

# ベバシズマブ（遺伝子組換え）の安全性に係る調査結果について

## 調査結果報告書

平成 24 年 5 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

ベバシズマブ（遺伝子組換え）の脳転移を有する患者への投与に関する調査について

### I. 品目の概要

- [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、同 400mg/16mL
- [承認取得者] 中外製薬株式会社
- [効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
手術不能又は再発乳癌
- [用法・用量] [治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]  
• 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として 1 回 5mg/kg（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。  
• 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として 1 回 7.5mg/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。  
[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]  
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として 1 回 15mg/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。  
[手術不能又は再発乳癌]  
パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。
- [調査担当部] 安全第二部

### II. 今回の調査の経緯

#### 1. 国内における状況

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は、ヒトの血管内皮増殖因子（VEGF）に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF と結合し、VEGF の受容体への結合を阻害することにより、血管新生を抑制する。

国内では、平成 19 年 4 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認されて以降、平成 21 年 11 月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」が、平成 23 年 9 月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果が追加承認されている。

本剤の初回承認時より、添付文書の「原則禁忌」の項に「脳転移を有する患者」の記載がある。その理由として、①承認申請時に提出された本剤の海外第 I 相試験 (AVF0737g 試験) において、脳転移を有する肝細胞癌患者 1 例 (注: 画像上、確認不能な脳転移の症例) に重篤な脳出血が発現したため、以降に実施された臨床試験では脳転移を有する患者が除外されたという経緯があることから、脳転移を有する患者での本剤の使用については安全性の観点から極めて慎重な対応が必要である、②ただし、疾患の重篤性を考慮した場合、脳転移を有する患者を禁忌とすることにより必要な治療を妨げる可能性があるため、「原則禁忌」として、すべての脳転移を有する患者に対して本剤の使用を制限すべきでないと判断したためとされている (「平成 19 年 2 月 14 日付審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL」)。

初回承認当時、国内症例は 18 例の第 I 相試験 (JO18157 試験) と、進行中であった安全性確認試験 (JO18158 試験) の症例のみであり、安全性の情報は極めて限られていた。また、海外の観察研究で本剤が使用された 1,914 例の結腸・直腸癌患者において、本剤の治療開始時又は治療開始後に有症状の脳転移が認められた症例は 0 例、本剤の治療開始時又は治療開始後に (偶発的に発見された) 無症状の脳転移が認められた症例は 16 例で、当該 16 例のうち脳出血を起こした症例はないとの情報が製造販売業者より示された状況であり、国内の使用実績、脳転移を有する患者での使用例数共に極めて不足していた状況であった。

本剤の承認以降は、国内において、承認条件とされた結腸・直腸癌患者を対象とした全例調査が実施され、登録された 2,696 例 (安全性解析対象) のデータをもとに、平成 22 年 8 月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、承認条件の解除が了承された (平成 22 年 8 月 30 日薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録)。また、平成 22 年 9 月時点では、製造販売後調査のために、非小細胞肺癌患者 2,751 例が登録されている。

平成 22 年 4 月、製造販売業者から脳転移を有する患者への本剤の投与に関し、「原則禁忌」の項より「慎重投与」の項に変更する旨の添付文書記載変更希望書が提出された。また、平成 23 年 8 月、日本臨床腫瘍学会及び日本肺癌学会から厚生労働大臣宛ての「脳転移を有する患者に対するアバスチンの取り扱い変更に係る要望書」(別添 1) が、平成 23 年 9 月、日本呼吸器学会から厚生労働大臣宛ての「アバスチン投与対象患者に関する添付文書記載の変更要望書」(別添 2) が提出された。これを踏まえ、厚生労働省医薬食品局安全対策課は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) に対して、本剤の脳転移を有する患者への投与に関する調査を依頼した。

機構は、当該依頼を受けて、本剤の脳転移を有する患者への投与に関する調査を行い、添付文書の「原則禁忌」の項の改訂の必要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

## 2. 海外における状況

製造販売業者は、脳転移を有する患者への本剤の投与に関する、欧米添付文書での注意喚起の経緯を以下のとおり説明している。

### (1) 米国における注意喚起の経緯

米国においては、平成 16 年 2 月に転移性結腸・直腸癌の一次治療を効能・効果として、本剤が承認された。当該初回承認取得時より「脳転移を有する患者」は禁忌に設定されていないが、脳転移を有する患者に関する注意喚起として、「第 I 相試験において 1 例の中枢神経系（以下、CNS）転移を有する患者で CNS 出血が認められたため、それ以降に実施された試験では CNS 転移を有する患者が除外された。したがって、CNS 転移を有する患者における本剤投与時の CNS 出血リスクは評価されていない。」旨が添付文書の Warnings の項に記載された。

平成 18 年 10 月、非扁平上皮非小細胞肺癌の効能・効果が追加承認されたが、脳転移を有する患者に対する注意喚起の変更はなかった。しかし、本承認申請において評価資料として提出された臨床試験では脳転移を有する患者が除外されていたため、米国食品医薬品庁（以下、FDA）は、米国での製造販売業者である Genentech 社に対し、承認条件として、①AVF3752g（PASSPORT）試験及び AVF3671g（ATLAS）試験に含まれる、局所治療歴を有する脳転移（以下、既治療の脳転移）を有する患者（50 例以上）に対する本剤の安全性に関する中間報告を平成 20 年 3 月 31 日までに提出すること、及び②OSI3364g（BETA Lung）試験、AVF3693g（RIBBON2）試験及び AVF3995g（SALUTE）試験において、脳転移を有する患者 100 例以上の情報を収集した時点で、報告された Grade 2-5 の中枢神経関係の有害事象に関する安全性成績を平成 22 年 12 月 31 日までに提出するよう求めた。

平成 20 年 3 月、Genentech 社は、承認条件の①への対応として、2 つの臨床試験（PASSPORT 試験及び ATLAS 試験）における既治療の脳転移を有する非小細胞肺癌（以下、NSCLC）患者 83 例の安全性情報をまとめた中間報告を提出した。その結果、平成 21 年 5 月の再発膠芽腫の効能追加承認時に、添付文書の Warnings and Precautions の項の「CNS 出血リスクは評価されていない」旨の記載は削除され、NSCLC の臨床試験において、放射線療法及び手術を終えた CNS 転移を有する患者のうち、本剤の治療を受けた 83 例中 1 例で症候性の Grade 2 の CNS 出血の発現が確認された旨の内容が記載された。また、本効能追加承認時に、添付文書の Box warning の出血の項に、本剤を投与された患者では重篤又は致命的な出血の発現率が 5 倍となること、重篤又は致命的な出血には咯血、消化管出血、鼻出血、膣出血の他、CNS 出血が含まれていることが記載された。

平成 21 年 12 月、Genentech 社は、承認条件の②への対応として、BETA Lung 試験、RIBBON2 試験及び SALUTE 試験に登録された、既治療の脳転移を有する患者の安全性情報をまとめた報告書を提出した（注：承認条件とされた 100 例の症例情報は収集できなかったが、全試験の症例登録は既に終了していたため、最終報告とされた。）。当該結果に伴う添付文書

の更なる改訂は行われなかった。

## (2) 欧州における注意喚起の経緯

欧州においては、平成 17 年 1 月に転移性結腸・直腸癌を効能・効果として承認され、添付文書の Contraindications の項に、「未治療の脳転移を有する患者」が記載された。当該禁忌の記載経緯は、本剤の承認審査時に欧州医薬品庁（以下、EMA）から、「第 I 相試験において脳転移を有する患者で重篤な CNS 出血が認められ、転移性結腸・直腸癌を対象とした臨床試験では CNS 転移を有する患者が除外されたため、脳転移を有する患者における CNS 出血のデータがない」との内容を、添付文書に記載すべきとの指摘を受け、欧州での製造販売業者である Roche 社は「未治療の脳転移を有する患者」を Contraindications の項に記載した。

平成 20 年 11 月、Roche 社は、当時終了又は進行中であった 13 の比較試験（BO17704 試験、BO17705 試験、BO17706 試験、BO17708 試験、NO16966C 試験、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験、AVF0757g 試験、AVF2119g 試験、E2100 試験、E3200 試験及び E4599 試験）を用いたレトロスペクティブな探索的解析、2 つの非対照試験（MO19390 試験及び MO19391 試験）、FDA の承認条件への対応としてまとめられた 2 つの臨床試験（PASSPORT 試験及び ATLAS 試験）の中間報告書、及びグローバル安全性データベースを用いた探索的解析を根拠資料として、未治療の脳転移を有する患者を Contraindications の項から削除するための承認事項一部変更承認申請を行った。

平成 21 年 3 月、これらの資料を基に検討された結果、脳転移を有する患者での使用経験が現在は十分あることから、添付文書の変更は認容可能であり、脳転移を有する患者における出血リスクは禁忌に相当するほど高くないと判断された。添付文書については、Contraindications の項から「未治療の脳転移を有する患者」が削除され、Special warnings and precautions for use の項及び Undesirable effects の項に、未治療の脳転移を有する患者における脳出血の発現率についてプロスペクティブな臨床試験で評価されていないこと、13 の比較試験を用いたレトロスペクティブな解析、及び米国添付文書同様に 2 つの臨床試験（PASSPORT 試験及び ATLAS 試験）における脳転移を有する患者での脳出血発現率に関する内容も追記された。

## Ⅲ. 製造販売業者より提出された資料等の概略

脳転移を有する患者における本剤使用時の脳出血の発現リスクについて、製造販売業者より提出された臨床試験（調査を含む）、公表論文、ガイドライン等の概略を以下に示す。

### 1. 国内外の臨床試験等

脳転移を有する患者における本剤投与時の脳出血の発現リスクに関する資料として、製造販売業者より 27（機構注：1 つは 13 の比較試験を統合した結果として提示されている。）

の国内外の臨床試験等が提出された。今般提出された資料の多くは、米国の承認条件への対応及び欧州において脳転移を有する患者を禁忌から削除する承認申請時に提出された資料である。

なお、以下の各試験の概要において、各試験の結果については、脳出血に関する内容のみを記載する。

### (1) 海外比較試験

1) は欧州において未治療の脳転移を有する患者をContraindicationsの項から削除する承認申請時に提出された資料、2) ～4) は米国の承認条件の②への対応として米国に提出された資料である。

