

(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	Ⅲ-④-20
	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 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL
	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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	卵巣癌 (既承認)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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)</u> を <u>2週間間隔</u> 又は <u>1回 15 mg/kg (体重)</u> を <u>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。)
	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)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 <u>9,300 人</u>（年間罹患数）          &lt;推定方法&gt;          本邦では、<u>卵巣癌</u>の年間罹患数は <u>9,314 名</u>（2011 年）、死亡数は <u>4,717 名</u>（2013 年）<sup>要望 1)</sup>と報告されており、女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡数が多い疾患である。卵巣癌では、標準的な初回手術及び化学療法を施し、肉眼的に完全寛解に達しても微小転移の残存により、多くの患者がその後再発する。<u>StageIII 及び IV</u>の進行卵巣癌の再発率は <u>2 年以内に 55%、5 年以内に 70%</u>に達する<sup>要望 2)</sup>と報告されている。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中          [ <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ]</p> <p><input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ]</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり            <input type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>）</p>
<p>「医療上の必要性に</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>卵巣癌は悪性腫瘍で、本邦での死亡者数は増加傾向にあり、女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡数が多い疾患である<sup>企業-3)</sup>ことから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。</p>

<p>係 る 基 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。)</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 type="checkbox"/>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>ベバシズマブ（以下、本剤）の卵巣癌における 10 mg/kg・2 週間間隔投与は、米国、欧州、加国、豪州で承認されていること、国内外の教科書や治療ガイドラインのプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する治療の項に、本剤の当該用法・用量を用いた AURELIA 試験が引用されていること、及び国内外のガイドラインでは化学療法と本剤との併用療法が推奨されていることから、「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ふ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」に該当する。</p>
<p>備 考</p>	<p>本剤の卵巣癌における 10 mg/kg・2 週間間隔投与は、海外第Ⅲ相臨床試験の AURELIA 試験においてその有効性及び安全性が確認され、これに基づき欧米主要 5 か国では既に承認されている用法・用量である。また、NCCN ガイドライン (v2.2015) においても推奨されていることから、欧米では既に標準的治療法として広く認知され使用できる状況である。</p> <p>本邦では、卵巣癌に対して本剤 15 mg/kg・3 週間間隔が既に承認されており、国内ガイドラインにおいてはプラチナ製剤抵抗性再発症例に対して AURELIA 試験が引用され推奨されている。本剤 10 mg/kg・2 週間間隔投与について、国内卵巣癌に対して使用した報告は少ないが、結腸・直腸癌、乳癌、及び悪性神経膠腫で既に承認され、日本人での一定の安全性情報が蓄積されている。</p> <p>これらのことから、新たな治験実施の必要性は低く、速やかに医療現場の要望に応じるために公知申請のスキームを用いたいと考えている。</p>

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

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチ</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 checked="" type="checkbox"/>加国    <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>
----------------------------------	---

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。）	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	
		用法・用量	
		備考	要望書から変更なし
	英国	販売名（企業名）	Roche Registration Limited
		効能・効果	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（FIGO Stage IIIB、IIIC、IV）上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療 カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 受容体制剤未治療の、成人のプラチナ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 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 阻害剤あるいは抗 VEGF 受容体制剤未治療の、成人のプラチナ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
用法・用量		初回治療：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルを含む化学療法に 6 サイクルまで併用し、その後、最大 15 か月間、病勢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。本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内投与する。 プラチナ製剤感受性再発例の治療：本剤をカルボプラチン及びゲムシタビンを含む化学療法に 6 サイクルから最大 10 サイクルまで併用し、その後、病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで本剤単独投与を行なう。本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内投与する。 プラチナ製剤抵抗性再発例の治療：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	

		ち一剤との併用により投与すること。本剤は <b>10 mg/kg (体重)</b> を 2 週間間隔で点滴静脈内投与する。本剤をトポテカン (3 週間間隔にて Day1-5 に投与) と併用する場合、本剤は <b>15 mg/kg (体重)</b> を 3 週間間隔で点滴静脈内投与する。本剤の投与は、病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで継続する。
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望書から変更なし
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望書から変更なし
加国	販売名 (企業名)	Hoffmann-La Roche Limited
	効能・効果	<p><b>プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌, 卵管癌, 又は原発性腹膜癌</b></p> <p>アバスチンは、カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用によるプラチナ製剤感受性初回再発上皮性卵巣癌, 卵管癌, 又は原発性腹膜癌の治療を適応とする。この場合患者は、事前にアバスチンを含む VEGF をターゲットとした治療を受けていないこと。</p> <p>プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌, 卵管癌, 又は原発性腹膜癌におけるアバスチンの効果は、プラチナベースの化学療法を受けた後に 6 か月以降に初めて再発した患者における PFS の改善に基づいている。なお、OS におけるベネフィットは示されていない。</p> <p><b>プラチナ製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌, 卵管癌, 又は原発性腹膜癌</b></p> <p>2 レジメン以下の化学療法全治療歴がある患者における、パクリタキセル, トポテカン, リポソーム化ドキシソルビシンとの併用によるプラチナ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を適応とする。この場合患者は、事前にアバスチンを含</p>

