE¹⁶⁾

2) がん診療レジデントマニュアル 第8版¹⁷⁾

いずれの教科書においても、AURELIA試験の結果について記載されている。

3) 新臨床腫瘍学 改訂第5版¹⁸⁾

卵巣癌の治療における分子標的治療薬の項に、本剤が白金製剤感受性再発に対してカルボプラチン、ゲムシタビン併用療法への上乗せ効果の有無を検証した OCEANS 試験、白金製剤抵抗性再発に対して様々な化学療法への上乗せ効果の有無を検証した AURELIA 試験の両者で、ともに PFS を有意に改善した旨、本剤による腸管穿孔は前治療歴数が3以上の患者でリスクが高くなることが本剤単独投与の第Ⅱ相試験から報告されており、AURELIA 試験ではそれ以外に腸閉塞の既往、人工肛門の既往、消化管浸潤が疑われる患者などが除外されており、対象患者の慎重な選択が重要である旨が記載されている。

(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>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Version.1. 2021 (米国)¹⁹⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、AURELIA試験の結果に基づき、リポソーム化ドキシルビシン、パクリタキセル、トポテカンのいずれかと本剤10 mg/kgの2週間間隔投与との併用投与がcategory 2Aで推奨されている。

2) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (欧州)²⁰⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、AURELIA試験 [エビデンスレベル I、推奨グレードB] の結果が記載されている。

3) Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version 米国)²¹⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象とした AURELIA 試験の成績が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版（日本婦人科腫瘍学会編）²²⁾
 白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、①前回治療と交差耐性のない本剤単独治療、及び②本剤を加えた併用治療がいずれも推奨の強さ 2、エビデンスレベル B で記載されている。また、上記②について AURELIA 試験⁵⁾ が引用されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

要望内容に係る開発は本邦では行われていない。

(2) 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について

日本婦人科腫瘍学会により実施された、卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与に関する国内使用実態調査の結果は以下のとおりであった。²³⁾

【調査目的】

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与の、本邦における使用実態及び有効性・安全性を確認する。

【調査結果】

2018 年 10 月 10 日に全 388 施設へ調査票を送付した。うち 2019 年 2 月 28 日までに 155 施設より回答を得た（回答率：39.9%）。

患者背景に関する情報

1) -1 本剤の用法・用量

用法・用量	例数 ^{注1)}
15 mg/kg 3 週間間隔	997
15 mg/kg 4 週間間隔	476
10 mg/kg 2 週間間隔	264
その他 ^{注2)}	2
総計	1,739

注1) 1 症例で複数の投与スケジュールにて治療している場合、重複してカウント

注2) 15mg/kg 3 又は 4 週間間隔

1) -2 本剤の用法・用量毎の併用薬剤

用法・用量	例数				
	リポソーム化 ドキシソルピシン	ゲムシタビン	パクリタキセル	ノギテカン	その他 ^{注3)}
15 mg/kg 3 週間間隔	209	233	429	130	127
15 mg/kg 4 週間間隔	217	44	111	52	61
10 mg/kg 2 週間間隔	176	7	73	0	24 ^{注4)}
その他	0	0	0	0	2

