

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

(ベバシズマブ (遺伝子組換え))

[手術不能又は再発乳癌]

(回答管理番号 : ██████████)

- 2011年8月██日提出 -

中外製薬株式会社

本薬の位置付けについて

乳癌治療において、患者背景を踏まえつつ、本薬がどのような位置付けで用いられるものなのか（治療の現状、本薬が承認された場合の臨床的意義、特に今回の臨床試験から導かれる本薬の target population など）、申請者の見解をまとめること。

回答：

本剤に特徴的な有害事象のリスクをもたない患者のうち、本剤は、次に示す患者に対する治療選択肢の一つとなり得ると考えている。

- **HER2陰性の転移・再発乳癌の一次化学療法としてパクリタキセル（以下、PTX）の治療が選択される患者**
- HER2陽性の転移・再発乳癌患者で、抗 HER2療法に過敏症を持つ患者や抗 HER2療法に特徴的な有害事象のリスクを持つ患者など、抗 HER2療法の対象とならない患者のうち、一次化学療法として PTX の治療が選択される患者

(1) 患者背景を踏まえた乳癌治療の現状

乳癌は他の癌腫と同様に、転移・再発後の治療で治癒に至ることは稀であるが、乳癌の生存期間の中央値が約20カ月程度と比較的長いこと、病状の進行を遅らせることは患者の精神的・身体的な負担の軽減につながると考えられ、治療選択の上では極めて重要な要素であると認識されている。

現在の転移・再発乳癌治療においては、HER2受容体及びホルモン受容体発現状況を考慮し、表1のとおり治療薬剤が選択される。

HER2陽性の場合には抗 HER2療法を用い、HER2陰性の場合にはタキサン系薬剤（PTX、ドセタキセル〔以下、DTX〕）又はアントラサイクリン系薬剤をベースとした化学療法を用いる。ホルモン受容体が陽性の場合には内分泌療法を用いるが、ホルモン受容体が陰性あるいは内分泌療法に耐性を示した場合には、主にタキサン系薬剤又はアントラサイクリン系薬剤をベースとした化学療法を用いる。ただし、補助化学療法としてアントラサイクリン系薬剤を用いた患者やアントラサイクリン系薬剤に特徴的な有害事象のリスクが高い患者では、転移・再発乳癌の一次治療はタキサン系薬剤に限られる。タキサン系薬剤又はアントラサイクリン系薬剤による一次化学療法に耐性となった転移・再発乳癌に対しては、二次化学療法以降として、一次化学療法として使用されなかったどちらかの薬剤を用いるか、カペシタビン又はゲムシタビン、ビノレルピン、S-1、エリブリン等の薬剤を用いる。

これらの化学療法は高い奏効率を示す一方で、病勢の進行が認められるまでの期間（PFS）の中央値はいずれも6～7カ月前後となっており、十分とは言えない状況である（Piccart-Gebhart MJ, J Clin Oncol. 2008;26:1980-6.）。特に、治療選択肢が限られるトリプルネガティブ乳癌^{注1)}患者で、新たな作用機序をもつ有効な治療法の開発が期待されている。

注1) トリプルネガティブ乳癌：HER2陰性かつホルモン受容体（エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体）陰性の乳癌

(2) 本剤が承認された場合の臨床的意義

本剤に特徴的な有害事象のリスクをもたない患者のうち、HER2陰性の転移・再発乳癌の一次化学療法として PTX が選択される患者には、本剤は治療選択肢の一つとなり得ると考えている（図1）。なお、HER2陽性乳癌患者については、抗 HER2療法の対象とならない患者で PTX の治療が選択される患者に限る。

対象の大部分が HER2陰性の症例であった E2100試験並びに HER2陰性の症例を対象とした JO19901試験の部分集団解析から、PTX と本剤併用の有効性はホルモン受容体に関係なく良好であることが示唆された（表2）。これより、治療選択肢が限られているトリプルネガティブ乳癌患者や、内分泌療法に耐性後のホルモン受容体陽性患者に対して本剤の有効性のメリットがあると考えられる。

なお、国内外の治療方針に影響を与える NCCN ガイドラインで PTX と本剤の併用は推奨されており；84カ国で本剤の乳癌効能は承認され使用されている（2011年4月時点）。本邦では、本剤は乳癌治療において医療上の必要性が高いことが認められ、未承認薬及び適応外薬として開発要請されている。

表1 転移・再発乳癌に対する HER2/ホルモン受容体別の治療選択肢

	ホルモン受容体陽性	ホルモン受容体陰性
HER2陽性	① 抗 HER2療法単剤 ② 抗 HER2療法＋内分泌療法 ③ 抗 HER2療法＋化学療法 ^{注2)}	① 抗 HER2療法単剤 ② 抗 HER2療法＋化学療法 ^{注2)}
HER2陰性	① 内分泌療法 ② 化学療法 ^{注3)}	(トリプルネガティブ乳癌) ① 化学療法 ^{注3)}