			<p>む VEGF をターゲットとした治療を受けていないこと。</p> <p>プラチナ製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌におけるアバスチンの有効性は，最低 4 サイクルのプラチナベースの化学療法を完遂し，直近のプラチナベースの化学療法を受けてから 6 か月以内に病勢進行が見られた患者における試験に基づいている。PFS において統計的に有意な改善が認められた。OS については，アバスチンによるベネフィットは示されていない。</p>
		用法・用量	<p><b>プラチナ製剤感受性再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌</b></p> <p>アバスチンの推奨用量は，15 mg/kg（体重）の 3 週間間隔点滴静脈内投与である。本剤はカルボプラチン及びゲムシタビンと 6 サイクルから最大 10 サイクル投与した後，病勢進行が認められるまで，本剤単独投与を継続する。</p> <p><b>プラチナ製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌</b></p> <p>パクリタキセル，トポテカン（隔週投与）又はリポソーム化ドキシソルビシンのいずれかと併用する場合，アバスチンの推奨用量は，<u>10 mg/kg（体重）の 2 週間間隔点滴静脈内投与</u>である。トポテカン（3 週間間隔にて Day1-5 に投与）と併用する場合，アバスチンの推奨用量は 15 mg/kg（体重）の 3 週間間隔投与である。</p>
		備考	2015 年 9 月 28 日承認
	豪国	販売名（企業名）	Roche Products Pty Limited
		効能・効果	<p>上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌</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化学療法未治療の進行（FIGO stages IIIB、IIIC and IV）の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療</p> <p>再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌</p> <p>カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用</p>

		<p>による、本剤又は VEGF を標的とした血管新生阻害剤の前治療歴を有さないプラチナ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、本剤を含む血管新生阻害療法を受けていないプラチナ製剤抵抗性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>用法・用量</p>	<p>上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌 本剤は、以下の方法に従って点滴静脈注射にて行うこと。</p> <p><u>初回治療</u> 本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔にて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こと。本剤の投与は、投与開始から 15 か月又は増悪が認められるかのどちらか早い時点まで継続すること。</p> <p><u>再発治療</u> プラチナ製剤感受性 本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔にて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、本剤単独投与を病勢増悪まで継続すること。</p> <p>プラチナ製剤抵抗性 本剤 10 mg/kg (体重) を 2 週間間隔にて以下の化学療法剤との併用により投与する。ーパクリタキセル、トポテカン (毎週投与) 又はリポソーム化ドキソルビシン。代替として、本剤 15 mg/kg (体重) を 3 週間間隔にてトポテカン (3 週間間隔投与、1-5 日目投与) と併用により投与し、病勢増悪まで投与を継続すること。</p>
<p>欧米等 6 か国での標準</p>	<p><input type="checkbox"/>米国</p>	<p><input type="checkbox"/>英国</p>	<p><input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p>

<p>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>	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	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>

海外における報告の検索には PubMed を使用した。

検索式（検索日：2015年12月14日）

("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND ovarian[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp] (66件)

検索式により得られた、本剤の10 mg/kg/2週毎投与法を用いた臨床試験の8報を選定した。

国内における報告の検索には医中誌 Web を使用した。

検索式(検索日：2015年12月14日)

- ((Bevacizumab/TH or ベバシズマブ/AL) or (Bevacizumab/TH or アバスチン/AL)) and (卵巣腫瘍/TH or 卵巣癌/AL) and ("10 mg"/AL or "10 mg/kg"/AL)

検索式により得られた2報を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Eisenhauer EL et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134: 262-6 要望3)

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果の記載は以下のとおりである。

- 投与中止に至った有害事象についての記載はない。
- 死亡に至った有害事象についての記載はない。
- Grade 3以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

**Table 3**  
Safety summary and selected adverse events.\*

Type of adverse event	No.	%
Any		
Grades 3 to 4	39	87
Grade 3	26	58
Hematologic	19	42
Non-hematologic	10	22
Grade 4	14	31
Hematologic	12	27
Non-hematologic	3	7
Grade 5	0	0
Serious <sup>△</sup>		
Grades 3 to 5	11	24
Leading to treatment discontinuation	15	33
Special interest (any grade)		
Bleeding		
CNS (any grade)	2	4
Non-CNS (grade ≥3)	1	2
Febrile neutropenia	0	0
Fistula/abscess (any grade)	1	2
Gastrointestinal perforation (any grade)	0	0
Hypertension (grade ≥3)	2	4
Neutropenia (grade ≥4)	12	27
Thrombocytopenia (grade ≥4)	1	2
Proteinuria (grade ≥3)	2	4
Venous thromboembolic event	2	4

Abbreviations: CNS, central nervous system.