#### 1) 13の比較試験を用いたレトロスペクティブな解析

海外で実施された13の無作為化比較試験について、2008年3月31日付カットオフデータ（機構注：AVOREN試験及びAVADO試験を除き、2008年3月31日時点で終了している）を用いて、試験中又は試験終了後に脳転移が確認された症例における本剤の安全性がレトロスペクティブに検討された。これら13の試験では、「脳転移を有する患者」が除外基準に設定されていた。各試験の概略は下表のとおりである。

13の比較試験の概要

相	試験番号	対象患者	投与群	安全性解析対象 <sup>*8</sup>	脳転移を有する患者 (うち脳出血例)	
					本剤投与群	本剤非投与群
III	BO17704 (AVAiL)	NSCLC	①本剤7.5mg/kg/3週間+GC <sup>*1</sup> ②本剤15mg/kg/3週間+GC ③GC	①330 ②329 ③327	18 (0)	20 (0)
III	BO17705 (AVOREN)	腎細胞癌	①本剤10mg/kg/2週間+インターフェロン9MIUの週3回 ②インターフェロン9MIUの週3回	①337 ②304	10 (0)	13 (1)
III	BO17706 (AVITA)	膀胱癌	①本剤5mg/kg/2週間+GE <sup>*2</sup> ②GE	①296 ②287	1 (0)	0 (0)
III	BO17708 (AVADO)	乳癌	①本剤7.5mg/kg/3週間+ドセタキセル100mg/m <sup>2</sup> /3週間 ②本剤15mg/kg/3週間+ドセタキセル100mg/m <sup>2</sup> /3週間 ③ドセタキセル100mg/m <sup>2</sup> /3週間	①250 ②247 ③233	18 (0)	11 (0)
III	NO16966C	結腸・直腸癌	①本剤5mg/kg/2週間+FOLFOX4 <sup>*3</sup> ②FOLFOX4 ③本剤7.5mg/kg/3週間+XELOX <sup>*4</sup> ④XELOX	①341 ②336 ③353 ④339	6 (0)	8 (0)
III	AVF2107g	結腸・直腸癌	①本剤5mg/kg/2週間+IFL <sup>*5</sup> ②IFL	①392 ②396	1 (0)	4 (0)

II	AVF2192g	結腸・直腸癌	① 本剤 5mg/kg/2 週間 +5-FU/LV*6 ②5-FU/LV	①100 ②104	0 (0)	1 (0)
II	AVF0780g	結腸・直腸癌	①本剤5mg/kg+5-FU/LV*6 ②本剤10mg/kg+5-FU/LV ③5-FU/LV	①35 ②32 ③35	0 (0)	1 (0)
II	AVF0757g	NSCLC	①本剤 7.5 mg/kg/3 週間+CP*7 ②本剤15 mg/kg/3週間+CP ③CP	①32 ②34 ③32	2 (0)	2 (0)
III	AVF2119g	乳癌	①本剤15mg/kg/3週間+カペシ タビン2500mg/m <sup>2</sup> /日2週間 ②カペシタビン2500mg/m <sup>2</sup> /日 2週間	①229 ②215	1 (0)	1 (0)
III	E2100	乳癌	①本剤10mg/kg/2週間+パクリ タキセル90mg/m <sup>2</sup> の週1回3週 間投与後1週間休薬 ②パクリタキセル90mg/m <sup>2</sup> の 週1回3週間投与後1週間休薬	①363 ②348	9 (0)	10 (0)
III	E3200	結腸・直腸癌	① 本剤 10mg/kg/2 週間 + FOLFOX4*3 ②FOLFOX4 ③本剤10mg/kg/2週間	①287 ②285 ③234	9 (2)	4 (0)
II / III	E4599	NSCLC	①本剤15mg/kg/3週間+CP*7 ②CP	①427 ②441	16 (1)	21 (0)

\*1：ゲムシタビン1,250mg/m<sup>2</sup>（1、8日目）とシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>の3週間間隔併用投与

\*2：ゲムシタビン1,000mg/m<sup>2</sup>を1、8、15、22、29、36、43日目に投与後1週間休薬し、4週間を1コースとして1、8、15日目に投与とエルロチニブ100mg/日併用投与

\*3：オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1日目）、ホリナート200mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1、2日目）、5-FU 400mg/m<sup>2</sup>急速静注（1、2日目）、600mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1、2日目）の2週間間隔投与

\*4：オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1日目）、カペシタビン1000mg/m<sup>2</sup>経口投与（1日2回2週間）の3週間間隔投与

\*5：イリノテカン125mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1、8、15、22日目）、5-FU 500mg/m<sup>2</sup>急速静注（1、8、15、22日目）、ホリナート20mg/m<sup>2</sup>急速静注（1、8、15、22日）の6週間間隔投与

\*6：5-FU 500mg/m<sup>2</sup>急速静注（1、8、15、22、29、36日目）、ホリナート500mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1、8、15、22、29、36日目）の8週間間隔投与

\*7：パクリタキセル200mg/m<sup>2</sup>点滴静注（1日目）、カルボプラチンAUC6mg・min/mL点滴静注（1日目）を3週間間隔投与

\*8：AVOREN試験及びAVADO試験については、それぞれ、最終解析時点である2008年9月24日及び2009年4月30日付カットオフデータを用いた。

## 2) 海外第Ⅲ相試験（OSI3364g（BETA Lung）試験＜2005年～2008年＞）

標準的な一次化学療法後に増悪したNSCLC患者を対象に、本剤に対するエルロチニブの上乗せ効果を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。本試験において、脳転移を有する患者は除外することとされたが、既治療の脳転移を有する患者でデキサメタゾンによる治療を要さない患者は登録可とされた。

用法・用量は、本剤は15mg/kgを3週間に1回点滴静脈内投与、エルロチニブは150mgを1日1回経口投与された。

安全性解析対象とされた626例（エルロチニブ群313例、本剤+エルロチニブ群313例）中、脳転移を有する患者はエルロチニブ群31例、本剤+エルロチニブ群37例であった。脳転移を

有する患者のうち、脳出血はエルロチニブ群の1例に認められた。

### 3) 海外第Ⅲ相試験 (AVF3693g (RIBBON 2) 試験<2006年~2009年>)

一次化学療法後に病勢進行を認めた転移性乳癌患者を対象に、標準的な化学療法に対する本剤の上乗せ効果を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。本試験において、既治療の脳転移を有する患者は登録可とされた。

用法・用量は、本剤10mg/kgを2週間に1回又は15mg/kgを3週間に1回点滴静脈内投与（本剤の用法・用量は化学療法のスケジュールに応じて選択）することとされ、併用する化学療法は治験責任医師の判断により選択された。

安全性解析対象とされた679例（化学療法群223例、本剤+化学療法群456例）中、脳転移を有する患者は、化学療法群3例、本剤+化学療法群2例であった。脳転移を有する患者において脳出血は認められなかった。

### 4) 海外第Ⅱ相試験 (AVF3995g (SALUTE) 試験<2007年~2009年>)

化学療法未治療の進行期小細胞肺癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン（又はカルボプラチン）とエトポシドの併用投与）と本剤の併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。本試験において、既治療の脳転移を有する患者は登録可とされた。

用法・用量は、本剤15mg/kgは3週間に1回点滴静脈内投与、シスプラチンは75mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチンはAUC5mg・min/mL、エトポシドは100mg/m<sup>2</sup>とされた。

安全性解析対象とされた98例（化学療法群48例、本剤+化学療法群50例）中、脳転移を有する患者は化学療法群1例、本剤+化学療法群2例であった。脳転移を有する患者において脳出血は認められなかった。

#### (2) 海外非対照試験

1) 及び2) は米国の承認条件の②への対応として米国に提出された資料、3) 及び4) は欧州において未治療の脳転移を有する患者をContraindicationsの項から削除する承認申請時に提出された資料である。

### 1) 海外第Ⅱ相試験 (AVF3752g (PASSPORT) 試験 <2005年~2009年>)

脳転移に対する局所治療歴を有する、扁平上皮癌を除いた局所進行、転移又は再発のNSCLC患者を対象に、本剤と化学療法又はエルロチニブとの併用時の安全性を評価することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤15mg/kgを3週間に1回点滴静脈内投与、併用する化学療法又はエルロチニブは、試験実施施設の治療基準に従って投与することとされた。なお、本剤の投与は、脳転移への治療終了後少なくとも4週間経過後から開始することとされた。

安全性解析対象とされた106例において、脳出血の発現は認められなかった。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (AVF3671g (ATLAS) 試験 <2006年~2009年>)

局所進行、転移又は再発のNSCLC患者を対象に、本剤と化学療法を4サイクル併用投与後の本剤に対するエルロチニブの上乗せ効果を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。本試験において、既治療の脳転移を有する患者は登録可とされた。

用法・用量は、本剤は15mg/kgを3週間に1回点滴静脈内投与、エルロチニブは150mgを1日1回経口投与された。

安全性解析対象とされた730例中、脳転移を有する患者は25例であった。脳転移を有する患者のうち、本剤とエルロチニブが併用投与された1例にGrade 2の脳出血が認められた。

## 3) 海外第Ⅳ相試験 (MO19390 (SAiL) 試験<2006年~2009年>)

化学療法未治療の局所進行、転移又は再発の扁平上皮癌を除くNSCLC患者を対象に、本剤と化学療法の併用投与時の安全性の検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験では、脳転移を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、本剤7.5又は15mg/kgを3週間に1回点滴静脈内投与、併用する化学療法は、試験実施施設の治療基準に従って投与することとされた。

安全性解析対象とされた2,212例中、試験開始後に脳転移が確認された患者は281例であった。脳転移を有する患者のうち、脳出血は5例に認められた。

## 4) 海外第Ⅲ相試験 (MO19391 (ATHENA) 試験<2006年~2009年>)

未治療の局所再発性又は転移性乳癌患者を対象に、本剤とタキサン製剤を含む化学療法の併用投与時の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験では、脳転移を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、本剤10mg/kgを2週間に1回又は15mg/kgを3週間に1回点滴静脈内投与、タキサン製剤を含む化学療法は、試験実施施設の治療基準に従って投与することとされた。

安全性解析対象とされた2,216例中、試験開始後に脳転移が確認された患者は140例であった。脳転移を有する患者において脳出血は認められなかった(2009年3月データカットオフ)。