総計	602	284	613	182	214
注3)	本剤単独投与での使用も含まれる				
注4)	イリノテカン 16 例、シスプラチン 7 例及びカルボプラチン 1 例				
2) 本剤10 mg/kg 2週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の有効性 (167例)					
	最良総合評価		例数 (%)		
	CR	3 (1.8)			
	PR	22 (13.2)			
	SD	49 (29.3)			
	PD	74 (44.3)			
	不明又は評価せず	19 (11.4)			
	総計	167			
3) 本剤10 mg/kg 2週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の安全性 (Grade 3以上の有害事象) (167例)					
	有害事象 (MedDRA ver.21.1)		例数 (%)		
	感染症及び寄生虫症				
	肺炎	1 (0.6)			
	血液及びリンパ系障害				
	貧血	13 (7.8)			
	発熱性好中球減少症	1 (0.6)			
	代謝及び栄養障害				
	低ナトリウム血症	1 (0.6)			
	神経系障害				
	脳梗塞	1 (0.6)			
	頭蓋内出血	1 (0.6)			
	心臓障害				
	左室機能不全	1 (0.6)			
	血管障害				
	高血圧	24 (14.4)			
	深部静脈血栓症	1 (0.6)			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)			
	肺臓炎	1 (0.6)			
	気胸	1 (0.6)			
	肺塞栓症	1 (0.6)			
	胃腸障害				
	イレウス	5 (3.0)			
	大腸穿孔	1 (0.6)			
	小腸穿孔	1 (0.6)			
	口内炎	1 (0.6)			
	皮膚及び皮下組織障害				
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.8)			
	腎及び尿路障害				
	蛋白尿	10 (6.0)			
	臨床検査				
	血圧上昇	1 (0.6)			
	好中球数減少	22 (13.2)			
	血小板数減少	5 (3.0)			

尿蛋白	4 (2.4)
白血球数減少	11 (6.6)
傷害、中毒および処置合併症	
注入に伴う反応	1 (0.6)
総計	113

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して、国内外の臨床試験等における本剤とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

AURELIA 試験において、主要評価項目である RECIST に基づく PFS の中央値は本剤併用療法群 6.7 カ月、化学療法単独群 3.4 カ月であり、ハザード比 [95%CI] は 0.48、[0.38, 0.60]、 $p < 0.001$ （非層別 log-rank 検定）であった。

当該試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与等が白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。また、当該併用投与等は欧米等 6 カ国で承認されている。

本邦では、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与に関する臨床試験成績は報告されていないものの、本邦の臨床現場において本剤とリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与が一定の頻度で使用されている実態があり、当該治療により奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、海外における承認状況、本邦の使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤及びリポソーム化ドキソルビシンの併用投与の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、国内外の臨床試験等における本剤の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

AURELIA試験において、死亡に至った有害事象は、本剤併用療法群で5例（好中球数減少に伴う感染、消化管出血、消化管穿孔、心停止及びショック各1例）、化学療法単独群で5例（好中球数減少に伴う感染、心不全、敗血症性ショック、腹膜炎、消化管出血各1例）に認められた。また、下表のGrade 3以上の注目すべき有害事象が認められた。

有害事象	例数 (%)	
	本剤併用療法群 179 例	化学療法単独群 181 例
高血圧	13 (7)	2 (1)
タンパク尿	3 (2)	0
消化管穿孔	3 (2)	0
瘻孔/膿瘍	2 (1)	0
出血	2 (1)	2 (1)
動脈血栓塞栓症	4 (2)	0
静脈血栓塞栓症	5 (3)	8 (4)
可逆性後白質脳症症候群	1 (1)	0
うっ血性心不全	1 (1)	1 (1)

5 (1) 3) の報告⁷⁾ では、死亡に至った有害事象は、肺塞栓症の1例であり、試験治療との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、3/54例 (5.6%) に認められ、その内訳は Grade 4 の血小板減少症、Grade 3 の小腸/大腸閉塞症/小腸穿孔、Grade 3 の腹部膿瘍各1例 (1.9%) であった。Grade 3 以上の有害事象は 25/54例 (46.3%) に認められ、その内訳は好中球減少9例 (16.7%)、高血圧及びタンパク尿各6例 (11.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群4例 (7.4%)、口内炎及び深部静脈血栓症各2例 (3.7%)、小腸穿孔、急性腎不全及び血圧上昇各1例 (1.9%) (重複あり) であった。

海外の公表論文 (上記2試験) において、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンの併用投与を施行した際に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、いずれも本邦における本剤又はリポソーム化ドキソルビシンの添付文書で既に記載されている事象であった。