\* Safety population: All analyses were based on the primary patient population, which was defined as all patients who received any partial or full dose of protocol treatment. Only adverse events within 30 days of the last dose of protocol treatment were included in the safety analysis.

<sup>△</sup> Serious adverse events included those patients requiring hospitalization or surgical intervention, or resulting in significant disability or permanent damage.

2) 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 要望 4)

当該文献が記載されているガイドラインは以下のとおりである。

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2015 (米国) の引用文献番号(333)の論文
- NCI-PDQ® Treatment Information: Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment - for health professionals (PDQ®) (米国) における Advanced-Stage Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment の引用番号(45)の論文
- NCI-PDQ® Treatment Information: Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and

Primary Peritoneal Cancer Treatment—for health professionals (PDQ®) (米国) の Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment における引用論文(32)の論文

- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (欧州) の引用文献番号(56)の論文
- 卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版 (日本婦人科腫瘍学会編) における CQ18 の引用文献番号(4)の論文
- 卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版 (日本婦人科腫瘍学会編) における CQ26 の引用文献番号(15)の論文

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果の記載は以下のとおりである。

- 有害事象により投与中止に至った症例は、化学療法単独群の 182 例中 10 例、本剤併用療法群の 179 例中で本剤の投与中止は 40 例、化学療法の投与中止は 49 例であった。投与中止に至ったそれぞれの有害事象名についての記載はない。
- 死亡に至った有害事象については、化学療法単独群で、好中球減少に伴う感染、心不全、敗血症性ショック、腹膜炎、消化管出血がそれぞれ 1 例ずつ合計 5 例であった。本剤併用療法群では、好中球減少に伴う感染、消化管出血、消化管穿孔、心停止及びショックがそれぞれ 1 例ずつ合計 5 例であった。
- Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

**Table 2.** Summary of Grade  $\geq 3$  (and selected grade  $\geq 2$ ) AEs of Special Interest

AE	Chemotherapy Alone (n = 181)		Bevacizumab Plus Chemotherapy (n = 179)	
	No.	%	No.	%
Hypertension	2	1	13	7
Grade $\geq 2$	12	7	36	20
Proteinuria	0	0	3	2
GI perforation	0	0	3	2
Grade $\geq 2$	0	0	4	2
Fistula/abscess	0	0	2	1
Grade $\geq 2$	0	0	4	2
Bleeding	2	1	2	1
Thromboembolic event	8	4	9	5
Arterial	0	0	4	2
Venous	8	4	5	3
Wound-healing complication	0	0	0	0
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	0	0	1	1
Congestive heart failure	1	1	1	1
Cardiac disorders (excluding congestive heart failure)	0	0	0	0

Abbreviation: AE, adverse event.

3) 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 <sup>要望 5)</sup>

当該文献が記載されているガイドラインは以下のとおりである。

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2015 (米国) の引用文献番号(334)の論文
- NCI-PDQ® Treatment Information: Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment -for health professionals (PDQ®) (米国) における Advanced-Stage Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment の引用番号(46)の論文  
詳細は要望書のとおりであるため省略する。

4) Tillmanns TD et al. Phase II clinical trial of bevacizumab with albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 221-8 要望 6)

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、Grade 3以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果の記載は以下のとおりである。

- 投与中止に至った症例として2例の記載があり、アルブミン結合パクリタキセルの有害事象による1例の記載はあるが、もう1例に関する投与中止に至った理由などの詳細な記載はない。
- 死亡に至った有害事象はなかった。
- Grade 3以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

