

## 審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名]        アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用  
                     400mg/16mL  
[一 般 名]        ベバシズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]     中外製薬株式会社  
[申 請 年 月 日]   平成 24 年 9 月 19 日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 5 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本剤の再審査期間は 10 年とすることが適当とされた。

## 審査報告書

平成 25 年 5 月 17 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL
[一 般 名]	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 19 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 400mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 25 年 5 月 13 日 薬食審査発 0513 第 4 号）
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 25 年 5 月 17 日

[販 売 名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL  
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 19 日

### [審査結果]

提出された資料から、本薬の悪性神経膠腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、脳出血及び感染症の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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  
悪性神経膠腫  
(下線部追加)

[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（遺伝子組換え）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（遺伝子組換え）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（遺伝子組換え）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（遺伝子組換え）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。  
[悪性神経膠腫]  
通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/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。  
(下線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 4 日

### I. 申請品目

[販売名]	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL
[一般名]	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 19 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) を 100mg 又は 400mg 含有する注射剤
[申請時効能・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 <u>再発膠芽腫</u>

(下線部追加)

[申請時用法・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。 <u>[再発膠芽腫]</u> <u>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。</u>
------------	---

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 本薬の概要

ベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、米国 Genentech 社により創製されたヒトの血管内皮増殖因子 (以下、「VEGF」) に対するヒト化モノクローナル抗体である。本薬は VEGF と結合し、VEGF の受容体への結合を阻害することにより、血管新生を抑制し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2007 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、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」、2011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。

## (2) 開発の経緯等

### 1) 海外における開発状況

米国及び EU における本薬の膠芽腫（以下、「GBM」）に対する開発状況は、以下のとおりである。

なお、2013年3月15日時点において、本薬は、GBM に関する効能・効果にて 66 の国又は地域で承認されている。

#### ①米国における承認状況等

悪性神経膠腫患者に対する本薬とイリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）との併用投与に関する研究報告等を踏まえ、米国 Genentech 社により、放射線療法（以下、「RT」）とテモゾロミド（以下、「TMZ」）による治療歴を有する再発 GBM 患者を対象に、本薬と CPT-11 との併用投与群と本薬単独投与群が設定された第Ⅱ相試験（以下、「AVF3708g 試験」）が 2006年6月から開始された。また、米国 National Cancer Institute により、RT による治療歴を有する再発の WHO 分類グレードⅢ及びⅣの悪性神経膠腫患者を対象に、本薬単独投与群のみが設定された第Ⅱ相試験（以下、「NCI-06-C-0064E 試験」）が 2006年1月から開始された。

Genentech 社は、AVF3708g 試験及び NCI-06-C-0064E 試験の成績を基に、米国で 2008年10月に再発 GBM に関する効能・効果及び本薬単独投与の用法・用量を追加する承認申請を行い、2009年5月に「Avastin is indicated for the treatment of glioblastoma with progressive disease patients following prior therapy as a single agent. The effectiveness of Avastin in glioblastoma is based on an improvement in objective response rate. There are no data demonstrating an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Avastin.」を効能・効果として迅速承認（accelerated approval）された。

また、初発 GBM に対する外科手術後の患者を対象に、RT と TMZ による治療に対する本薬の上乗せ効果を検証する目的の第Ⅲ相試験（以下、「BO21990 試験」）が迅速承認と同時期に開始され、本邦を含む 23 カ国が参加している。なお、迅速承認時には、当該第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）の最終解析結果を含む治験総括報告書を米国食品医薬品局に提出することが承認条件として付されている。

#### ②EU における承認状況等

EU において本薬の開発権を有するスイス F.Hoffmann-La Roche 社（以下、「Roche 社」）は、AVF3708g 試験の成績及び NCI-06-C-0064E 試験成績を報告した公表論文（J Clin Oncol 2009; 27: 740-5）を基に、EU で 2008年12月に再発 GBM に関する効能・効果を追加する承認申請を行った。しかしながら、欧州医薬品委員会（以下、「CHMP」）より、以下の理由から承認は困難との勧告が 2009年11月19日に発出された（[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avastin\\_Q&A\\_74620809en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avastin_Q&A_74620809en.pdf)）。

- AVF3708g 試験及び NCI-06-C-0064E 試験の主要評価項目の一つとして設定されていた奏効率は、再発 GBM における OS や臨床的ベネフィットの代替指標として確立していないこと。また、両試験では、本薬が含まれない投与群との比較試験ではなく、OS 及び PFS による評価は難しいこと。

Roche 社は、CHMP からの勧告に対する再審査請求を期限（2009年12月3日）までに提出しなかったことから、2010年1月20日に EU における本薬の再発 GBM の不承認が確定した。

なお、Roche 社は、BO21990 試験の成績を基に、EU では ■■■ 年 ■ 月 ■ 日に初発 GBM に

関する効能・効果を追加する承認申請を行った。

## 2) 国内における開発状況

申請者により、再発悪性神経膠腫患者を対象に本薬単独投与の第Ⅱ相試験（以下、「JO22506試験」）が上記のCHMPの勧告発出以前の2009年7月から実施された。

今般、JO22506試験及びAVF3708g試験の成績を基に、再発GBMの効能追加に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。また、承認審査の過程において、BO21990試験の成績が追加提出されている。