### (3) 国内試験等

#### 1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (JO18157試験<2004年~2005年>)

進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本剤の単独投与時及び5-FU/l-LV療法との併用投与時における初期の安全性、薬物動態を確認し、臨床推奨用量の推定を行うことを目的とした非盲検用量漸増試験が実施された。本試験において、脳転移を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、1日目に本剤指定用量(1回3、5又は10mg/kg)を単独投与することとさ

れ、3週間後(22日目)より、本剤指定用量にて2週間毎に投与することとされ、5-FU/l-LV療法(5-FU 500mg/m<sup>2</sup>急速静注、l-LV 250mg/m<sup>2</sup>点滴静注)との併用が開始された。5-FU/l-LV療法との併用において、本剤は2週間毎に投与、5-FU/l-LVは1週間毎に6回投与され、その後2週休薬する1サイクル8週間のレジメンとされた。

安全性解析対象とされた18例中、脳転移を有する患者はいなかった。

## 2) 国内第 I / II 相試験 (JO18158試験<2005年~2007年>)

進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、本剤と FOLFOX4 療法の併用投与時の安全性を検討することを目的とした非盲検安全性確認試験が実施された。本試験において、脳転移を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、1日目に本剤指定用量(1回5又は10mg/kg)の点滴静注後、FOLFOX4(1日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>及び l-LV100mg/m<sup>2</sup>点滴静注、5-FU400mg/m<sup>2</sup>急速静注後600mg/m<sup>2</sup>持続点滴静注、2日目に l-LV100mg/m<sup>2</sup>点滴静注、5-FU400mg/m<sup>2</sup>急速静注後600mg/m<sup>2</sup>持続点滴静注)を実施する1サイクルを2週間毎に実施することとされた。

安全性解析対象とされた64例中、脳転移を有する患者はいなかった。

## 3) 国内第 I / II 相試験 (JO19380試験<2006年~2007年>)

化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象として、XELOX 療法及び本剤+XELOX 療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験において、脳転移を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、XELOX 療法は、オキサリプラチン 130mg/m<sup>2</sup>(1日目)を3週間に1回点滴静脈内投与し、1日目の夕から15日目の朝までカペシタビン 2,000mg/m<sup>2</sup>/日を1日2回2週間経口投与し1週間休薬する。これを1サイクルとし3週間毎に実施することとされた。本剤は、XELOX との併用において1日目に7.5mg/kgを点滴静脈内投与し3週間毎に実施することとされた。

安全性解析対象とされた64例(本剤+XELOX療法群58例、XELOX療法群6例)中、脳転移を有する患者はいなかった。

## 4) 国内第 I / II 相試験 (JO19907試験<2006年~2009年>)

化学療法未治療の、放射線治療が不可能な局所進行、転移又は術後再発の扁平上皮癌を除くNSCLC患者を対象に、パクリタキセルとカルボプラチンの併用化学療法(CP療法)と本剤+CP療法の併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。本試験において、脳転移を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、CP療法は、3週間に1サイクルとして、各サイクルの1日目に、パクリタキセルは200mg/m<sup>2</sup>、カルボプラチンはパクリタキセル投与後にAUC 6m g・min/mL相当量投与し、本剤はカルボプラチン投与後に15mg/kgを、それぞれ点滴静脈内投与することとされた。

安全性解析対象とされた183例（本剤+CP療法群125例、CP療法群58例）中、脳転移を有する患者はいなかった。

#### 5) 国内第 I / II 相試験（JO22506試験＜2009年～2011年＞）

放射線療法とテモゾロミドによる治療歴を有する初回再発又は二次再発の悪性神経膠腫患者を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は脳腫瘍を対象とした試験であるため、脳転移を有する患者に関する除外基準は設定されなかった。

用法・用量は、本剤10mg/kgを2週間に1回点滴静脈内投与することとされた。

安全性解析対象とされた31例において、脳出血は1例に認められた。

#### 6) 製造販売後調査（結腸・直腸癌＜2007年6月～2008年12月＞）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本剤の使用実態を把握し、日本人での安全性データの収集を行うことを目的として、本剤を使用した全症例を対象とした製造販売後調査が実施された。

安全性集計対象とされた2,696例中、脳転移を有する患者は1例であった。脳転移を有する患者において脳出血は認められなかった。

#### 7) 製造販売後調査（非小細胞肺癌＜2011年12月～実施中、登録期間：2009年11月～2011年8月（2010年9月データカットオフ）＞）

切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本剤の使用実態下での喀血の発現状況及び影響を及ぼす要因について検討することを目的として、ネステッドケースコントロールによる調査が行われている。

当該調査の目的のために登録され、本剤の投与が予定されているとされた2,751例中、脳転移を有する患者は169例であった。登録時に脳転移を有していた患者のうち、脳出血は3例に認められた。

## 2. 国内外の教科書、診療ガイドラインの記載状況

脳転移を有する患者に対する本剤の使用について、国内外の癌治療に関する教科書の記載状況を確認した結果、該当する記載はなかった。一方、国内外の診療ガイドラインの記載状況については、製造販売業者より以下のように説明されている。なお、今回提示されたガイドラインは、国内で承認されている NSCLC、結腸・直腸癌及び乳癌を対象としたものとされている。

### (1) NSCLC

- ・ 肺癌診療ガイドライン 2010年版（日本肺癌学会）では、本剤は下記リスクのない非扁

平上皮癌ではプラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用療法に追加することを検討すると記載されており、リスクとして「脳転移を有するもの」が記載されている。

- National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (以下、NCCN ガイドライン) (v2.2012) において、「かつては CNS 出血の懸念から、脳転移を有する患者はベバシズマブ投与の対象から除外されていたが、最近のデータによると、CNS 転移の治療を受けた患者にはベバシズマブは使用可能であることが示唆されている。」と記載されている。
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインにおいて、第Ⅲ相試験で脳転移を有する患者が除外されたことを踏まえ、本剤投与を避ける患者として、脳転移を有する患者が記載されている。
- European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドラインにおいて、本剤は適格基準を満たす扁平上皮癌を除く NSCLC に対する標準治療の一つとして推奨されると記載されており、適格基準に脳転移に関する記載はない。

## (2) 結腸・直腸癌

- 大腸癌治療ガイドライン(2010年版)(大腸癌研究会)、及びNCCNガイドライン(v3.2012)において、本剤の投与に関する記載はあるが、脳転移を有する患者に対する本剤の投与に関する記載はない。

## (3) 乳癌

- 乳癌診療ガイドライン 治療編 (2011年版)(日本乳癌学会)、及びNCCNガイドライン(v1.2012)において、本剤の投与に関する記載はあるが、脳転移を有する患者に対する本剤の投与に関する記載はない。

## 3. 公表文献

脳転移を有する患者における一般的な脳出血の発現率について、製造販売業者より、8報の公表文献が提出された。当該8報の文献は、2008年10月の脳転移を有する癌患者における脳出血の発現に関するRoche社のDrug Safety Report No.1030386及び2010年3月の脳転移を有する癌患者における脳出血の発現に関するRoche社の疫学レポートで利用された文献である。文献抽出条件は、Drug Safety Report No.1030386については、PubMedで2008年9月までに発表された論文から抽出したもの、疫学レポートについては、PubMedで1999年1月から2009年10月に発表された論文のうち、“cancer”, “metastasis”, “brain or central nervous system”, “hemorrhage”をキーワードとして含むものである。

各文献における、対象癌腫、及び脳転移を有する患者での脳転移巣からの出血の発現率は下表のとおりである。

脳転移を有する患者における一般的な脳出血の発現率

原発巣部位	脳転移巣からの出血例／脳転移を有する患者（発現率%）	
NSCLC	9/776 (1.2)	J Thorac Oncol 2009; 4: 333-7
肺癌を含む多癌腫	13/92 (14)	Neurology 1977; 27: 650-5
肺癌を含む多癌腫 全体	12/129 (9.3)	J Formos Med Assoc 1999; 98: 365-7
肺癌	3/63 (4.8)	
肺癌を含む多癌腫	10/54 (18.5)	J Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 908-12
黒色腫、肺癌、直腸癌を含む多癌腫	10/150 (6.6)	J Neurosurg Sci 1985; 29: 37-41
黒色腫	21/244 (8.6)	Neurosurgery 2007; 60: 471-81; discussion 481-2
黒色腫	19/64 (29)	J neurooncol 1983; 1: 313-7
肝細胞癌	14/16 (87.5)	Neuroradiology 1996; 38, Suppl 1; S31-5

#### 4. 国内副作用報告の状況

機構が、平成 24 年 3 月 8 日までに受け付けた、本剤の脳出血に関する国内副作用報告は、69 例（結腸・直腸癌 54 例、NSCLC 9 例、脳腫瘍 5 例、その他 1 例）71 件であり、内訳は、脳出血 45 件、くも膜下出血 6 件、視床出血 5 件、小脳出血 4 件、被殻出血及び腫瘍出血各 3 件、脳室内出血 2 件、大脳基底核出血、頭蓋内出血、及び頭蓋内腫瘍出血各 1 件であった。これらの報告における脳転移の有無の内訳は、脳転移有 10 例（NSCLC 5 例、結腸・直腸癌 1 例、脳腫瘍 4 例）、脳転移無あるいは不明 59 例（結腸・直腸癌 53 例、NSCLC 4 例、脳腫瘍 1 例、その他 1 例）であった。ただしこれらの報告には「Ⅲ.1. (3) 国内試験等」の 6)、7) の製造販売後調査で報告された 9 例（登録時に脳転移有 3 例、脳転移無あるいは不明 6 例）を含んでいる。

また、本剤に関する腫瘍出血の副作用報告は、21 例（結腸・直腸癌 18 例、脳腫瘍 3 例）であり、出血部位の内訳は、消化管 7 例（原発部位 6 例、転移部位 1 例）、脳 3 例（原発部位 3 例）、肝 2 例（転移部位 2 例）、肺 2 例（転移部位 2 例）、腹壁 1 例（転移部位 1 例）、及び不明 6 例であった。また、これらの症例における転帰死亡症例の出血部位は、肺及び消化管各 1 例、及び不明 3 例であった。

#### IV. 機構における調査の概略

##### 1. 製造販売業者より提出されたデータに基づく、脳転移を有する患者に本剤を投与した場合の脳出血の発現リスクについて

以下の議論より、機構は、脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血の発現リスクは、本剤を投与しない場合に比べて上昇する可能性があると考える。