**Table 3**  
Grade 3–4 non-serious, serious, and serious related treatment emergent adverse events (N = 48).

System organ class preferred term	Patients with grade 3–4 non-serious AE*	Patients with serious AE, any grade	Patients with serious AE related to study treatment
Patients with at least one AE	21 (43.8%)	11 (27.1%)	3 (6.3%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (6.3%)	2 (4.2%)	0
Neutropenia	3 (6.3%)	1 (2.1%)	1 probable Ab
Pancytopenia	0	1 (2.1%)	1 probable Ab
Cardiac disorders	0	1 (2.1%)	0
Cardio-respiratory arrest	0	1 (2.1%)	0
Gastrointestinal disorders	5 (10.4%)	8 (16.7%)	0
Abdominal distension	0	2 (4.2%)	1 probable Bev
Abdominal pain	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0
Abdominal pain lower	1 (2.1%)	0	0
Ascites	1 (2.1%)	0	0
Colitis	0	1 (2.1%)	1 probable Ab
Constipation	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
Intestinal perforation	0	2 (4.2%)	2 definite Bev
Nausea	0	1 (2.1%)	0
Small intestinal obstruction	0	5 (10.4%)	0
Vomiting	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
General disorders and administration site conditions	3 (6.3%)	2 (4.2%)	0
Edema peripheral	1 (2.1%)	0	0
Fatigue	2 (4.2%)	0	0
Hernia obstructive	0	1 (2.1%)	0
Pain	0	1 (2.1%)	0
Infections and infestations	4 (8.3%)	3 (6.3%)	0
Bronchitis	0	1 (2.1%)	0
Candidiasis	0	1 (2.1%)	0
Gastroenteritis	0	1 (2.1%)	0
Infection	1 (2.1%)	0	0
Localised infection	1 (2.1%)	0	0
Pneumonia	0	1 (2.1%)	0
Postoperative wound infection	1 (2.1%)	0	0
Urinary tract infection	1 (2.1%)	0	0
Wound infection	1 (2.1%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (2.1%)	0
Overdoses	0	1 (2.1%)	0
Investigations	3 (6.3%)	1 (2.1%)	0
Blood creatinine increased	1 (2.1%)	0	0
Body temperature increased	0	1 (2.1%)	0
Forced expiratory volume	1 (2.1%)	0	0
Neutrophil count decreased	1 (2.1%)	0	0
White blood cell count decreased	1 (2.1%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (4.2%)	1 (2.1%)	0
Dehydration	0	1 (2.1%)	0
Hyperkalemia	1 (2.1%)	0	0
Hypokalemia	1 (2.1%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.1%)	0	0
Muscular weakness	1 (2.1%)	0	0
Myalgia	1 (2.1%)	0	0
Nervous system disorders	1 (2.1%)	0	0
Headache	1 (2.1%)	0	0
Psychiatric disorders	1 (2.1%)	0	0
Nightmare	1 (2.1%)	0	0
Renal and urinary disorders	2 (4.2%)	1 (2.1%)	0
Proteinuria	2 (4.2%)	0	0
Renal failure acute	0	1 (2.1%)	0
Vascular disorders	3 (6.3%)	3 (6.3%)	0
Deep vein thrombosis	0	2 (4.2%)	0
Hypertension	3 (6.3%)	0	0
Hypotension	0	1 (2.1%)	0

AE = adverse event; Ab = ab-paclitaxel; Bev = bevacizumab.

\* Note that all grade 4 adverse events in this study were deemed serious, so this column contains only grade 3 AEs.

5) 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 要望 7)

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果の記載は以下のとおりである。

- 有害事象により投与中止に至った症例は、54例中22例であった。投与中止に至ったそれぞれの有害事象名についての記載はない。
- 死亡に至った有害事象は、高脂血症と高血圧の病歴のある症例における肺塞栓症の1例であり、試験治療との関連性は否定されていた。

- Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

**Table 3**

Treatment-emergent adverse events of interest (safety population, N=54).

Adverse events of interest	PLD/carboplatin/bevacizumab n (%)	
	Any toxicity grade	Toxicity Grade ≥ 3
Total No. of patients with adverse events of interest	50 (92.6)	25 (46.3)
Gastrointestinal disorders	22 (40.7)	3 (5.6)
Stomatitis	20 (37.0)	2 (3.7)
Aphthous stomatitis	2 (3.7)	0 (0.0)
Small intestinal perforation	1 (1.9)	1 (1.9)
Blood and lymphatic system disorders	23 (42.6)	9 (16.7)
Neutropenia	23 (42.6)	9 (16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (27.8)	4 (7.4)
PPE	15 (27.8)	4 (7.4)
Vascular disorders	23 (42.6)	8 (14.8)
Hypertension	20 (37.0)	6 (11.1)
Deep vein thrombosis	2 (3.7)	2 (3.7)
Labile hypertension	1 (1.9)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	20 (37.0)	7 (13.0)
Proteinuria	20 (37.0)	6 (11.1)
Acute renal failure	1 (1.9)	1 (1.9)
Investigations <sup>a</sup>	1 (1.9)	1 (1.9)
Increased blood pressure	1 (1.9)	1 (1.9)

Abbreviations: PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PPE, palmar-plantar erythrodysesthesia.