## 2. 非臨床に関する資料

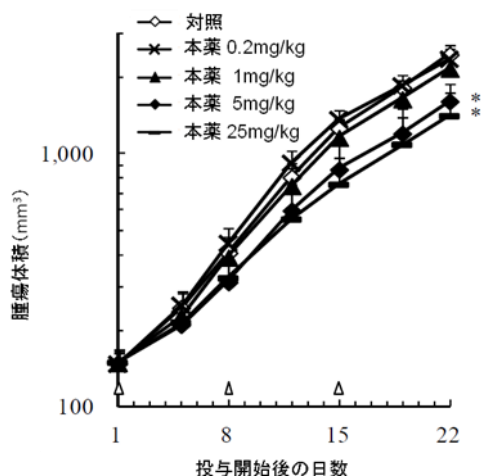
### 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

#### 膠芽腫由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書PHM■■-5104）

血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）を発現することが報告されているヒト膠芽腫（以下、「GBM」）由来U-87MG細胞株（Cancer Res 2000; 60: 5565-70, Cancer Res 1999; 59: 3374-8）を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）を用いて、ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍の体積が125～171mm<sup>3</sup>に到達した移植後20日目（Day 1）から、本薬0.2、1、5及び25mg/kgを7日間隔で計3回腹腔内投与し、腫瘍体積が算出された（下図）。本薬5及び25mg/kg投与により、対照（ヒトIgG）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた。

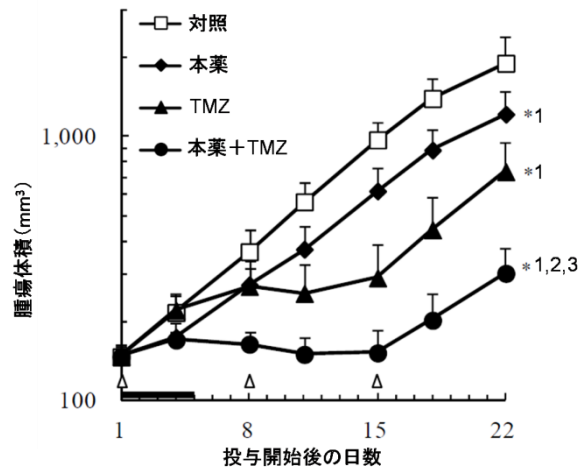


本薬の腫瘍増殖抑制作用

平均値±標準偏差、n=6、「△」は本薬の投与日、\*：対照（ヒトIgG）群に対してp ≤0.05（Wilcoxon検定）

#### (2) 薬力学的薬物相互作用試験（報告書PHM■■-5104）

U-87MG細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬とテモゾロミド（以下、「TMZ」）との併用投与（以下、「本薬/TMZ」）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍の体積が129～176mm<sup>3</sup>に到達した移植後17日目（Day 1）から、本薬5mg/kg及びTMZ 3mg/kgを投与（本薬：7日間隔で計3回腹腔内投与、TMZ：5日間連日経口投与）し、腫瘍体積が算出された（下図）。本薬/TMZにより、対照（ヒトIgG）群、本薬単独群又はTMZ単独群それぞれと比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた。



本薬/TMZ による腫瘍増殖抑制作用

平均値±標準偏差、n=6、「△」は本薬投与日、「■」は TMZ 投与日、\*1：対照（ヒト IgG）群に対して  $p \leq 0.05$ 、\*2：本薬単独群に対して  $p \leq 0.05$ 、\*3：TMZ 単独群に対して  $p \leq 0.05$ （いずれも Wilcoxon 検定）

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、GBM に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### GBM に対する本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、GBM に対する本薬の有効性について、提出された資料に加えて、以下のよう

に説明している  
GBM 患者の腫瘍組織の 79~90%において VEGF が発現し、腫瘍組織での VEGF の発現状況と血管密度が相関することが報告されている (Histopathology 2001; 39: 409-15、Int J Cancer 1999; 84:10-8、Acta Neurochir (Wien) 2001; 143: 159-66)。また、本薬又は本薬の親抗体である A4.6.1 抗体を用いて、以下の内容が報告されている。

- ヒト神経芽腫由来 NB-1691 細胞株を後腹膜腔内に移植したマウスを用いて、腫瘍組織の脈管構造に及ぼす影響を検討した結果、本薬投与により腫瘍組織中における血管内皮細胞 (CD34 陽性細胞) 密度が減少する一方、周皮細胞を伴う成熟した (正常に近い状態の) 血管の比率が上昇した (Clin Cancer Res 2007; 13: 3942-50)。
- U-87MG 細胞株を頭蓋内に移植したマウス及びラットに対する A4.6.1 抗体投与により、腫瘍血管の透過性が低下した (Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 14765-70、J Magn Reson Imaging 2002; 15: 233-40)。また、U-87MG 細胞株を皮下移植したマウスに対する A4.6.1 抗体投与により、腫瘍組織の間質圧が低下した (Cancer Res 2000; 60: 5565-70)。
- NB-1691 細胞株を後腹膜腔内に移植したマウスに対するノギテカン塩酸塩又はエトポシドの投与前に本薬を投与することで、本薬非投与群と比較して腫瘍組織中のノギテカン又はエトポシド濃度が上昇し、また、ノギテカン塩酸塩投与による腫瘍増殖抑制作用が増強した (Clin Cancer Res 2007; 13: 3942-50)。

以上の検討結果より、本薬は、GBM 患者の腫瘍組織で発現が亢進している VEGF の作用を抑制し、以下の①及び②の作用を示すことにより、GBM に対する有効性が期待されると考える。

- ① 腫瘍血管を退縮させること。
- ② 血管透過性を低下させることで、腫瘍組織の間質圧及び酸素分圧の正常化、並びに低分子薬剤の腫瘍組織への到達性を改善させること。