##### (1) 検討対象とした臨床試験又は調査について

製造販売業者は、脳転移を有する患者での本剤の使用に関する添付文書変更の際し、「Ⅲ. 製造販売業者より提出された資料等の概略」の項に示した臨床試験又は調査を検討の対象

としている。

機構は、製造販売業者がこれらの臨床試験及び調査を採用した理由を尋ね、製造販売業者は以下の内容を回答した。

検討にあたっては、①海外試験については、米国で NSCLC の効能・効果が承認された際に付された承認条件への対応として FDA に提出された試験、または欧州において未治療の脳転移を有する患者を **Contraindications** の項から削除する承認申請時に提出された試験を、②国内試験又は調査については、2010 年 4 月 28 日時点で国内の承認申請に利用した試験及び悪性神経膠腫を対象とした試験を用いた。

機構は、回答を了承した。

機構は、製造販売業者より提出された試験又は調査のうち、脳転移を有する患者が組み入れられなかった 5 試験（いずれも国内試験、「Ⅲ. 1. (3) 国内試験等 1) ~5)」の項参照）は、検討対象から除外し、他の 20 試験（「Ⅲ. 1. (1) 海外比較試験、及び (2) 海外非対照試験」の項参照）及び国内での製造販売後調査（「Ⅲ. 1. (3) 国内試験等 6) 及び 7)」の項参照）を対象として検討を行うこととした。

さらに、機構は、これらの検討対象資料のうち、脳出血に関する本剤の影響を考察する上では、本剤が投与されていない対照群を設定した比較臨床試験が、最も重要であると考え、以下のとおり検討を行った。

## (2) 臨床試験のデータの解釈について

以下の議論の結果、機構は、無作為化比較試験も含め、提出されたすべての海外臨床試験結果に基づき概算した場合、脳転移を有する患者に本剤を投与した際の脳出血発現割合は、1~3%程度ではないかと推測している。

### 1) 無作為化比較試験について（「Ⅲ.1. (1) 海外比較試験」の項参照）

本剤非投与群を有する、無作為化比較試験は合計 16 試験である。このうち、13 の無作為化比較試験は、脳転移を有する患者に対する本剤の安全性をレトロスペクティブに検討した結果である。これら 13 の試験には、合計で、NSCLC 1,952 例、腎細胞癌 641 例、膵癌 583 例、乳癌 1,885 例及び結腸・直腸癌 3,269 例が組み入れられている。いずれも除外基準として「脳転移を有する患者」が設定されていた試験であり、試験開始後（試験中又は追跡期間中）に脳転移が認められた患者について、脳出血に関する検討が行われたものである。

その他 3 つの無作為化比較試験（BETA Lung 試験、RIBBON2 試験及び SALUTE 試験）は、肺癌又は乳癌を対象とした試験であり、脳転移を有する患者に対する安全性の検討が行われたものである。いずれも「既治療の脳転移を有する患者」の登録が行われた試験である。

製造販売業者は、13 の無作為化比較試験のデータを統合した結果から、脳転移を有する患者における本剤の脳出血の発現リスクについて、以下のように説明している。

13 の無作為化比較試験の安全性解析対象 8,330 例（本剤投与群 4,648 例、本剤非投与群 3,682 例）中、脳転移を有する患者は 187 例（2.2%）（本剤投与群 91 例、本剤非投与群 96 例）あり、このうち脳出血は、本剤投与群で 3/91 例（3.3%）、本剤非投与群で 1/96 例（1.0%）に認められたことから、脳出血の発現割合は本剤投与群で同様か、やや高かった。また、BETA Lung 試験、RIBBON2 試験及び SALUTE 試験の 3 つの無作為化比較試験における、脳転移を有する患者での脳出血の発現状況は下表のとおりであり、脳転移を有する患者において、本剤投与による脳出血の発現リスク増加は認められない。

脳転移を有する患者における脳出血の発現状況（3 つの比較試験）

試験名	対象患者	安全性解析対象		脳出血例／脳転移を有する患者 (発現割合%)	
		本剤投与群	本剤非投与群	本剤投与群	本剤非投与群
BETA Lung 試験	NSCLC	313	313	0/37 (0)	1/31 (3.2)
RIBBON2 試験	乳癌	456	223	0/2 (0)	0/3 (0)
SALUTE 試験	小細胞肺癌	50	48	0/2 (0)	0/1 (0)

また、機構は、脳転移を有する患者における脳出血について癌腫ごとに検討したところ、下表のとおりであり、結腸・直腸癌の検討例は少ないものの、国内で承認されている癌腫である結腸・直腸癌、NSCLC 及び乳癌のうち、特定の癌腫に偏った検討ではないことを確認した。

適応癌腫毎の脳転移を有する患者における脳出血の発現状況（比較試験）

試験名	対象患者	脳出血例／安全性解析対象 (発現割合%)		脳出血例／脳転移を有する患者 (発現割合%)	
		本剤投与群	本剤非投与群	本剤投与群	本剤非投与群
13 の無作為化比較試験*1	結腸・直腸癌	8/1,774 (0.5)	0/1,495*2 (0)	2/16 (12.5)	0/18 (0)
	NSCLC	6/1,152 (0.5)	2/800*2 (0.3)	1/36 (2.8)	0/43 (0)
	乳癌	2/1,089 (0.2)	0/796*2 (0)	0/28 (0)	0/22 (0)
	腎細胞癌	0/337 (0)	1/304 (0.3)	0/10 (0)	1/13 (7.7)
	膵癌	0/296 (0)	0/287 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)
BETA Lung 試験	NSCLC	0/313 (0)	1/313 (0.3)	0/37 (0)	1/31 (3.2)
RIBBON2 試験	乳癌	0/456 (0)	0/223 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)
SALUTE 試験	小細胞肺癌	0/50 (0)	0/48 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)

\*1：2008年3月31日付カットオフデータを用いた。ただし、乳癌の1試験（AVADO試験）及び腎細胞癌の1試験（AVOREN試験）の安全性解析対象については、それぞれ、2008年9月24日及び2009年4月30日付カットオフデータを用いた。

\*2：AVF0780g 試験、AVF0757g 試験、AVF2119g 試験、E2100 試験、E3200 試験及び E4599 試験において、脳転移無又は不明患者における本剤非投与群の脳出血例数は情報が得られていない。

機構は、無作為化比較試験の結果に関する以上の検討を踏まえ、本剤投与による脳出血の発現リスクについて、以下のとおり考える。

13 の無作為化比較試験は、試験開始後に脳転移が認められた患者における安全性の検討

結果である。本検討は、レトロスペクティブな検討であるものの、本剤投与群において、本剤非投与群よりも脳出血の発現リスクは高い可能性を示していると考ええる。一方、BETA Lung 試験、RIBBON2 試験及び SALUTE 試験の 3 つの無作為化比較試験は、既治療の脳転移を有する患者における安全性の検討結果である。当該 3 試験について、症例数が少なく厳密な比較はできないものの、脳出血の発現リスクが、本剤投与群において本剤非投与群を上回る結果は示されていないと考える。ただし、機構は、13 試験の統合解析と、その他 3 つの試験の結果を解釈するに際し、検討した症例数に違いがあることに加え、検討対象となった患者集団にも違いがあること、すなわち、13 試験の統合解析では、脳転移の診断がつく前に全身治療が開始された脳転移を有する患者が対象とされており、未治療の脳転移を有する患者とみなせる対象である一方、その他 3 つの試験では、既治療の脳転移を有する患者が対象とされていることに注意が必要と考える。

## 2) 本剤非投与群を有さない臨床試験について（「Ⅲ.1. (2) 海外非対照試験」の項参照）

本剤非投与群を有さない臨床試験としては、4 つの臨床試験（PASSPORT 試験、ATLAS 試験、SAiL 試験及び ATHENA 試験）が提出されている。

PASSPORT 試験及び ATLAS 試験は、既治療の脳転移を有する患者が対象又は含まれる試験で、既治療の脳転移を有する患者での脳出血に関する検討が行われた試験である。SAiL 試験及び ATHENA 試験は、除外基準として「脳転移を有する患者」が設定されていた試験で、試験開始後（試験中又は追跡期間中）に脳転移が認められた患者において、脳出血に関する検討が行われたものである。

それぞれの試験での、脳転移を有する患者における脳出血の発現割合は、順に、0% (0/106 例)、4.0% (1/25 例)、1.8% (5/281 例)、0% (0/140 例) であった（下表）。

適応癌腫毎の脳転移を有する患者における脳出血の発現状況  
(本剤非投与群を有さない臨床試験)

試験名	対象患者	脳出血例／安全性解析対象 (発現割合%)	脳出血例／脳転移を有する患者 (発現割合%)
PASSPORT 試験	NSCLC	0/106 (0)	0/106 (0)
ATLAS 試験	NSCLC	1/730 (0.1)	1/25 (4.0)
SAiL 試験	NSCLC	5/2,212 (0.2)	5/281 (1.8)
ATHENA 試験	乳癌	2/2,216 (0.1)	0/140 (0)

機構は、これら 4 試験については、本剤非投与群がないため、本剤による脳出血の発現リスクについて比較検討はできないと考える。しかし、既治療の脳転移を有する患者（PASSPORT 試験及び ATLAS 試験）での本剤投与群での脳出血の発現割合、及び脳転移の診断がつく前に全身治療が開始された脳転移を有する患者（SAiL 試験及び ATHENA 試験）での脳出血の発現割合は、外部対照ではあるものの、本剤非投与群が設定されている無作

為化比較試験（「1）無作為化比較試験について」の項参照）で得られた、本剤投与群での発現割合（0～3.3%）と比較してほぼ同様であった。

### （3）公表論文に基づく脳転移を有する患者における脳出血発現率との比較

製造販売業者は、公表論文に基づき、脳転移を有する癌患者における脳出血発現率が、肝細胞癌で87.5%、肝細胞癌を除く固形癌では1.2～29%、肺癌で1.2～4.8%の範囲内であったとし（「Ⅲ. 3. 公表文献」の項参照）、脳転移を有する患者において本剤投与による腫瘍関連出血の発現リスクの増加は認められないと説明している。