<sup>a</sup> Investigations indicates changes in clinical laboratory values (e.g., change in blood counts, blood pressure, patient weight, etc).

6) McGonigle KF et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. Cancer. 2011; 117: 3731-40

要望 8)

当該文献が記載されているガイドラインは以下のとおりである。

- NCI-PDQ® Treatment Information: Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment—for health professionals (PDQ®) (米国) の Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment における引用論文(25)の論文  
詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果の記載は以下のとおりである。



- 投与中止に至った有害事象は、Grade 4 の心疾患、Grade 3 の蛋白尿及び血液毒性のそれぞれ 1 例ずつ合計 3 例であった。
- 死亡に至った有害事象はなかった。
- Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

**Table 2.** Grade 2 to 4 Toxicities

Adverse Event	Patients (N=40)			
	All No. (%)	Grade 2 No. (%)	Grade 3 No. (%)	Grade 4 No. (%)
<b>Hematologic</b>				
Neutropenia	22 (55)	15 (38)	6 (15)	1 (3)
Anemia	19 (48)	17 (43)	1 (3)	1 (3)
Leukopenia	16 (40)	14 (35)	2 (5)	0 (0)
Thrombocytopenia	13 (33)	11 (28)	2 (5)	0 (0)
<b>Nonhematologic</b>				
Fatigue	20 (50)	18 (45)	2 (5)	0 (0)
Pain	18 (45)	13 (33)	4 (10)	1 (3)
GI toxicity, excluding bowel obstruction <sup>a</sup>	18 (45)	11 (28)	7 (18)	0 (0)
Bowel obstruction	4 (10)	0 (0)	3 (8)	1 (3)
Infection <sup>b</sup>	16 (40)	14 (35)	2 (5)	0 (0)
Neurologic <sup>c</sup>	6 (15)	5 (13)	1 (3)	0 (0)
Hypertension	12 (30)	4 (10)	8 (20)	0 (0)
Metabolic <sup>d</sup>	12 (30)	6 (15)	5 (13)	1 (3)
Constitutional symptoms <sup>e</sup>	8 (20)	8 (20)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary (noninfectious) <sup>f</sup>	6 (15)	4 (10)	2 (5)	0 (0)
Musculoskeletal	5 (13)	5 (13)	0 (0)	0 (0)
Other <sup>g</sup>	5 (13)	5 (13)	0 (0)	0 (0)
Cardiac, nonhypertension <sup>h</sup>	4 (10)	1 (3)	1 (3)	2 (5)
Proteinuria	3 (8)	2 (5)	1 (3)	0 (0)
Venous thrombosis <sup>i</sup>	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Bleeding	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)

Percentages may not equal 100% secondary to rounding; some patients had multiple toxicities. GI, gastrointestinal.

<sup>a</sup>Includes constipation, dehydration, anorexia, nausea with vomiting, worsening of underlying gastroparesis, gastroesophageal reflux, diarrhea, and symptomatic gallstones requiring surgery.

<sup>b</sup>Includes pneumonia, bronchitis/sinusitis, other upper respiratory, otitis media, urinary tract, cellulitis, thrush.

<sup>c</sup>Includes depression, anxiety, headache.

<sup>d</sup>Includes hyponatremia, hypokalemia, hyperglycemia, hypercholesterolemia, elevation in liver function tests, hypophosphatemia.

<sup>e</sup>Includes weight loss, insomnia, chills, rigors.

<sup>f</sup>Includes dyspnea, shortness of breath, pleuritic pain, hoarseness, cough.

<sup>g</sup>Includes pruritus, rash, allergic rhinitis, dry skin.

<sup>h</sup>Includes myocardial infarction (grade 4), hypotension related to dehydration (grade 3), and vasovagal (grade 2).

<sup>i</sup>Gonadal vein thrombosis requiring anticoagulation.

7) Chambers SK et al. Overexpression of tumor vascular endothelial growth factor A may portend an increased likelihood of progression in a phase II trial of bevacizumab and erlotinib in resistant ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2010; 16: 5320-8 要望 9)

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果記載は以下のとおりである。

- 投与中止に至った症例及び死亡に至った有害事象について、論文に以下の記載がある。

Reasons included hypertension, noncompliance, patient choice, and development of a GI fistula, which subsequently closed on restarting bevacizumab. Dose reductions of erlotinib were required in 14 patients to 100 mg ( $n = 7$ ), to 75 mg ( $n = 1$ ), to 50 mg ( $n = 4$ ), and discontinued ( $n = 2$ ).