機構は、①については、申請者の説明を了承した。一方、②については、GBM由来U-87MG細胞株を用いた検討により、TMZ単独投与と比較して、本薬/TMZにより腫瘍増殖抑制作用の増強が示されている（「<提出された資料の概略> (2) 薬力学的薬物相互作用試験」の項参照）ものの、①に加えて、②が当該増強作用に及ぼす程度は現時点では不明な点が残されており、②がGBMへの有効性に寄与するという申請者の説明は、推測の域に留まると考える。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

膠芽腫（以下、「GBM」）患者におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の薬物動態（以下、「PK」）は、テモゾロミド（以下、「TMZ」）併用投与時について検討された。

#### (1) 国際共同第Ⅲ相試験サブスタディ（CTD5.3.5.1.1：BO21990-DDI試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>）

初発GBMに対する外科手術後の患者を対象に、放射線療法（以下、「RT」）とTMZとの併用（以下、「RT/TMZ」）に本薬又はプラセボを上乗せ投与（以下、それぞれ「本薬/RT/TMZ」及び「プラセボ/RT/TMZ」）した二重盲検無作為化比較試験（以下、「BO21990試験」）に付随し、PK測定に関して同意が得られた20例（本薬及びTMZのPK解析対象は、それぞれ14及び13例）を対象に、本薬及びTMZのPKを評価することを目的としたサブスタディ（以下、「BO21990-DDI試験」）が実施された。なお、本サブスタディに登録された日本人はいなかった。

用法・用量は、1サイクルを4週間として、TMZ（第1サイクルでは150mg/m<sup>2</sup>/日を、第2サイクル以降では患者の毒性プロファイルから忍容可能であると治験医師が判断した症例の場合には200mg/m<sup>2</sup>/日に増量し、各サイクルの1～5日目に1日1回連日経口投与）の併用下で、本薬10mg/kg又はプラセボを2週間間隔（各サイクルの1及び15日目）で静脈内投与することとされた。

第1～3サイクルの1日目における血清中本薬濃度は下表のとおりであった。

血清中本薬濃度

測定日	例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)	
		トラフ値	ピーク値
第1サイクル (1日目)	14	102.1±29.0*	356.7±81.2
第2サイクル (1日目)	13	161.2±43.0	399.8±94.1
第3サイクル (1日目)	12	169.8±44.4	397.7±83.0

平均値±標準偏差、\*：13例の測定結果

また、第1サイクルの1日目におけるTMZのPKパラメータは下表のとおりであり、プラセボ/RT/TMZ群と比較して、本薬/RT/TMZ群におけるTMZのt<sub>1/2</sub>は同程度であったものの、AUC<sub>all</sub>（最終採血時間までのAUC）は約1.2倍の値であった。

TMZのPKパラメータ

	例数	AUC <sub>all</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h) *	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
本薬/RT/TMZ群	7	25.87±2.52	1.50 (0.50, 2.00)	7.83±2.15	1.92±0.24
プラセボ/RT/TMZ群	6	20.98±3.38	1.00 (0.50, 1.00)	6.71±0.74	1.91±0.14

平均値±標準偏差、\*：中央値（範囲）

申請者は、以下に示す理由から、本薬とTMZとの併用投与は、本薬のPKに明確な影響を及ぼさず、また、GBM患者と既承認癌腫（結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及び乳癌）患者との間で本薬のPKに明確な差異は認められなかった、と説明している。



- 本薬の既承認癌腫である結腸・直腸癌患者（フルオロウラシルとホリナートカルシウム又はレボホリナートカルシウムとの併用投与）又は乳癌患者（本薬単独投与、又はパクリタキセルとの併用投与）を対象に、本薬10mg/kgを2週間間隔で投与した4つの臨床試験における、定常状態での血清中本薬濃度のトラフ値及びピーク値の平均値の範囲は、それぞれ140.9～205及び397.8～507µg/mLであり、BO21990-DDI試験における第3サイクルでの血清中本薬濃度のトラフ値及びピーク値と概ね同程度であったこと。
- BO21990-DDI試験における患者ごとの血清中本薬濃度のトラフ値及びピーク値は、既承認癌腫（結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及び乳癌）を含む癌患者のPKデータを基に構築した、本薬の母集団薬物動態モデル（「平成19年2月14日付け審査報告書 アバスチン点滴静注100mg/4mL、同400mg/16mL」参照）から推定した血清中本薬濃度推移の90%予測区間内に分布していたこと。

## (2) 本薬の脳組織移行性に関する申請者による考察

初回承認申請時に提出した、ウサギを用いた<sup>125</sup>I標識した本薬の組織分布試験の結果、本薬の正常脳組織への移行量は投与放射能の0.008%であり、移行性は低いことが示されている。

一方、GBM患者の脳腫瘍組織への本薬の移行について、動物又はGBM患者を対象とした検討は実施していない。しかしながら、①GBM患者の脳腫瘍組織では、正常脳組織と比較して血液-脳関門の機能が低下すると考えられていること（Mol Aspects Med 2012; 33: 579-89）、及び②<sup>89</sup>Zr標識したトラスツズマブ（遺伝子組換え）をHER2陽性乳癌患者に投与した結果、IgG抗体であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）は、正常脳組織へはほとんど集積しなかったものの、脳転移した腫瘍組織へは集積したことが報告されていること（Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 586-92）を踏まえると、IgG抗体である本薬についても、GBM患者の脳腫瘍組織に移行すると考えられる。