注2) 化学療法：一次化学療法として主にタキサン系薬剤 (PTX, DTX) を用いる。

注3) 化学療法：一次化学療法として主にタキサン系薬剤 (PTX, DTX) 又はアントラサイクリン系薬剤をベースとした化学療法を用いる。

図1 転移・再発乳癌に対する治療方針の概略とペバシズマブの適応患者

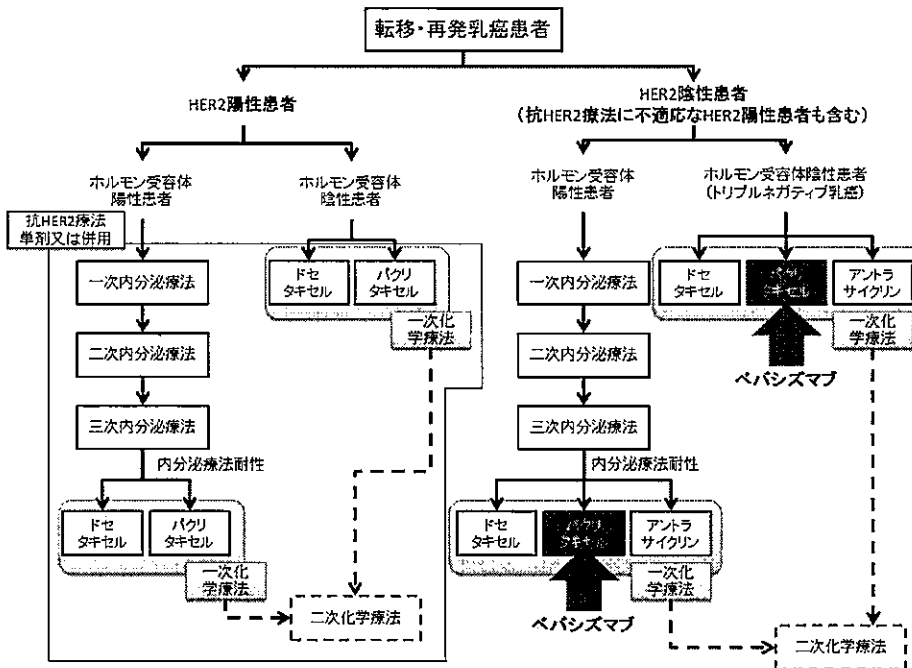


表2 E2100試験及び JO19901試験のホルモン受容体別 PFS 中央値 (月)

	E2100試験			JO19901試験
	PTX 単剤	PTX＋本剤	ハザード比 (95%信頼区間)	PTX＋本剤
ホルモン受容体陰性 (トリプルネガティブ乳癌)	5.3	10.6	0.49 (0.34-0.70)	9.6
ホルモン受容体陽性 ^{注4)}	7.4	12.5	0.57 (0.44-0.75)	14.8

注4) E2100試験では、ホルモン受容体不明、HER2受容体陽性又は不明の患者も少数例含まれる。

E2100試験成績について

E2100試験は、早期有効中止であることなどから、有効性評価が過大評価となる方向にバイアスがかかっている可能性がある。以下の内容を回答すること。

- ① 再現性に関する検討について
 - (1) 更なる臨床試験の実施可能性（不可の場合はその理由）
 - (2) 実施可能であればその試験プロトコール骨子

回答：

(1)

本剤とパクリタキセル（PTX）併用の有効性については、E2100試験において PTX 単剤群に対する有意な PFS の延長及び奏効率の改善が認められており、国内で本剤と PTX の併用を単群で実施した JO19901試験においても良好な PFS 及び奏効率が示されている。

一方、Roche 社は欧州当局と本剤がより有効な患者群を同定する目的でバイオマーカーと有効性の相関の検討を行うことを合意*しており、また、米国での E2100試験の再現性に問題があるとする議論を踏まえ、20[]年から Roche 社/Genentech 社が国際共同第Ⅲ相比較試験を実施することを決定している。

中外製薬は、十分な検出力が確保された当該国際共同第Ⅲ相比較試験に参加することで、本剤がより有効な患者群を同定するための検討が可能であり、加えて、この試験結果から、E2100試験及び JO19901試験で示された本剤の有効性を再確認することが可能と考えている。既に、中外製薬は、本試験に「共同試験実施者」として主体的に参画することを社内意思決定しており、現在、Roche 社/Genentech 社の試験実施担当部署との調整協議を開始している。本試験では HER2陰性で一次治療例の転移・再発乳癌患者を対象としており、試験全体での目標症例数は[]例であり、日本から[]例の登録を検討している。以下に示すとおり、本試験の1例目の登録は20[]年[]月、最終症例の登録は20[]年[]月で、主要評価項目（PFS）の結果は20[]年[]月、副次的評価項目（OS）の結果は20[]年[]月に明らかになると予想している。日本からの1例目の登録は20[]年[]月を見込んでいる。

	予定
1例目の登録	20[]年[]月 (日本：20[]年[]月)
最終症例の登録	20[]年[]月
主要評価項目（PFS）の結果	20[]年[]月
副次的評価項目（OS）の結果	20[]年[]月