Treatment was discontinued in 39 patients for disease progression ( $n = 30$ ), adverse events ( $n = 6$ ), patient or physician decision to withdraw ( $n = 2$ ), and completion of protocol (maximum 24 months of treatment;  $n = 1$ ). Adverse events leading to treatment discontinuation were Grade 3 or 4 nasal septal perforation ( $n = 2$ ), unconfirmed intracranial bleed ( $n = 1$ ), myocardial infarction ( $n = 1$ ), bowel obstruction ( $n = 1$ ), and GIP ( $n = 1$ ). One patient died while on study as a result of complications related to disease progression.

Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

**Table 2.** Treatment-related toxicity by grade  
(N = 40)

Adverse event	Patients with event, n (%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hematologic</b>				
Anemia	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)
Neutropenia	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Gastrointestinal</b>				
Nausea	8 (20.0)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	3 (7.5)	3 (7.5)	0 (0)	0 (0)
Constipation	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea	23 (57.5)	3 (7.5)	5 (12.5)	0 (0)
Bowel perforation	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)
Fistula	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)
Dehydration	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)
<b>Cardiovascular</b>				
Hypertension	0 (0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0 (0)
Embolism	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myocardial infarction	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)
Thrombosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Nonhematologic</b>				
Rash	15 (37.5)	13 (32.5)	6 (15.0)	0 (0)
Fatigue	1 (2.5)	7 (17.5)	4 (10.0)	0 (0)
Proteinuria	3 (7.5)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)
Septal perforation	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	1 (2.5)

8) Garcia AA et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. J Clin Oncol. 2008; 26: 76-82 <sup>要望 10)</sup>

当該文献が記載されているガイドラインは以下のとおりである。

- NCI-PDQ® Treatment Information: Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment—for health professionals (PDQ®) (米国) の Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment における引用論文(38)の論文  
詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告における投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象の結果の記載は以下のとおりである。

- 投与中止に至った症例についての記載はない。
- 死亡に至った有害事象は、治療関連死が 3 例あり、肺高血圧症の 2 例（そのうち、1 例において右心室の血栓が認められた）、腸閉塞および消化管穿孔の 1 例であった。
- **Grade 3** 以上の本剤に特有な有害事象及び着目すべき有害事象の結果に関するサマリーとして下表が記載されている。

Toxicity	Grade (No.)		
	3	4	5
<b>Cardiovascular (arrhythmia)</b>			
Supraventricular and nodal arrhythmia		1	
<b>Cardiovascular (general)</b>			
Cardiac ischemia/infarction	1		
Cardiac troponin T	1		
Hypertension	11		
Hypotension		1	
Pulmonary hypertension		1	1
Edema: limb	1		
Thrombosis/thrombus/embolism	1		1
Thrombosis/embolism (vascular access related)	1		
<b>Gastrointestinal</b>			
Perforation, Gastrointestinal		1	1
Hemorrhage	1		
<b>Neurology</b>			
CNS cerebrovascular ischemia		2	
Dizziness	2		
Neuropathy: sensory	2		
Speech impairment (eg, dysphasia or aphasia)	1		
<b>Renal/genitourinary</b>			
Creatinine		1	
Proteinuria	3		
Incontinence, urinary	1		

<日本における臨床試験等\*>

- 日本においての報告は以下の症例報告のみであった。

1) 分子標的治療薬 Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来たした再発卵巣癌症例. 福島医学雑誌 2010; 60: 207-14 <sup>要望 11)</sup>

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告では Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象などの安全性評価に必要な情報について要望書以上の記載はない。

2) 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 <sup>要望 12)</sup>

詳細は要望書のとおりであるため省略する。また、本報告では投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象および Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象などの安全性評価に必要な情報について要望書以上の記載はない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (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>

Peer-reviewed journal の総説の検索には PubMed を使用した。

検索式(検索日: 2015 年 12 月 14 日)

((AURELIA[All Fields] OR (10[All Fields] AND mg/kg[All Fields])) AND ("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields])) AND ovarian[All Fields] AND Review[ptyp]

検索式により得られた、卵巣癌関連の本剤の 10 mg/kg/2 週毎投与法を用いた臨床試験を含む Peer-reviewed journal の総説として、以下の 4 件が得られた。

1) 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 <sup>要望 13)</sup>

詳細は要望書のとおりであるため省略する。

2) 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 <sup>要望 14)</sup>

詳細は要望書のとおりであるため省略する。

3) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 558-65. <sup>要望 15)</sup>

詳細は要望書のとおりであるため省略する。

4) Heitz F et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. Adv Ther. 2012; 29: 723-35 <sup>要望-16)</sup>

詳細は要望書のとおりであるため省略する。

<メタ・アナリシス等の報告>

メタ・アナリシスの報告の検索には PubMed を使用した。

検索式(検索日：2015年12月14日)