## <審査の概略>

### (1) 癌腫の違い又はTMZが本薬のPKに与える影響について

機構は、GBM患者における本薬のPKは、TMZとの併用投与時のみでしか検討されていないことから、癌腫の違い又はTMZが本薬のPKに与える影響に関する厳密な評価には限界があると考えられる。ただし、BO21990-DDI試験及び既承認癌腫等の臨床試験におけるPKデータにおいては、本薬とTMZの併用投与による本薬のPKへの明確な影響は認められておらず、また、GBMと既承認癌腫（結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及び乳癌）との間で本薬のPKに明確な差異は認められていないと考える。

### (2) 本薬がTMZのPKに与える影響について

BO21990-DDI試験において、プラセボ/RT/TMZ群と比較して本薬/RT/TMZ群で、TMZのAUC<sub>0-24</sub>が高い傾向を示したこと（「<提出された資料の概略> (1) 国際共同第Ⅲ相試験サブスタディ」の項参照）から、機構は、本薬とTMZの薬物動態学的相互作用が臨床上問題となる可能性について説明を求め、申請者は、下記の内容を踏まえると、当該可能性は低いと考える旨を回答した。

- 本薬は、他の IgG 同様、主に細胞内での異化作用により体内から消失する（Clin Pharmacol Ther 2008; 84 548-58）と考えられること、並びに TMZ は、pH 依存的な加水分解及び脱炭酸により代謝され、主に尿中へ排泄されることが知られていること（「テモダールカプセル添付文書」参照）を踏まえると、本薬と TMZ の消失経路は異なり、本薬が TMZ の消失に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- BO21990 試験において、本薬/RT/TMZ 群とプラセボ/RT/TMZ 群との間で、TMZ に関連すると考えられる有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと（「(ii)

<審査の概略> (3) 1) GBM 患者における本薬の安全性プロファイルについて」の項参照)。

- BO21990-DDI 試験における本薬/RT/TMZ 群での TMZ の曝露量(C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub>)は、固形癌患者を対象に、BO21990 試験と同じ用法・用量で TMZ を投与した臨床試験における投与 1 日目の C<sub>max</sub>(7.7µg/mL) 及び AUC(23µg・h/mL) (J Clin Oncol 1999; 17: 2604-13) と同程度であったこと。

機構は、申請者の回答を了承した。

### (3) 本薬の脳腫瘍組織への移行性について

機構は、GBM 組織における血液－脳関門の機能低下により、本薬が脳腫瘍組織に移行する可能性がある旨の申請者の考察（「<提出された資料の概略> (2) 本薬の脳組織移行性に関する申請者による考察」の項参照）について、一定の理解は可能と考える。しかし、本薬の脳腫瘍組織への移行性を検討した試験成績は得られておらず、申請者の考察は推測に留まると考えることから、当該情報については、公表論文等を含め、引き続き情報収集することが望ましいと考える。

### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO22506	Ⅱ	再発悪性神経膠腫	31	本薬10mg/kgを2週間間隔で病勢進行まで継続投与	有効性 安全性
	国際共同	BO21990	Ⅲ	初発 GBM	921 ①458 ②463	RT及びTMZ併用下で、①本薬10mg/kg又は②プラセボを2週間間隔で4回投与し、4週間休薬後から、1サイクルを4週間として、TMZ併用下で、①本薬10mg/kg又は②プラセボを2週間間隔で6サイクル投与後、①本薬15mg/kg又は②プラセボを3週間間隔で病勢進行まで継続投与	有効性 安全性
	海外	AVF3708g	Ⅱ	再発 GBM	167 ①85 ②82	①本薬 10mg/kg 単独投与又は②本薬 10mg/kg 及び CPT-11 併用投与を2週間間隔で病勢進行まで継続投与	有効性 安全性
参考	海外	NCI-06-C-0064E	Ⅱ	再発悪性神経膠腫	56*	本薬 10mg/kg を 2 週間間隔で病勢進行まで継続投与	有効性 安全性

CPT-11：イリノテカン塩酸塩水和物、\*：GBM コホートに登録された患者数

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2 : JO22506 試験<2009年7月～2011年8月 [データカットオフ日]>)

RT 及び TMZ による治療歴を有する再発悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 32 例) を対象に、本薬単独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 (以下、「JO22506 試験」) が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、病勢進行まで投与を継続することとされた。なお、原疾患による症状の緩和を目的とする副腎皮質ステロイドは併用可能とされた。

本試験に登録された 31 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、解析対象は、①実施医療機関病理診断で GBM と診断された患者 (29 例)、②中央病理診断で GBM と診断された患者 (27 例)、③実施医療機関病理診断で WHO 分類グレードⅢと診断された 2 例も含めた悪性神経膠腫患者全体 (31 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた再発 GBM 患者 (実施医療機関病理診断) における独立効果判定委員会 (以下、「IRF」) による Macdonald 基準 (J Clin Oncol 1990; 8: 1277-80) に基づく本薬投与開始後 6 カ月時点の無増悪生存率 (以下、「6mo-PFS 率」) [90%信頼区間 (以下、「CI」)] (%) は、33.9 [19.2, 48.5] であり、90%CI の下限値は事前に設定した閾値 15%を上回った。

安全性について、試験期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は、1/31 例 (3.2%) に認められ、当該死亡例の死因は病勢進行とされた。本患者は「脳浮腫」を発現し、その後病勢進行により死亡したもので、主治医判定では、脳浮腫は病勢進行に伴う事象であり、本薬との因果関係が否定されたが、申請者である治験依頼者の判定では因果関係は否定されなかった。

## (2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : BO21990 試験<2009 年 ■ 月~実施中 [データカットオフ : 2012 年 3 月 31 日] >)

初発 GBM に対する外科手術後の患者 (目標症例数 : 920 例) を対象に、本薬/RT/TMZ とプラセボ/RT/TMZ との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験 (以下、「BO21990 試験」) が日本を含む 23 の国又は地域 120 施設で実施された。