国内で実施した JO19901試験は PTX に本剤を併用する単群試験であり、日本人での本剤投与症例数に主眼を置いたものであった。その理由は、日本人のみで対照群を置き十分な検出力のある比較試験を実施することが困難であったためである。

今回、中外製薬が実施する臨床試験は国際共同試験であり、PTX 単剤群と PTX と本剤併用群の比較を全体として検出力をもって実施でき、かつ、日本人のデータも得られると考える。

*欧州 Product information（2011年2月28日付）の Annex II B 項 Biomarker

The MAH should investigate suitable biomarkers (including VEGF-A) to allow identification and selection of a more targeted population of patients most likely to benefit from the combination of Avastin and paclitaxel in the treatment of first-line metastatic breast cancer. A report on the research

programme should be submitted within 3 months of the Commission Decision. Progress reports should be submitted on a yearly basis.

(2) 以下にプロトコール骨子を記載した。

試験名	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BEVACIZUMAB AND ASSOCIATED BIOMARKERS IN COMBINATION WITH PACLITAXEL IN COMPARISON WITH PACLITAXEL PLUS PLACEBO AS FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER
相	国際共同第Ⅲ相比較試験
対象患者	HER2陰性の化学療法未施行の転移・再発乳癌患者
予定症例数	●●例 (国内予定症例数は●●例)
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・アバスチン併用によるベネフィットをPFS (主治医評価) で評価する ・血漿中 VEGF-A 高発現症例において、低発現症例に比べアバスチン投与によるPFS延長がより顕著かどうかを評価する ・ORR, OS 及び自覚症状による治療ベネフィットを評価する ・VEGF-A 発現量と治療ベネフィットの相関を評価するとともに、血漿, DNA 又は腫瘍組織から得られた他のバイオマーカーと有効性の相関を評価する ・両群の安全性プロファイルを評価する
用法・用量	<p>下記に示すように、4週を1サイクルとして、パクリタキセル90 mg/m²を Day1, 8, 15に、アバスチン10 mg/kg 又はプラセボを Day1, 15に併用投与する。</p>
割付調整因子	血漿中 VEGF-A 発現量 (高/低), 術後補助化学療法の施行 (有/無), ホルモン受容体 (陽性/陰性)
評価基準	<p>(1) 主要評価項目 PFS (全症例の主治医評価), PFS (VEGF-A 高発現症例)</p> <p>(2) 副次評価項目 OS, ORR, 1年生存率, 安全性, 自覚症状 (MDASI による QOL 評価)</p> <p>(3) 探索的評価項目 各種バイオマーカー</p>

なお、当該臨床試験の結果から、PTX と本剤の併用時の有効性が検証され、本剤の臨床的ベネフィットが明確に確認されるものと考えている。ただし、万が一、主要評価項目の PFS (全症例の主治医評価) において有意差が認められなかった場合、並びに、有意差は認められたものの差が小さく生存期間の延長に寄与しない懸念が認められた場合には、乳癌効能の削除に係る企業見解を提出する。

E2100試験成績について

E2100試験は、早期有効中止であることなどから、有効性評価が過大評価となる方向にバイアスがかかっている可能性がある。以下の内容を回答すること。

② 上記バイアスに係る指摘について見解を述べる。その際に米国 FDA 等における議論も踏まえ回答すること。

回答：

ご指摘のとおり、早期有効中止によるバイアスの可能性を完全に否定することはできないと考える。また、米国での審査においても、中間解析により得られた結果であるため、PFSの差が偶然大きかったのではないかと、という懸念が示されていた。

そのため、Roche社/Genentech社及び中外製薬は、有効性が過大に評価される方向にバイアスがかかっていた可能性を検討したが、以下の観点から、結果の解釈に重大な影響を及ぼすようなバイアスはなかったと考える。

- 早期有効中止から得られた推定値におけるバイアスはごくわずかであり推定値は概ね正しいという報告 (Goodman S. JAMA. 2010;304:157.) や、事前に適切に計画された中間解析では、中間解析時のイベント情報量が50%以上であれば推定値へのバイアスの影響は小さいという報告 (Freidlin B. Clin Trials. 2009;6:119-25.) がなされている。
- 総括報告書に記載のとおり、2005年2月9日カットオフのデータに基づく中間解析では、主治医評価を ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) がレビューした PFS の成績 (ECOG 評価：PFS 中央値5.8カ月 vs. 11.4カ月，ハザード比0.421, $P<0.0001$) と、独立評価委員会 (IRF : Independent Review Facility) で評価された PFS の成績 (PFS 中央値5.8カ月 vs. 11.3カ月，ハザード比0.483, $P<0.0001$) は類似しており、ECOG 評価によるバイアスは小さいと考えられる。また中間解析後21カ月時点で ECOG が独自に実施したフォローアップ解析の ECOG 評価による PFS の成績 (PFS 中央値5.9カ月 vs. 11.8カ月，ハザード比0.60, $P<0.001$) は、上記の中間解析時の結果と類似していた (Miller K. N Engl J Med. 2007;357:2666-76.)。これらのことから、中間解析の結果が過大評価となっていた可能性は低いと考えられる。