さらに、製造販売業者は、米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center において、2001年1月～2009年1月の間に、本剤の投与を受けた4,191例の癌患者と、同病院で治療を受けた13,913例の癌患者において、脳出血の発現率についてレトロスペクティブな検討が行われた文献（Annals of Oncology 2012; 23: 458-63）を提示し、以下のとおり説明している。

本文献では、脳病変（脳転移又は脳内原発巣）を有する患者における頭蓋内出血発現率は、検討対象癌腫（卵巣癌、NSCLC、結腸癌、血管肉腫及び膠芽腫）の治療患者全体で3.6%（100/2,760例）であったのに対し、本剤投与例に限定したときの発現率は3.5%（9/257例）であった。加えて、検討対象癌腫のうち脳転移の発現頻度が高い癌腫であるNSCLCに限定しても、頭蓋内出血発現率は治療例全体で3.6%（28/789例）、本剤投与例で3.9%（3/77例）であった。これらの結果から、脳転移又は脳原発巣を有する患者においても本剤投与による脳出血発現リスクの上昇はないと判断している。

しかしながら、機構は、公表論文で報告されている脳転移を有する癌患者での脳出血の発現割合と比較して、脳転移を有する患者に本剤を投与した際の脳出血の発現割合を考察することについては、脳転移の状態の違いや、本剤投与にあたっての症例選択の影響があると考えられることから、限界があると考え。したがって、脳転移を有する癌患者での脳出血の発現リスクとして、公表論文において報告されている数値と比較することによって、本剤投与時の発現リスクが低いと結論することは不適切であり、これまでに得られている臨床試験等の結果も踏まえ、脳転移を有する患者が既に有している脳出血の発現リスクが、本剤の投与により高まる可能性を検討することが必要かつ重要と考える。また、癌腫により脳出血の発現リスクに差異があることが示唆されているため、癌腫ごとに考察を行う必要があると考える。

### （4）製造販売後における脳転移を有する患者での脳出血例について

製造販売後に、国内で報告された脳出血例について、製造販売業者により、外部専門家を含めた以下の検討がなされた。

1) 症例 1

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	
性 年齢	使用理由			
男性 60代	NSCLC (腺癌)  転移巣 脳転移(小結 節性移)、リ ンパ節、胸膜 (播種性)	13.8mg/kg 1日間	脳出血 投与開始 20 日前 投与開始日 投与 14 日目  投与 15 日目 投与 16 日目 投与 18 日目  投与 23 日目 投与 25 日目 投与 27 日目	MRI 実施 本剤+パクリタキセル投与開始。登録時 PS:2 発語なし。左片麻痺あり。脳出血発現。 頭部 CT 施行。数 mm 大~3cm 大の転移病巣を認め、 ほぼすべての腫瘍内出血を認めた。 出血部位：転移腫瘍内 本剤投与は中止となった。 左上肢痙攣(非重篤)あり 左上肢痙攣回復 構語障害は残るも発語可能となり、脳症状は改善が認 められた。 意識レベル低下(呼びかけにあまり反応せず) 開眼するも睫毛反射見られず。意識レベル III。 頻拍あり 140 台、血圧 80 台 徐々に心拍数が低下し、死亡(肺癌) 脳出血の転帰：不明
併用薬：パクリタキセル、酸化マグネシウム、レバミピド、プレドニゾロン、クラリスロマイシン、ラモセトロン 塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ファモチジン				

症例 1 の画像所見に対する外部専門家の意見を以下に示す。

- ・ 投与開始 20 日前  
本剤投与前の MRI では 3 カ所の脳転移巣を確認することが出来るが、投与前の画像は単純 MRI のみであり、出血を確認しやすい T2\*及び造影 MRI がいないため脳転移の評価は十分であるとはいえない。
  - ・ 投与 14 日目  
脳出血発現時の CT 画像では 6 カ所(脳転移巣からの出血 1 カ所及び転移巣とは関係のない部位からの出血 5 カ所)の出血が認められる。脳転移巣 3 カ所の内 1 カ所には出血が認められるが、他 2 カ所の脳転移巣には出血は認められない。高血圧による脳出血の所見とは異なるため、転移巣からの出血以外ではアミロイドアンギオパシーの可能性も考えられるが、投与開始前 MRI 撮影後に脳転移巣が増えた可能性も否定できないため、脳転移に関連した出血か否かは判断できない。ただし、脳出血発現までの約 3 カ月間という期間からすると投与開始前 MRI 撮影後に脳転移が増えた可能性は低いと考えられる。
- 以上から、本症例については、本剤投与開始前に認められた脳転移巣の一部から出血が認められた一方で、脳転移巣以外の部位からの出血も認められたと結論している。

2) 症例 2

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置		
性 年齢	使用理由				
男性 70代	NSCLC (大細胞癌)  転移巣：脳転 移、リンパ節、 胸膜  既往歴：左側 頭蓋骨骨折、 肺結核、メニ エール病	15mg/kg 25日間 35日間 1日間	脳出血、腫瘍性髄膜炎	<p>投与開始 1 日前</p> <p>投与開始日 投与 24 日目</p> <p>投与 33 日目 投与 41 日目</p> <p>投与 75 日目</p> <p>投与 76 日目</p> <p>投与 90 日目 投与 102 日目 投与 133 日目 投与 139 日目 投与 147 日目</p> <p>投与 168 日目</p>	<p>頭部 MRI 実施。頭部 MRI 所見：左上部前頭葉内側に輪状造影病変がみられ、周囲浮腫を伴っており、転移が疑わしい。</p> <p>本剤投与開始。登録時 PS:1 脳出血発現。</p> <p>頭部 MRI 検査、CT 検査実施。頭部 MRI 所見：左前頭葉帯状回に T1、T2、FLAIR DWI で高信号を呈し、造影にて淡く増強効果が見られる腫瘍影を認める。サイズの比較には投与開始 1 日前の MRI 像と比較して著変は見られない。腫瘍内出血を引き起こした、転移巣と思われる。頭部 CT 検査所見：左前頭葉帯状回に 10x9mm 大の低吸収域を認める。腫瘍の辺縁部はやや高吸収域を呈し出血と思われる。</p> <p>脳転移 2 カ所に対しγナイフ実施 本剤投与再開。併用薬はカルボプラチン+パクリタキセル。</p> <p>頭部 MRI 検査実施。頭部 MRI 所見：今回新たに、右頭頂葉楔前部に造影にて増強効果を呈する腫瘍影を認める。T1 で高信号を呈する部分も見られ、腫瘍内出血を伴っているものと思われる。左前頭葉帯状回にも造影にて増強効果を呈する腫瘍影を認める。投与 24 日目の MRI 像と比較して著変なし。</p> <p>癌性髄膜炎を疑い、入院 全脳照射を開始し、カルボプラチン+パクリタキセル+本剤中止 全脳照射終了。 エルロチニブ 150mg/日開始 CT 上、原疾患の悪化を認める。自力歩行不可能。 本剤投与再開。併用薬はパクリタキセル。 頭部 MRI 実施。脳内出血・髄膜炎の所見なし。脳出血回復。</p> <p>癌死</p>
併用薬：カルボプラチン、パクリタキセル、エルロチニブ塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ミソプロストール、ゾルピデム酒石酸塩、フェンタニル、モルヒネ塩酸塩水和物、オランザピン、ドンペリドン、塩酸メトクロプラミド、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、ケトプロフェン					

症例 2 の画像所見に対する外部専門家の意見を以下に示す。

- ・ 投与開始 1 日前  
左上部前頭葉内側に転移巣を 1 カ所認める。
- ・ 投与 24 日目  
単純 MRI で高信号が認められるが、その他画像を含めて明らかな出血の所見なし。脳転移巣での出血と断定するのも迷う程度の少量の出血である。腫瘍サイズが縮小しているため、腫瘍内の液体が濃縮されて信号が検出された可能性あり。Mass effect がなく、

浮腫もないことから、この出血により症状が悪化するとは考えられない程度である。

・ 投与 75 日目

左頭頂部の転移巣の状態は安定していて変化は認められない。脳表に明らかな増強が認められることから、担当医の癌性髄膜炎との診断は妥当であると言える。T2\*画像では淡く高信号の部分があり、転移巣とは関係のない右後頭葉、頭頂葉皮質下に出血が発現しており、出血巣の周囲には癌性髄膜炎を疑わせる髄膜の増強所見が認められる。

・ 投与 147 日目

投与 24 日目に発現した転移巣からの出血は変化なく、むしろ出血範囲は小さくなっており、臨床的には問題ない。右の頭頂葉の癌性髄膜炎周囲に出血があり浮腫も認められるが（造影 MRI T1）、大きな問題になっているとは考えられない。癌性髄膜炎の影響が大きいと考える。

以上から、本症例については、本剤投与開始前に認められた脳転移巣から少量の出血がみられた一方で、脳転移巣の存在が明らかではない部位にも出血が認められたと結論している。

3) 症例 3

患者		1 日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	
性 年齢	使用理由			
女性 60 代	NSCLC (腺癌)  転移巣：脳転移（多発性脳転移）、肺  既往歴：頸椎 脊柱管狭窄 症、副鼻腔炎	700mg/回 44 日間	脳出血、好中球数減少、脳血腫  投与開始 371 日前 投与開始 361 日前 投与開始 354 日前 投与開始 348 日前 投与開始 13 日前 投与開始日  投与 8 日目 投与 44 日目 投与 51 日目 投与 56 日目  投与 58 日目  投与 63 日目	MRI 施行 多発性脳転移に対し全脳照射。 多発性脳転移に対しエルロチニブ投与開始。 多発性脳転移に対し全脳照射終了。 多発性脳転移に対しエルロチニブ投与終了。 カルボプラチン+パクリタキセル+本剤投与開始。登録 時 PS:1 脳転移の症状認めない。 3 サイクル目実施。 MRI 施行。脳転移巣はコントロールされていた。 肺癌陰影の縮小を認める 肺炎、好中球減少発現。レノグラスチム（遺伝子組換え）、セフトリアキソンナトリウム投与。 ふらつきがあり風呂場で転倒があったと報告。意識状態に問題なし。 ふらつきは継続。転倒することもあったが意識状態に問題はなし。 回転性めまいがあり階段で転倒し後頭部打撲。 打撲部に血腫、1 分程意識消失あり。救急搬送。 受診時には意識あり。髄膜刺激症状軽度あり。 頭部 CT、脊椎 MRI を施行。後頭部皮下血腫、脳出血の所見を認める。 入院時の頭部 CT では左前頭葉に血腫を認める。 血圧コントロール（ニカルジピン塩酸塩持続静注）、