用法・用量は、RT (総線量 60Gy となるように、1 日 2Gy を週 5 日、6 週間照射) 及び TMZ (75mg/m<sup>2</sup> を連日経口投与) の併用下で、本薬 10mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で 4 回静脈内投与した (以下、「Concurrent phase」)。4 週間の休薬後から、1 サイクルを 4 週間として、TMZ (第 1 サイクルでは 150mg/m<sup>2</sup>/日を、第 2 サイクル以降は治験医師により忍容可能であると判断される患者の場合には 200mg/m<sup>2</sup>/日に増量し、各サイクルの 1~5 日目に経口投与) の併用下で、本薬 10mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で 6 サイクル投与し (以下、「Maintenance phase」)、以降からは本薬 15mg/kg 又はプラセボを 3 週間間隔で病勢進行まで投与を継続することとされた (以下、「Monotherapy phase」)。

本試験に登録された 921 例 (本薬/RT/TMZ 群 458 例、プラセボ/RT/TMZ 群 463 例) 全例が Intent-to-treat 集団 (以下、「ITT 集団」) とされ、有効性解析対象とされた。また、いずれの試験治療も実施されなかった 10 例 (本薬/RT/TMZ 群 6 例、プラセボ/RT/TMZ 群 4 例) を除外した 911 例 (本薬/RT/TMZ 群 464 例、プラセボ/RT/TMZ 群 447 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目は、改変 Macdonald 基準\*に基づく主治医評価による無増悪生存期間 (以下、「PFS」) 及び全生存期間 (以下、「OS」) とされた。2 つの主要評価項目の設定に伴う多重性を調整するため、有意水準は PFS 1%、OS 4%に分割された。

\* : WHO 腫瘍縮小効果判定基準、観察期間中のステロイド剤の使用量の変化及び神経学的改善度からなる Macdonald 基準に、T2 強調像、FLAIR 像上の造影非増強部分による腫瘍の二次性現象を評価に加えた基準。以下、同様。

本試験では、OS について 2 回の中間解析が計画され、有効性の最終解析に必要な死亡数 (683 件) の約 50% (342 件) 及び約 72% (492 件) が観察された時点で、有効性の評価を目的とした中間解析が計画されていた。有意水準の設定には、Lan-DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数が用いられた。なお、PFS の最終解析は OS の 2 回目の中間

解析時点において実施することとされた。

本試験における有効性の判断基準として、①PFSの最終解析時点（OSの2回目の中間解析時点）において、PFSで統計学的な有意差が認められ、PFSのハザード比が0.769未満、OSのハザード比が1.0未満であった場合、又は②OSの中間解析若しくは最終解析において、OSの統計学的な有意差が認められた場合、本試験の主要目的は満たされるものと統計解析計画書に規定された。

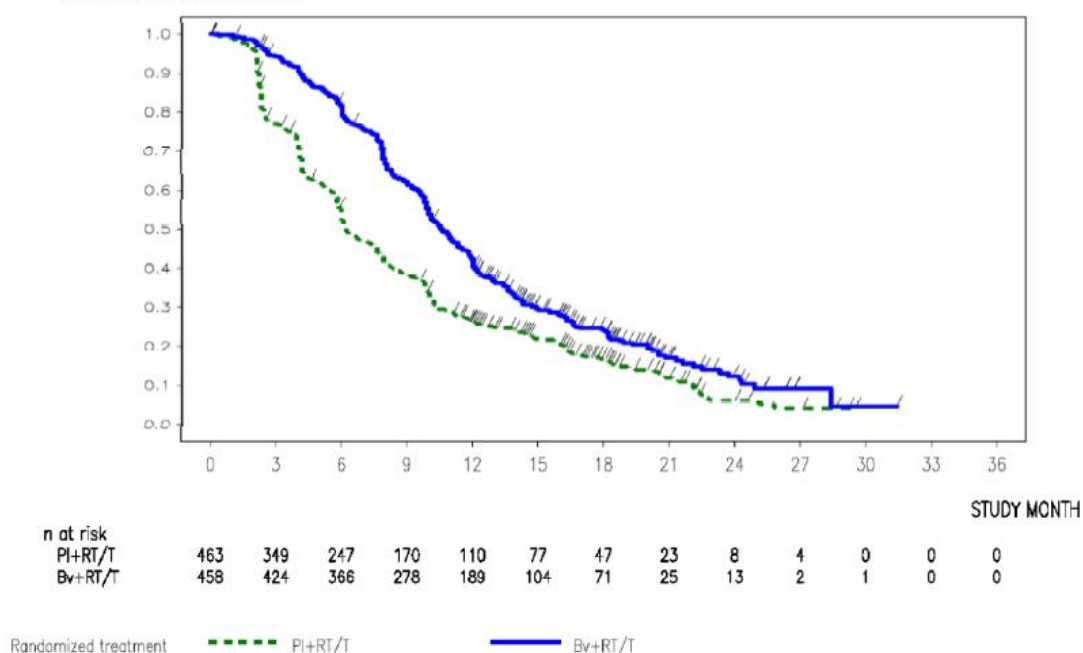
主要評価項目の一つとされた主治医評価によるPFSの最終解析（2012年3月31日カットオフ）の結果、試験開始前に設定されたプラセボ/RT/TMZ群に対する本薬/RT/TMZ群の優越性仮説が検証され、ハザード比は試験開始前に設定された有効性の判断基準である0.769未満であった。