本邦での使用実態として、要望者により実施された使用実態調査において、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する、本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンの併用投与例が確認され、認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本邦における本剤又はリポソーム化ドキソルビシンの添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験における治療成績及び国内での使用実態より、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与による Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本剤又は併用薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象であり、管理可能と考える。また、要望内容に係る本剤の用法・用量は、本邦において「手術不能又は再発乳癌」、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」等の効能・効果に係る用法・用量として既に承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する一定のエビデンスが蓄積されていると考える。したがって、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者において、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する上記の用法・用量は忍容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外の承認状況並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等における記載状況から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

海外の臨床試験及び国内使用実態調査で認められた Grade 3 以上の有害事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキソルビシンとの併用投与の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【効能・効果】

卵巣癌

【効能・効果の設定の妥当性について】

効能・効果については、既承認の内容から変更はない。

(2) 用法・用量について

【用法・用量】（取消し線削除、下線部追記）

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~卵巣癌~~—進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

【用法・用量に関連する注意】（取消し線削除、下線部追記）

〈卵巣癌〉

7.10 ~~本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。~~ [17.1.16参照]

7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。 [17.1.16 参照]

【用法・用量の設定の妥当性について】

AURELIA試験の結果等に基づき本剤10 mg/kg 2週間間隔投与とリポソーム化ドキシソルビシンとの併用投与の臨床的有用性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該試験の用法・用量を設定することが適切と判断した。

用法・用量に関連する注意について、現行の7.10項（卵巣癌に対する注意喚起の項）では、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始する旨が記載されている。今般、リポソーム化ドキシソルビシンとの併用投与を医学薬学上公知と判断することから、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）に基づき公知申請された品目（令和2年10月12日付け審査報告書「ゼローダ錠300」等）と同様に、国内外の最新のガイドライン等を参考に併用薬を選択する旨の記載に修正することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外の承認状況並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等における記載状況から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与とリポソーム化ドキソルビシンの併用投与は医学薬学上公知と判断可能と考える。安全性について、①卵巣癌に対して、本邦では本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与と週当たりの用量の等しい 15 mg/kg 3 週間間隔投与が承認されていること、及び②本剤の 10 mg/kg 2 週間間隔投与については、本邦において結腸・直腸癌、乳癌及び悪性神経膠腫で承認されていることから、日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、忍容可能と考える。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) EU SmPC
- 3) 豪州添付文書
- 4) 加国添付文書
- 5) Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014; 32: 1302-8
- 6) Stockler MR et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 1309-16
- 7) del Carmen MG et al. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. Gynecol Oncol. 2012; 126: 369-74
- 8) 矢澤浩之 他. 分子標的治療薬 Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来した再発卵巣癌症例. 福島医学雑誌 2010; 60: 207-14
- 9) 森村豊 他. 分子標的治療薬 Bevacizumab を投与した抗がん剤抵抗性の卵巣癌の 1 症例.

福島医学雑誌 2009; 59: 185-90

- 10) Li J et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:673–683
- 11) Aravantinos G et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 57
- 12) Monk BJ et al. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 10): x53-x58
- 13) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25: 558-65
- 14) Heitz F et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Adv Ther.* 2012; 29: 723-35
- 15) De Vita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles Practice of Oncology*, 11th edition.
- 16) がん診療 UP TO DATE 編集委員会編、日経 BP 社
- 17) がん診療レジデントマニュアル第 8 版、国立がん研究センター内科レジデント編、医学書院
- 18) 新臨床腫瘍学 改訂第 5 版、南江堂
- 19) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Version 1.2021
- 20) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ledermann JA et al. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32
- 21) Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version
- 22) 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版（日本婦人科腫瘍学会編）
- 23) 「ベバシズマブの卵巣癌における 10 mg/kg 2 週間間隔投与」に対する使用実態調査の結果報告書（日本婦人科腫瘍学会、2019）