			投与 64 日目  投与 74 日目  投与 98 日目	止血 (カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸)、グリセオール投与。 MRI 施行 頭部 MRI 実施。血腫の増大は認めず、数日前から血腫が発生した可能性が考えられた。血腫の部位は脳転移巣と関係ない spontaneous subcortical hemorrhage と診断。また放射線照射後の白質脳症、脳表にあった脳転移巣からの髄膜播種が疑われた。 脳出血未回復。 後頭部皮下血腫、左前頭葉の血腫軽快。 髄膜炎によると思われる意識低下が進行、植物状態に近い状態で経過。 徐々に血圧低下、死亡確認。癌死。
併用薬：メシル酸ガレノキサシン水和物、カルボプラチン、パクリタキセル、グラニセトロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、プロチゾラム、ラフチジン、牛車腎気丸、メトクロプラミド、ロキソプロフェンナトリウム水和物				

症例 3 の画像所見に対する外部専門家の意見を以下に示す。

- ・ 投与開始 371 日前  
FLAIR、造影の T1 強調画像では、後に出血を認める部位には全く異常なし。それ以外の部位には 5 mm 程の転移巣が多発している。
- ・ 投与 51 日目  
出血直前の画像では脳質の周囲や他の部分には FLAIR の高信号が広がっている。この原因として、照射後の変化、chemotherapy 後の白質変化、癌性髄膜炎等が考えられる。左前頭葉には大きな異常は認められず、元々あった転移もほとんど確認できない状態である。
- ・ 投与 64 日目  
出血発現後の画像では、脳の表面、左前頭葉底部の脳の表面近くに T2\*強調画像で低信号、T1 強調画像では造影する前から高信号を示すなど明らかな出血の所見を認める。以上から、本症例については、脳転移巣からの出血所見は認められないと結論している。

これら 3 症例に対する、外部専門家からの提言を以下に示す。

- ・ 症例 1 では脳出血が多発しているが、3 例とも 3cm 以下の出血であることからコントロール不能な出血ではなく、脳出血により死亡のおそれがあるような状態ではない。
- ・ 症例 1 では出血が多発しているため死亡との関連は否定できないが、出血に伴う浮腫や、脳の圧排、midline shift がないことから、意識障害をきたす可能性はあるものの脳出血が直接の死因とは言えない。また、症例 2、3 では出血と死亡との関連はないと考えられる。
- ・ 全例において、脳転移巣以外の部位からの出血も認められた。本剤投与前の脳転移巣の性状から脳出血の発現リスクを予測することは困難であり、転移巣以外からの出血も認められていることを考慮すると、脳出血のハイリスク患者を予測することよりもむしろ、

脳出血の発現を早期に診断し対応するための注意喚起を行うことが重要である。

- ・ 脳出血の診断には単純 CT もしくは出血の検出に優れた MRI の T2\*強調画像を用いることが推奨される旨を情報提供すべきである。

製造販売業者は、外部専門家との検討結果を踏まえ、添付文書において原則禁忌の記載を変更するにあたっては、脳出血が疑われる症状が認められた場合の早期診断が重要であることを、添付文書、適正使用ガイド等で注意喚起を行っていく旨を説明している。

機構は、症例 1 及び症例 2 については、脳出血について、本剤との因果関係があると考ええる。一方、症例 3 については、脳出血が、本剤投与により発現したものか、ふらつきや回転性めまいによる転倒の結果起きたものであるのかを判断することができないが、癌性髄膜炎があったことを考慮すると、癌性髄膜炎によるふらつき、転倒の結果、脳出血が起きた可能性は否定できず、本剤との因果関係は否定も肯定もできないと考える。なお、機構は、脳転移巣以外の脳出血であっても、画像上特定できない脳転移巣からの出血である可能性は否定できないと考える。

#### (5) 専門協議を踏まえた機構の判断について

専門協議において、「(1) 検討対象とした臨床試験又は調査について」～「(4) 製造販売後における脳転移を有する患者での脳出血例について」の項における機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門協議において以下の意見が出された。

- ・ 本剤による出血は、既に知られているリスクであり、提出された資料も検討した結果、脳転移を有する患者に本剤を投与した場合には、脳出血の発現リスクが増大する可能性があると考ええる。
- ・ 脳転移を有する患者への本剤投与による脳出血の発現割合が 1～3%程度であることを考慮すると、本剤のベネフィットはリスクを上回ると想定される。
- ・ 13 の無作為化比較試験の結果について、脳転移を有する患者に本剤を投与した際に脳出血の発現リスクが上昇する可能性があると考ええる（本剤投与群 3.3% (3/91 例)、本剤非投与群 1.0% (1/96 例)）。しかし、脳出血の発現例数は、本剤投与群で 3 例、本剤非投与群で 1 例であり、脳出血発現例数が 1 例増減するだけで発現割合が大きく変動してしまう結果であることを理解した上で、本試験成績を解釈する必要がある。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、以下のとおり考える。

承認以降、集積された情報に基づき、脳転移を有する患者に本剤を投与した際の脳出血の発現割合は 1～3%程度であることが確認されたことから、本剤により得られるベネフィットは当該リスクを上回ると考える。なお、脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、本剤を投与しない場合と比べて、脳出血の発現リスクは増大する可能性があることについ

て、情報提供資料の作成や情報伝達方法を十分に工夫する必要があると考える（「4. 今後の検討事項について」の項参照）。なお、脳転移を有する患者に本剤を投与する際に留意すべき事項等については、「2.脳転移を有する患者に本剤を使用する場合の臨床的考察」及び「3. 添付文書での注意喚起について」の項で議論する。

## 2. 脳転移を有する患者に本剤を使用する場合の臨床的考察

機構は、国内承認後に国内外で得られた臨床試験等のデータに基づいて、以下の議論を行った結果、本剤を、脳転移を有する患者に投与することについては、個別の患者の状態に応じた適切な症例選択が行われ、脳転移に関する局所治療との優先順位、他の治療手段も考慮された上で、専門医が慎重な使用を行うのであれば、他の部位の腫瘍出血の注意喚起と同様の注意とすることが妥当であると判断した。

### (1) 未治療の脳転移を有する患者と既治療の脳転移を有する患者における脳出血の発現リスクの比較

製造販売業者は、2010年4月28日付で提出した「脳転移症例に関する添付文書記載変更希望書」において、提出した海外臨床試験結果から、既治療の脳転移を有する患者では、本剤の投与の有無が脳転移を有する患者における脳出血の発現に対する大きなリスクと考えられないことから、医師のリスク・ベネフィット評価に基づく治療選択を行うことが適切と考える一方、「未治療の脳転移を有する患者」に対する脳出血の発現リスクについては十分なデータはないとの見解を述べている。

機構は、「1. (2) 臨床試験のデータの解釈について」の項で述べたとおり、提出された臨床試験では、「未治療の脳転移を有する患者」が含まれていたと考えたことから、未治療と既治療の脳転移を有する患者における、本剤投与時の脳出血の発現リスクの差異について、これまでに得られている情報に基づき、製造販売業者の見解を再度説明するよう求め、製造販売業者は、以下の旨を回答した。

Roche社及びGenentech社の検討対象となった臨床試験では、登録前のスクリーニングは規定されていても、投与開始時点や投与開始後の脳の画像評価が規定されていない試験も多く、本剤投与開始時点又は本剤投与開始以降に脳転移が発現した患者が含まれている可能性がある。本剤の海外臨床試験や、国内外の医療現場においては、定期的な脳の画像評価は行われず、治療中に脳転移が疑われる神経症状が認められてから初めて脳の画像評価を行い、脳転移が確認される症例は少なくない。このような症例では、無症候性脳転移がある状態で本剤の投与が行われていたことになり、未治療の脳転移を有する患者に本剤投与を行った場合と実質的には変わりはないと考えられる。また、既治療の脳転移を有する患者においても治療部位以外に脳転移が存在する場合があるが、このような患者において本剤投与後に脳出血がみられなかったことから（機構注：PASSPORT試験が該当すると製造販売業者は述べている）、外科的摘出術や放射線療法等の局所治療が実施されていない、無

症候性の微小な脳転移を有する患者に対して本剤を投与したときの脳出血発現リスクは、既治療の脳転移を有する患者と大きく異なることはないと考える。

機構は、未治療の脳転移があることが明らかな状態での検討が少ないことは事実であるが、13の無作為化比較試験並びに非対照試験であるSAiL試験及びATHENA試験については、試験開始後に脳転移が確認された患者での検討であり、すなわち未治療の脳転移がある状態で本剤投与群又は本剤非投与群の治療が開始された場合とみなせると考える。脳転移を有する患者での脳出血発現割合は、13の無作為化比較試験を統合した結果、本剤投与群3.3% (3/91例)、本剤非投与群1.0% (1/96例)であり、本剤を投与した非対照試験であるSAiL試験及びATHENA試験では、それぞれ、1.8% (5/281例)及び0% (0/140例)であった。

また、既治療の脳転移を有する患者でのデータについては、いずれも検討対象となった脳転移を有する例数が少ない状況であるが、脳転移を有する患者での脳出血の発現割合は、無作為化比較試験 (BETA Lung試験、RIBBON2試験及びSALUTE試験)の結果、本剤投与群0% (0/41例)、本剤非投与群2.9% (1/35例)、非対照試験であるPASSPORT試験及びATLAS試験では、それぞれ、0% (0/106例)及び4.0% (1/25例)であった。

以上より、機構は、無作為化比較試験の結果からは、未治療の脳転移を有する患者において、本剤投与による脳出血の発現リスクが高い可能性があると考える。また、既治療の脳転移を有する患者においても、本剤投与例で脳出血の発現が認められている事実からは、「既治療の脳転移であれば大きなリスクとは考えられない」とまではいえないと考える。