**PFS（主治医評価）の解析結果（ITT集団、2012年3月31日データカットオフ）**

	本薬/RT/TMZ群	プラセボ/RT/TMZ群
例数	458	463
死亡又は増悪数（%）	354 (77.3)	387 (83.6)
中央値*1 [95%CI]（カ月）	10.6 [10.0, 11.4]	6.2 [6.0, 7.5]
ハザード比*2 [95%CI]	0.64 [0.55, 0.74]	
p値（両側）*3	<0.0001	

\*1：Kaplan-Meier法による推定、\*2：層別因子（Recursive partitioning analysis（以下、「RPA」）class及び地域）により調整したCox比例ハザードモデル、\*3：層別log-rank検定（RPA class及び地域により層別）、有意水準両側0.01

**PROGRESSION FREE SURVIVAL**



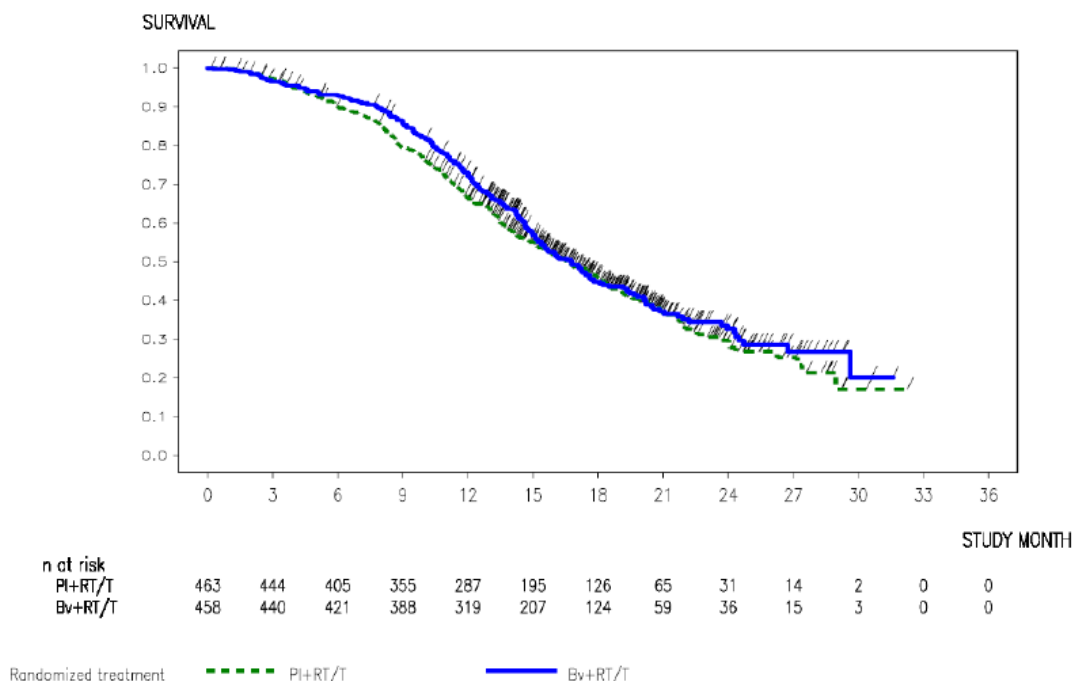
**PFS（主治医評価）のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2012年3月31日データカットオフ）**

また、PFSの最終解析時にもう一つの主要評価項目とされたOSの2回目の中間解析が実施され、ハザード比は1.0未満であったが、有意差は認められなかったことから、盲検下で試験は継続することとされた。

OS の解析結果 (ITT 集団、2012 年 3 月 31 日データカットオフ)

	本薬/RT/TMZ 群	プラセボ/RT/TMZ 群
例数	458	463
死亡数 (%)	254 (55.5)	263 (56.8)
中央値 <sup>*1</sup> [95%CI] (カ月)	16.8 [15.4, 17.8]	16.6 [15.1, 18.2]
ハザード比 <sup>*2</sup> [95%CI]	0.89 [0.75, 1.07]	
p 値 (両側) <sup>*3</sup>	0.2135	

\*1 : Kaplan-Meier 法による推定、\*2 : 層別因子 (RPA class 及び地域) により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*3 : 層別 log-rank 検定 (RPA class 及び地域により層別)、有意水準両側 0.0141



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 3 月 31 日データカットオフ)

安全性について、データカットオフ日までに報告された試験期間中又は治験薬 (本薬、プラセボ及び TMZ) 投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬/RT/TMZ 群 81/464 例 (17.5%)、プラセボ/RT/TMZ 群 68/447 例 (15.2%) に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡 (本薬/RT/TMZ 群 61 例、プラセボ/RT/TMZ 群 55 例) を除く患者の死因は、本薬/RT/TMZ 群では肺炎 3 例、敗血症、全身健康状態低下及び肺塞栓症各 2 例、菌血症、創傷感染、肺障害、急性呼吸窮迫症候群、腫瘍出血、脳浮腫、大腸穿孔、心血管障害、心筋梗塞、心停止及び肝毒性各 1 例、プラセボ/RT/TMZ 群では不明 2 例、敗血症性ショック、肺感染、肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、RS ウイルス肺炎、下気道感染、気道感染、脳血管発作、肺塞栓症、胃腸出血及び心肺停止各 1 例であった。このうち、本薬/RT/TMZ 群の敗血症、全身健康状態低下及び肺塞栓症各 2 例、急性呼吸窮迫症候群、腫瘍出血、脳浮腫、大腸穿孔、心血管障害、心筋梗塞及び肝毒性各 1 例、プラセボ/RT/TMZ 群のニューモシスティスジロヴェシ肺炎、RS ウイルス肺炎、下気道感染、気道感染、脳血管発作、胃腸出血及び不明各 1 例では、いずれも治験薬又は RT との因果関係は否定されなかった。