：“bevacizumab”[Supplementary Concept] OR “bevacizumab”[All Fields] AND ovarian[All Fields] AND (“meta-analysis”[Publication Type] OR “meta-analysis as topic”[MeSH Terms] OR “meta-analysis”[All Fields])

検索式により得られた、11件について、本剤の10 mg/kg/2週毎投与法を評価したメタ・アナリシスはなかった。

### (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, 10th edition. <sup>要望-17)</sup>

概要は要望書のとおりであるので省略する。

<日本における教科書等>

1) がん診療 UP TO DATE <sup>要望-18)</sup>

概要は要望書のとおりであるので省略する。

2) がん診療レジデントマニュアル 第6版 <sup>要望-19)</sup>

概要は要望書のとおりであるので省略する。

3) 新臨床腫瘍学 改訂第4版 <sup>企業-1)</sup>

卵巣癌の治療における分子標的治療薬の項に、「bevacizumab がプラチナ感受性再発に対して CBDCA、GEM 併用療法への追加効果の有無を検証した OCEANS 試験、プラチナ耐性再発に対して様々な化学療法への追加効果の有無を検証した AURELIA 試験の両者で、ともに PFS を有意に改善し注目されている。ただし bevacizumab による腸管穿孔は前化学療法レジメン数が3以上の患者でリスクが高くなるというデータが単剤の第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。」との記述がある。

### (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. V.2. 2015 (米国) 要望-20)

概要は要望書のとおりであるので省略する。

2) ASCO Clinical Practice Guidelines (米国)

卵巣癌に対するガイドラインは作成されていない。

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

要望-21)

概要は要望書のとおりであるので省略する。

4) NCI-PDQ® Treatment Information: Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment—for health professionals (PDQ®) (米国) 企業-2)

進行期の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌の治療の項のベバシズマブと再発または治療抵抗性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌の治療の項のベバシズマブ+化学療法において、プラチナ製剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象としたAURELIA試験が報告されており、リポソーム化ドキシルビシン day1、4週毎、パクリタキセル day1、8、15、22、4週毎、トポテカン day1、8、15、4週毎のいずれか1剤と本剤 10 mg/kg/2週毎の併用投与が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 卵巣がん治療ガイドライン 2015年版 (日本婦人科腫瘍学会編) 企業-3)

CQ18 初回化学療法もしくは再発症例に対する治療薬として推奨される分子標的治療薬はあるか?に対して、「化学療法と併用して、またその後維持療法としてのベバシズマブが考慮されるが、使用する際には、慎重な患者選択と適切な有害事象のモニターが必要である (グレード C1)。」として推奨され、解説中に「プラチナ製剤抵抗性再発症例でも、化学療法にベバシズマブの上乗せ効果が確認された。」として、AURELIA試験<sup>要望-4)</sup>が引用されている。

CQ26 Disease free interval (DFI) が6カ月未満の再発で推奨される化学療法のレジメンは?の解説中に、「化学療法 (毎週パクリタキセル、リポソーム化ドキシルビシン、トポテカン [ノギテカン]) へのベバシズマブの上乗せ効果を検証する試験が最近発表された。化学療法単独群とベバシズマブ併用群では客観的奏効率 (objective response rate ; ORR) で 13% vs. 30%、PFS で 3.4 カ月 vs. 6.7 カ月 (ハザード比 0.48) となり、ベバシズマブ群で有意な効果がみられた。OS の結果が未だ報告されていないため最終的な評価はできないが、今後の動向が注目される (CQ18 参照)。」として、AURELIA試験が引用されている。

(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

1) 上記（1）以外で、要望書に記載されていなかった以下の報告を追加する。  
渡辺麻起子 et al. Bevacizumab により著名な腹水減少がみられた再発卵巣癌の3例

日本産科婦人科学会雑誌 67 巻 2 号 Page 863<sup>企業-4)</sup>

本報告【症例 1】に関して、再発卵巣癌に対する 2 レジメンの治療歴を有する再発卵巣癌患者に対して、本剤が用いられた症例報告である。

用法・用量は、本剤は 10 mg/kg を 2 週毎投与（10 コース目以降は 5 週毎に延長）に、パクリタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> を毎週投与することとされた。

有効性については、2000 ml/回、週 2-3 回の腹水穿刺を要した大量腹水は著明に減少し、8 か月後には穿刺不要となった。以後、下血のため本剤開始から 24 か月後に中止。病勢悪化でその 4 か月後に死亡するまで穿刺を要する腹水の再貯留はなかった。