専門協議において、上記の機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、特に大腸癌における脳転移への局所治療としては、外科的切除が行われる場合も多くあることを考慮すべきであり、脳転移の外科的切除の後に本剤を投与すれば、脳出血が起こりうることは想定されるので、脳転移への局所治療を行うことで、脳出血の発現リスクが軽減すると情報提供することは危険であるとの意見が出された。また、全身治療開始前に、MRI等による脳転移のスクリーニングが推奨されている状況ではないため、本剤投与前に、一律に脳転移のスクリーニングを行い、無症候性の脳転移に対する治療を行うことは、現実的でないことも併せて考慮する必要があるとの意見が出された。

専門協議の議論を踏まえて、機構は、既治療の脳転移を有する患者であっても、本剤投与による脳出血の発現リスクに留意する必要があると考える。

(2) 適応を有する各癌腫における本剤の臨床的位置づけと、脳転移に関する状況について  
機構は、癌腫ごとに、本剤投与の臨床的意義について検討した。

## ①結腸・直腸癌

結腸・直腸癌における治療においては、本剤と FOLFOX 療法などの化学療法との併用療法が、標準的治療として広く行われている。また、結腸・直腸癌の脳転移については、審査段階において議論され、以下のような状況であることが審査報告書に記載されている（平成19年2月14日付審査報告書 アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL）。

- ・ 結腸・直腸癌の診療においては、脳転移の頻度は低いため（Cancer 2002; 94: 2698 -705 では5年累積発症率は1.2%と報告されている）、脳転移を疑う症状を認めた時点で初めて脳転移の有無について評価が行われることが通常である。
- ・ 脳転移が診断された場合には放射線照射等の脳転移部位への治療が優先されることから、脳転移部位への治療が終了した患者においても、本剤を含む化学療法の治療機会は想定される。
- ・ 日常診療においては、治療開始時にすべての患者で脳転移の有無を画像評価することはないため、治療開始時に無症候性の脳転移を有する患者に対して本剤を含む化学療法が開始される可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

結腸・直腸癌での脳転移の発現頻度は低く、「1. (2) 臨床試験のデータの解釈について」の項に記載したデータにおいても、結腸・直腸癌において脳転移を有する患者の占める割合が少なかった。一方で、癌腫別に、脳転移を有する患者における本剤投与による脳出血発現割合を確認した結果、結腸・直腸癌では12.5%（2/16例）であり、他の癌腫と比較して高かった（本剤非投与群における脳出血発現は認められていない（0/18例））。しかし、結腸・直腸癌患者のうち脳転移を有する患者は16例であり、検討例数が非常に限られているため、機構は、当該検討結果のみを以て、脳転移を有する結腸・直腸癌患者において、本剤投与により脳出血の発現リスクが特に高まると結論することはできないと考える。

結腸・直腸癌において、本剤は標準的治療に用いられており、治療上重要な薬剤の一つであり、本剤投与により脳出血の発現リスクが高まる可能性があることが医療現場において理解された上で、個別の患者の状態に応じて、本剤の治療上の必要性を考慮して使用されることが適当と判断した。

専門協議において、機構の判断は、専門委員より支持された。

## ②NSCLC 及び乳癌

NSCLC の治療において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と本剤の併用投与は、扁平上皮癌を除く進行・再発の NSCLC の一次治療例に対する治療選択肢の一つとして位置づけられている。また、NSCLC の脳転移については、審査段階において議論され、以下のような状況であることが審査報告書に記載されている（平成21年10月9日付審査報告書 ア

バスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL)。

- ・ NSCLC は、結腸・直腸癌に比べ脳転移を有する患者の割合が高く、無症候性脳転移の患者に対して脳転移の治療を行わずに本剤を併用する全身化学療法を行うケースも多い。この点については、結腸・直腸癌とは異なる安全性上の懸念点である。

また、乳癌の治療においては、本剤は、パクリタキセルの併用投与に限り、治療選択肢の一つとして位置づけられるとして承認されており、乳癌の脳転移については、審査段階において議論され、以下のような状況であることが審査報告書に記載されている（「平成 23 年 7 月 14 日付審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL」）。

- ・ 乳癌は肺癌に次いで脳転移を有する割合が高い癌腫であり、無症候性の脳転移を有する患者に対して脳転移の治療を行わずに本剤を含む全身化学療法を施行する場合も少なくない。

機構は NSCLC 及び乳癌では脳転移の頻度が高く、日常診療においては、脳転移を有する患者において全身化学療法と放射線療法等の脳転移部位への治療のいずれを優先して行うのかは、原発部位又は脳を含む転移部位の癌の広がり、大きさ、場所等によって決定されていると考える。加えて、全身化学療法の適否及び実施される治療方法（レジメン）は、全身状態や臓器機能、年齢、期待できる予後等の患者の状況により決定されるものと考えられる。また、本剤は、両癌腫において治療選択肢の一つではあるが、他の治療選択肢もあることを考慮すると、本剤投与により脳出血の発現リスクが高まる可能性を考慮した上で、脳転移を有する患者に本剤を含む治療方法を選択するか否かは、個別の患者の状態に応じて専門医により判断されるべきであると考えられる。

専門協議において、機構の判断は、専門委員より支持された。

### 3. 添付文書での注意喚起について

製造販売業者は、国内添付文書の「脳転移を有する患者」に関する注意喚起を原則禁忌から慎重投与に変更することが適切と判断したとして、その経緯を以下のとおり説明している。

今般提出した臨床試験成績から、脳転移を有する患者において、一律に本剤投与を控えることは適切でなく、医師のリスク・ベネフィット評価に基づき治療選択を行うべきとの結論に至った。また、この結論は、欧州の規制当局、及び最近改訂されたガイドライン等においても受け入れられている。一方、現在の欧州添付文書を含む海外添付文書及び企業中核データシートでは、未治療の脳転移を有する患者への投与について、特段の制限は設けていないものの、十分なデータが得られていない旨を明記していることから、国内においても同様の内容を資料等で情報提供していくことを考えている。

機構は、「1. 製造販売業者より提出されたデータに基づく、脳転移を有する患者に本剤を投与した場合の脳出血の発現リスクについて」及び「2. 脳転移を有する患者に本剤を使用する場合の臨床的考察」の項の議論より、機構は、本剤の適用の可否に関する判断が、現在得られている脳転移を有する患者への本剤投与による脳出血リスクの情報を十分に理解した上で、個別の患者の状態に応じて専門医による慎重な判断の下で行われる前提であれば、許容可能であり、脳転移を有する患者のみを原則禁忌とするような特別な対応とする必要性は低いと考える。なお、本剤投与後には、現在行われている腫瘍出血・出血の副作用への対処と同様、脳出血を疑う症状があった場合には、本剤の投与を中止し、適切な対応をすることが重要と考える。また、本剤投与後に脳転移を疑う症状があった場合には、速やかな診断を行った上で本剤の投与継続の可否について検討する必要がある。

したがって、機構は、「脳転移を有する患者」への使用を原則禁忌とするまでの必要はないと考えるが、個別の患者の状態に応じて慎重に投与される必要があること、及び本剤と同様に血管新生阻害作用を有する薬剤である、ソラフェニブトシル酸塩やスニチニブリンゴ酸塩の添付文書における脳転移を有する患者に関する記載状況も考慮した結果、以下のように記載を変更することが妥当であると考え（変更部分のみ抜粋）。

#### 【原則禁忌】

削除

#### 【慎重投与】（下線部追加）

脳転移を有する患者

#### 【重要な基本的注意】（下線部追加）

脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告されている。脳転移を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

なお、製造販売業者は、重要な基本的注意の項に、「未治療の脳転移巣を有する患者では、脳転移巣に対する治療（放射線療法等の局所治療）を優先するなど適切な対応を考慮すること。」を追記することを提案している。機構は、脳転移に対する治療と全身化学療法のいずれを優先するかについては、脳転移巣や原発巣の部位や大きさ等の様々な要因によって異なるため、個別の症例の状態に応じて専門医によって判断されるべきと考える。加えて、脳転移に関して、局所治療が行われている患者においても、本剤投与後に脳出血例が認め

られていることを考慮すると、脳転移への局所治療を優先して行った後に本剤を投与することによってリスクの軽減を図ることができるとの明確な根拠はないことから、本剤の添付文書において、製造販売業者が提案している注意喚起内容を記載することは、不適切と判断した。

また、製造販売業者は、未治療の脳転移を有する患者への投与について、十分なデータが得られていない旨を情報提供すると説明しているが、当該内容について、機構は、「2 (1) 未治療の脳転移を有する患者と既治療の脳転移を有する患者における脳出血の発現リスクの比較」の項に記載したとおり考えており、現状で得られている情報を適切に情報提供する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 4. 今後の検討事項について

機構は、脳転移を有する患者に対して、「原則禁忌」から「慎重投与」の項での注意喚起に変更した後は、適正使用ガイド等の資材を用いて、今回の検討に用いた臨床試験における脳出血の発現リスクに関する成績等を情報提供する必要があると考える。

また、脳出血の発現リスクに関する情報は、海外で十分に蓄積されており、加えて国内でも製造販売後調査等の結果から、結腸・直腸癌患者及びNSCLC患者で一定の情報は集積していると考えられる。しかしながら、製造販売業者は、今般の注意喚起変更後には、本剤の使用患者数及び脳出血を来した患者数について把握できるような体制とし、本剤投与による脳出血の発現状況に注視していくことが必要と考える。なお、得られた情報から、脳出血の発生傾向等に変化が見られるなどした場合には、速やかに、より詳細な調査の実施を含め適切な対応を検討する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 「原則禁忌」から「慎重投与」の項での注意喚起に変更された根拠・経緯について、「脳転移を有する患者への本剤の投与が安全であることが証明されたためである」などの、誤った情報提供がなされることのないよう、情報提供資材の作成を含め、現場への情報提供方法・内容については十分に検討する必要がある。
- ・ 脳転移を有する患者において、本剤投与により脳出血の発現リスクが高まる可能性があることは、医療従事者から患者に対して十分に情報提供された上で使用される必要がある。
- ・ 現時点で、本剤による脳出血の発現リスクを確認する目的の新たな使用成績調査を実施する意義は乏しいと考えるが、製造販売業者は脳出血に関する副作用報告を積極的に収集することは必要と考える。