(3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : AVF3708g 試験) <2006 年 6 月~2007 年 9 月>

RT 及び TMZ による治療歴を有する再発 GBM 患者 (目標症例数 : 160 例) を対象に、本薬単独投与と本薬及びイリノテカン塩酸塩水和物 (以下、「CPT-11」) の併用投与 (以下、

「本薬/CPT-11」)と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2群非対照試験(以下、「AVF3708g試験」)が米国11施設で実施された。

用法・用量について、本薬は10mg/kgとされ、CPT-11は125mg/m<sup>2</sup>(酵素誘導性抗てんかん薬投与例のみ340mg/m<sup>2</sup>)とされた。いずれの薬剤も6週間を1サイクルとし、2週間間隔で静脈内投与することとされた。また、本薬又はCPT-11は、いずれも腫瘍の進行又は化学療法による許容できない毒性が認められない限り104週まで継続することとされた。本薬単独群では、病勢進行後、本薬/CPT-11は可能とされた。

本試験に登録された167例(本薬単独群85例、本薬/CPT-11群82例)全例がITT集団とされ、有効性解析対象とされた。また、本薬又はCPT-11が投与されなかった4例(本薬単独群1例、本薬/CPT-11群3例)を除外した163例(本薬単独群84例、本薬/CPT-11群79例)が安全性解析対象とされた。

主要評価項目の一つであるIRFによるMacdonald基準を参考に評価された6mo-PFS率[97.5%CI](%)は、本薬単独群42.6[29.6, 55.5]、本薬/CPT-11群50.3[36.8, 63.9]であり、いずれも97.5%CIの下限値は事前に設定した閾値(いずれも15%)を上回った。また、主要評価項目の一つであるIRFによるMacdonald基準を参考に評価された奏効率[97.5%CI](%)は、本薬単独群28.2[18.5, 40.3]、本薬/CPT-11群37.8[26.5, 50.8]であり、いずれも97.5%CIの下限値は事前に設定した閾値(本薬単独群5%、本薬/CPT-11群10%)を上回った。

安全性について、試験期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は、本薬単独群9/84例(10.7%)、本薬/CPT-11群5/79例(6.3%)に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡(本薬単独群7例、本薬/CPT-11群3例)を除く患者の死因は、本薬単独群では好中球減少性感染及び肺塞栓症各1例、本薬/CPT-11群では痙攣及び全身健康状態低下各1例であった。このうち、本薬単独群の好中球減少性感染及び本薬/CPT-11群の痙攣では、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### <参考資料>

海外第Ⅱ相試験(5.3.5.2-3: NCI-06-C-0064E試験<2006年1月～          年    月[データカットオフ日]>)

RTによる治療歴を有するWHO分類グレードⅢ及びⅣの再発悪性神経膠腫患者を対象に、本薬単独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(以下、「NCI-06-C-0064E試験」)が米国1施設で実施された。

本試験に登録されたGBMコホート56例のうち、55例に本薬が投与され、試験期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は6/55例(10.9%)に認められた。死因は、病勢進行4例、全身健康状態低下及び死亡(細分類不能)各1例であり、死亡(細分類不能)では本薬との因果関係は否定されなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 審査方針について

今回の製造販売承認申請では、当初は、申請効能・効果を「再発膠芽腫」として、再発GBM患者を対象に国内外で実施された第Ⅱ相試験成績(JO22506試験及びAVF3708g試験)を中心とした臨床データパッケージが提出された。しかし、機構は、承認申請時点において検証的な結果が得られていた初発GBM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BO21990試験)の成績が審査中に追加提出可能となったことを踏まえて、希少疾病用医薬品に指定されている状況等も勘案し、当該第Ⅲ相試験成績を含めた臨床データパッケージを基に、再発例に限定せず、承認審査を継続することが適切であると判断した。

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、初発GBM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BO21990試験)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性についても、BO21990 試験を中心に評価する方針とした。

## (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、初発 GBM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 1) 対照群の設定について

申請者は、初発 GBM に対する外科手術後の患者を対象とした BO21990 試験において対照群としてプラセボ/RT/TMZ を設定したことについて、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、初発 GBM に対する外科手術後の患者に対する標準的な治療は、RT 単独と比較して OS の有意な延長が認められた EORTC26981 試験の結果 (N Engl J Med 2005; 352: 987-96) に基づき、RT/TMZ 後に TMZ 投与を継続する治療法が推奨されていることから適切であると考え、と説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2) 有効性の評価項目及び有効性評価結果について

機構は、BO21990 試験において、主要評価項目の一つとされた改変 Macdonald 基準に基づく PFS が延長することの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GBM に対する全身化学療法の臨床試験 (初発 GBM 患者を対象とした 11 試験及び再発 GBM 患者を対象とした 16 試験) のメタアナリシスが行われ、初発及び再発いずれの対象についても、PFS と OS との間に相関が認められることが報告されている (Neuro Oncol 2007; 9: 29-38)。

また、BO21990 試験で用いられた、改変 Macdonald 基準に基づく PFS は、初発 GBM 患者における、病勢進行 (神経症状の悪化及びステロイド剤の投与量の変化を含む) 又は新病変出現までの期間を評価する指標であり、当該 PFS の延長は、単に腫瘍の縮小又は増大抑制の持続期間が延長されるだけでなく、初発 GBM 患者の全身状態が維持されること、及びステロイド剤を減量又は中止できる期間が延長することを意味する。