また、本報告では Grade 3 以上の有害事象及び着目すべき有害事象などの安全性評価に必要な情報についての記載はない。

(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 >

【効能・効果】の「卵巣癌」は既承認であるため、変更はない。

< 要望用法・用量について >

【用法・用量】は、卵巣癌で承認されている「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。」に加え、10 mg/kg（体重）の 2 週間間隔投与が可能になるよう、以下への変更とする。

「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。」

【妥当性について】

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌を対象とした第 III 相臨床試験（AURELIA 試験）では、併用する化学療法の方法に合わせて、本剤の週当たりの用量の等しい「10 mg/kg、2 週間間隔」と「15 mg/kg、3 週間間隔」が用いられ、本剤の有用性が認められた<sup>要望-4)</sup>。

AURELIA 試験の結果、欧米等では、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対して本剤の「10 mg/kg、2 週間間隔」、「15 mg/kg、3 週間間隔」の用法・用量が



承認されている。また、国内外の教科書や治療ガイドラインでも、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する治療の項に、AURELIA 試験が引用され、化学療法と本剤との併用療法が推奨されている。

一方で、本邦では、本剤の「卵巣癌」適応取得時に、初発卵巣癌を対象とした第 III 相臨床試験である GOG-0218 試験結果を基に、本剤の「15 mg/kg、3 週間間隔」のみが「卵巣癌」における用法・用量として承認されている。

AURELIA 試験には日本人症例が含まれず、また、「10 mg/kg、2 週間間隔」を用いた日本人卵巣癌患者への投与の報告は少ないが、結腸・直腸癌、乳癌、及び悪性神経膠腫では、「10 mg/kg、2 週間間隔」を用いた国内臨床試験が実施され、日本人での有効性、安全性が確認されており<sup>企業 5-7)</sup>、それぞれの癌腫において承認用法・用量となっている。

以上から、本邦においても「10 mg/kg、2 週間間隔」を卵巣癌の用法・用量として追加することは妥当と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

本剤の「10 mg/kg、2 週間間隔」と化学療法との併用は、欧米等の承認内容や国内外の教科書、ガイドライン等での記述から、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌において、既存療法の化学療法単剤に比べ、臨床的位置付けが高いと考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) なし

卵巣癌に対して、本邦では本剤 10 mg/kg の 2 週間間隔と週当たりの用量の等しい 15 mg/kg の 3 週間間隔投与が既に承認されている。また、本剤の 10 mg/kg の 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、一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、実施すべき試験はないと考える。

#### 5. 備考

--

#### 6. 参考文献一覧

要望- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター. がん情報サービス 最新がん統計 URL:<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>

要望- 2) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 (Suppl 1): S161-92

要望- 3) Eisenhauer EL et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent

ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134: 262-6

要望- 4 ) 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

要望- 5 ) 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

要望- 6 ) Tillmanns TD et al. Phase II clinical trial of bevacizumab with albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 221-8

要望- 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

要望- 8 ) McGonigle KF et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer.* 2011; 117: 3731-40

要望- 9 ) Chambers SK et al. Overexpression of tumor vascular endothelial growth factor A may portend an increased likelihood of progression in a phase II trial of bevacizumab and erlotinib in resistant ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 5320-8

要望- 1 0 ) Garcia AA et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 76-82

要望- 1 1 ) 矢澤浩之 他. 分子標的治療薬Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来たした再発卵巣癌症例. *福島医学雑誌* 2010; 60: 207-14

要望- 1 2 ) 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

要望- 1 3 ) 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

要望- 1 4 ) 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

要望- 1 5 ) Shaw D et al. Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian

cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013; 25: 558-65.

要望-16) Heitz F et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Adv Ther*. 2012; 29: 723-35.

要望-17) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles Practice of Oncology, 10th edition.

要望-18) がん診療UP TO DATE、がん診療UP TO DATE 編集委員会編、日経BP社

要望-19) がん診療レジデントマニュアル第6版、国立がん研究センター内科レジデント編、医学書院

要望-20) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2015, available from

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)

要望-21) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi24-vi32.

企業-1) 新臨床腫瘍学 改訂第4版

企業-2) NCI-PDQ Treatment Information

企業-3) 卵巣がん治療ガイドライン2015年版 (日本婦人科腫瘍学会編)

企業-4) 日本産科婦人科学会雑誌 67巻2号 Page 863

企業-5) 審査報告書「治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌」平成19年3月6日

企業-6) 審査報告書「手術不能又は再発乳癌」平成23年8月30日

企業-7) 審査報告書「悪性神経膠腫」平成25年5月31日

参考1) 米国添付文書

参考2) EU SmPC

参考3) 豪州添付文書

参考4) 加国添付文書