- ・ 乳癌患者を対象として現在実施予定の臨床試験の結果が得られた段階で、新たな調査の必要性を検討することも一案である。
- ・ 今回の添付文書の改訂により、新たに使用が可能となる患者集団（すなわち、専門医による慎重な判断の下で本剤を使用すべきとされた脳転移を有する患者）に対するデータは国内では限られていることから、製造販売後調査を実施し、新たな使用対象集団での情報を収集することも一案と考える。
- ・ 乳癌患者に対して得られている本剤のエビデンスは、一次治療としてパクリタキセルとの併用療法に限られる（「平成 23 年 7 月 14 日付審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL」）。しかし、乳癌患者は、大腸癌患者や肺癌患者と比較して、患者集団の年齢中央値が若いことや、乳癌患者では脳転移の発現頻度が高いという臨床的な特徴を考慮すると、複数の全身化学療法治療歴を有する脳転移患者や、全身化学療法の適応がない脳転移を有する患者に対しエビデンスが確立していないにもかかわらず、本剤が使用されることが懸念される。今回の添付文書改訂による注意喚起変更後には、当該患者集団への使用により、脳出血が多く発現する可能性も考慮し、安全対策を検討する必要がある。

以上の意見を踏まえ、機構は、製造販売後の情報収集の方策について、以下のとおり考える。

今回の注意喚起の変更により、新たな患者集団での使用が想定されるものの、①これまでに本剤による脳出血の発現リスクに関する海外情報は十分に蓄積していること、及び②国内においても一定の安全性情報は蓄積してきており、製造販売後での脳出血発現頻度は約 0.07%（69/100,000 例：2007 年 6 月 11 日～2012 年 2 月 25 日の間に報告された脳出血例数、及び推定使用患者数より算出）であり、提出された海外試験における脳出血発現割合（「1. 製造販売業者より提出されたデータに基づく、脳転移を有する患者に本剤を投与した場合の脳出血の発現リスクについて」の項参照）と比較しても特段高い状況ではないことを踏まえると、現時点で新たな製造販売後調査を開始する目的・必要性は乏しいと考える。

一方、注意喚起変更後に国内での本剤投与による脳出血発現頻度（約 0.07%）と比較して脳出血の発現頻度に変化が見られたり、脳出血による死亡例が多数集積したりするなど、脳出血の発現状況に変化が見られた場合には、新たな安全対策の可否を検討する必要があると考える。

以上の議論内容を踏まえ、今般の注意喚起変更後の安全対策の体制について説明するよう求め、製造販売業者は以下の内容を回答した。

注意喚起変更後は、脳出血の発現状況を自発報告に基づき適切に把握する。さらに、自発報告を精査するとともに、推定使用患者数（全例調査等の実績を用い、薬剤出荷数量から推計する等）を把握することで脳出血の発現頻度を算出し、発現頻度の変化等が認めら

れた場合には、原因の考察を行い、更なる安全対策及び新たな調査等の必要性を検討する。

機構は、回答を了承するが、脳出血の発現状況に変化が見られた場合には、原因の考察として、脳転移を有する乳癌患者での二次治療以降の治療など、エビデンスが確立していない治療にもかかわらず、本剤が使用されていないか等を含め、患者背景を十分に精査する必要があると考える。また、乳癌患者を対象として実施予定の臨床試験の結果に基づく本剤投与による脳出血の発現状況、及び自発報告以外における国内外での脳転移を有する患者への本剤投与に関する情報についても注視し、必要に応じて新たな安全対策の要否を検討する必要があると考える。

さらに、機構は、今般の注意喚起変更後には、以下の点を適切に情報提供し、脳転移を有する患者に対する本剤の投与が安全であるとの誤った情報提供がなされないよう製造販売業者に指示し、製造販売業者は適切に対応する旨回答した。

- ・ 今般の注意喚起変更の検討に用いた臨床試験における、脳出血の発現リスクについての試験成績
- ・ 脳転移を有する患者に本剤を投与することにより、本剤を投与しない場合と比較して、脳出血の発現リスクが上昇する可能性はあること
- ・ 脳転移を有する患者に対する本剤の投与要否は、脳転移巣に対する治療歴の有無にかかわらず、個別の患者の状態に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要があること
- ・ 国内の製造販売後における脳出血の発現状況

## V. 総合評価

機構は、本剤について、「IV.3. 添付文書での注意喚起について」で示した内容の添付文書の改訂を行うことが妥当であると判断した。ただし、「IV.3. 添付文書での注意喚起について」や「IV.4. 今後の検討事項について」に記載のとおり、改訂に併せて適切な情報提供を行い、本剤の適正使用を確実に進める必要があると考える。

厚生労働大臣  
細川 律夫 殿

2011年8月19日

特定非営利活動法人日本臨  
理事長  
保険委員会委員長

特定非営利活動法人  
理事長

## 脳転移を有する患者に対するアバスチン®の取り扱い変更に係る要望書

アバスチン®は、本邦において2007年4月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2009年11月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果で承認されており、既に両疾患に対する標準治療として海外のみならず国内の診療ガイドラインで使用が推奨されています。

しかし、海外で実施された第I相試験(AVF0737g試験)で、脳転移を有する肝細胞癌患者1例に重篤な脳出血が認められ、その後の臨床試験の多くで脳転移を有する患者を除外して開発が進められたことより、本邦では脳転移を有する患者に対するアバスチン®投与は添付文書上の「原則禁忌」となっています。

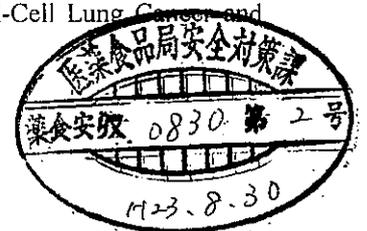
近年、脳転移を有するがん患者に対するアバスチン®投与の安全性データが蓄積され、アバスチン®投与による脳出血の頻度が、アバスチン®非投与の患者と比べて上昇しないと報告がされています<sup>1)2)</sup>。米国ではアバスチン®承認時から脳転移例への投与は禁忌となっておらず、NCCNガイドラインにおいても脳転移の有無は関係なくアバスチン®投与が推奨されています。また、欧州においては上記臨床試験データを基に2009年3月に禁忌指定から外されており、米国同様、ESMOのガイドラインでも脳転移の有無に関係なくアバスチン®投与が推奨されています。

脳転移の多い非小細胞肺癌に対し本邦で効能が追加されてから既に2年近くが経過しようとしています。脳転移のある患者に対しリスク・ベネフィットを慎重に考量した上で、アバスチン®投与を行っている学会員も少なからずおりますが、アバスチン®の市販後に脳出血が大きな問題となったことはありません。その一方で、「原則禁忌」という制限があるが故に、脳転移を有する患者への投与を躊躇せざるを得ず、有効な薬剤が効果的に使用できない事例も認められます。

以上のような状況を鑑みて、本邦においても欧米と同様に脳転移を有するがん患者に対しては、通常の慎重投与の項に記載されている患者群と同程度の配慮を以て当たればアバスチン®の投与が検討できるよう、脳転移を有する患者への投与を添付文書上の「原則禁忌」から除外する必要があると考え、本要望書を提出いたします。

### 引用文献

- 1) Benjamin Besse et al. Bevacizumab Safety in Patients with Central Nervous System Metastases. Clin Can Res 16(1); 269-78. 2010
- 2) Mark A. Socinski et al. Safety of Bevacizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol 27:5255-5261, 2009.





2011年9月吉日

厚生労働大臣  
小宮山洋子 殿

社団法人日本呼吸器学会

理事長 永井

保険委員会委員長 高橋

## アバスチンの投与対象患者に関する添付文書記載の変更要望書

アバスチンは、本邦において「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」で2007年4月に承認され、その後「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が2009年11月に承認されました。

この結腸・直腸癌承認の審査において、海外第Ⅰ相試験(AVF0737g 試験)で脳転移を有する肝細胞癌患者1例に重篤な脳出血が認められたこと、またこれに起因してその後の臨床試験の多くで脳転移を有する患者を除外して開発が進められていたことを理由に、脳転移を有する患者に対する投与を「原則禁忌」とすることが決定され、現在の添付文書にも依然、原則禁忌の項に「脳転移を有する患者」が記載されています。

しかしながら近年、脳転移を有するがん患者において、アバスチン投与による脳出血の発現頻度が、非投与の患者と比べて上昇しないといった趣旨の文献報告も認められています<sup>1)2)</sup>。また米国では、アバスチン承認当初より脳転移症例への投与は禁忌とされていないこと、欧州においては承認当初の禁忌指定が、その後、前述の文献報告を基に2009年3月に解除されています。これらの状況を考慮すると、添付文書上に「原則禁忌」記載を依然として設け続けることは、最適な医療の提供機会の喪失につながる恐れがあると危惧しております。

特に脳転移発現が高率に認められる非小細胞肺癌においては、脳転移を有する患者に対してもたらされる治療効果と出血リスクを十分に勘案した上で必要と判断された場合には、アバスチンを欧米諸国同様に特段の制約なく投与できる環境素地を築く必要があると考えております。以上を踏まえ、本邦のアバスチン添付文書における、脳転移を有する患者に関する取扱いの変更を要望いたします。

なお、当会では、投与を必要以上に制限することは問題と考えますが、脳転移を有する患者へのアバスチンの投与後の慎重な観察と脳出血が発現した場合の速やかな対応は必要であるとも考えております。脳転移を有する患者への投与に関して、原則禁忌から外すものの、添付文書上の適切な箇所にて注意喚起は引き続き行われるよう希望いたします。本邦の肺がん診療ガイドラインにおいて、進行期の非扁平上皮非小細胞肺癌患者の初回治療では、投与が可能な患者では、プラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用療法にアバスチンを追加することを検討すべきとされており、アバスチンは非扁平上皮非小細胞肺癌の標準治療のベースとなる、重要な薬剤です。原則禁忌に記載されていることで、必要以上にアバスチンの投与が抑制されているようであれば、多くの患者さんに不利益をもたらしている可能性があります。欧州での禁忌削除から既に2年が経過いたしておりますので、日本呼吸器学会として本邦の肺癌患者さんに対してより治療を少しでも早く届けたいとの考えに基づき、以上の如く要望書を作成致しました。速やかなご検討、ご対応のほど、お願い申し上げます。

文献:

- 1) Benjamin Besse et al. Bevacizumab Safety in Patients with Central Nervous System Metastases. Clin Can Res 16(1): 269-78. 2010
- 2) Mark A. Socinski et al. Safety of Bevacizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol 27:5255-5261, 2009.

以上