したがって、初発 GBM 患者において改変 Macdonald 基準に基づく PFS が延長することは臨床的意義があると考え。

次に、機構は、PFS の最終解析に必要な目標イベント数よりも多くのイベントが発生した時点で解析を行ったことについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

BO21990 試験の治験実施計画書において、主要評価項目として設定した主治医評価による改変 Macdonald 基準に基づく PFS 及び OS は、PFS の最終解析と OS の 2 回目の中間解析を同時に実施することが規定されており、PFS の最終解析は、解析に必要な 677 件の死亡又は増悪が観察された場合であっても、OS の 2 回目の中間解析に必要な 492 件の死亡数が確認されるまで延期することとされていた。

PFS の最終解析に必要な死亡又は増悪数が観察された時点 (■■■年 ■月 ■日) において、OS の 2 回目の中間解析に必要な死亡数が確認されていなかったため、治験実施計画書の規定に基づき PFS の最終解析の実施を延期した。なお、死亡又は増悪 (主治医評価) が 677 件発生した時点 (■■■年 ■月 ■日) のデータに基づく PFS の解析結果は下表のとおりであり、PFS の最終解析結果と同様の結果であった。

**PFS（主治医評価）の解析結果（ITT 集団、■■■年■■月■■日時点）**

	本薬/RT/TMZ 群	プラセボ/RT/TMZ 群
例数	458	463
死亡又は増悪数 (%)	316 (69.0)	361 (78.0)
中央値 <sup>*1</sup> [95%CI] (カ月)	10.5 [10.0, 11.3]	6.2 [6.0, 7.5]
ハザード比 <sup>*2</sup> [95%CI]	0.61 [0.52, 0.71]	
p 値 (両側) <sup>*3</sup>	<0.0001	

\*1：Kaplan-Meier 法による推定、\*2：層別因子（RPA class 及び地域）により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*3：層別 log-rank 検定（RPA class 及び地域により層別）

機構は、以下のように考える。

初発 GBM について、改変 Macdonald 基準に基づく PFS と OS の関連性については確立されていないと考えるものの、現時点における標準的な治療である RT と TMZ による併用療法と本薬を併用することで、BO21990 試験の主要評価項目の一つである改変 Macdonald 基準に基づく PFS の延長が検証され、また、臨床上意義がある PFS の延長効果が認められた（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。また、OS の中間解析では統計学的に有意な延長は認められなかったものの、OS のハザード比の点推定値及び Kaplan-Meier 曲線からは、少なくとも本薬群が対照群を下回る傾向は確認されなかった。なお、OS の最終報告については、現在照会中である。

以上より、初発 GBM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと考える。

### 3) 日本人患者における有効性評価結果について

初発 GBM 患者を対象とした BO21990 試験に登録された日本人患者 44 例（本薬/RT/TMZ 群 19 例、プラセボ/RT/TMZ 群 25 例）について、PFS の最終解析時点（2012 年 3 月 31 日カットオフ）における PFS 及び OS の部分集団解析の結果は下表のとおりであった。

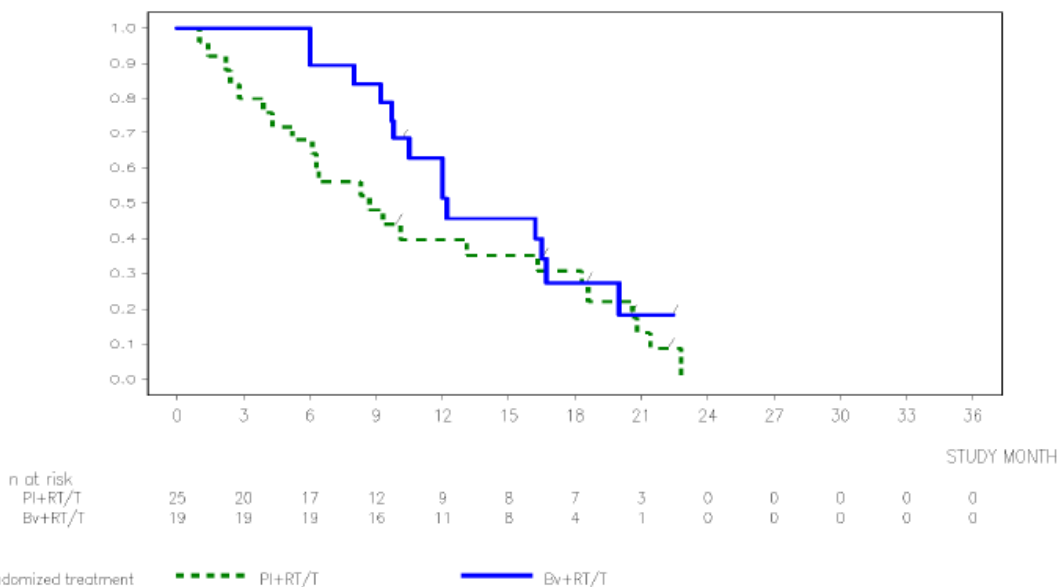
**日本人患者における PFS（主治医評価）の解析結果（ITT 集団、2012 年 3 月 31 日データカットオフ）**

	本薬/RT/TMZ 群	プラセボ/RT/TMZ 群
例数	19	25
死亡又は増悪数 (%)	14 (73.7)	23 (92.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.2 [9.8, 16.7]	8.7 [5.2, 16.3]
ハザード比 <sup>*1</sup> [95%CI]	0.71 [0.35, 1.44]	
p 値 (両側) <sup>*2</sup>	0.3356	

\*1：層別因子（RPA class 及び地域）により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（RPA class 及び地域により層別）



PROGRESSION FREE SURVIVAL



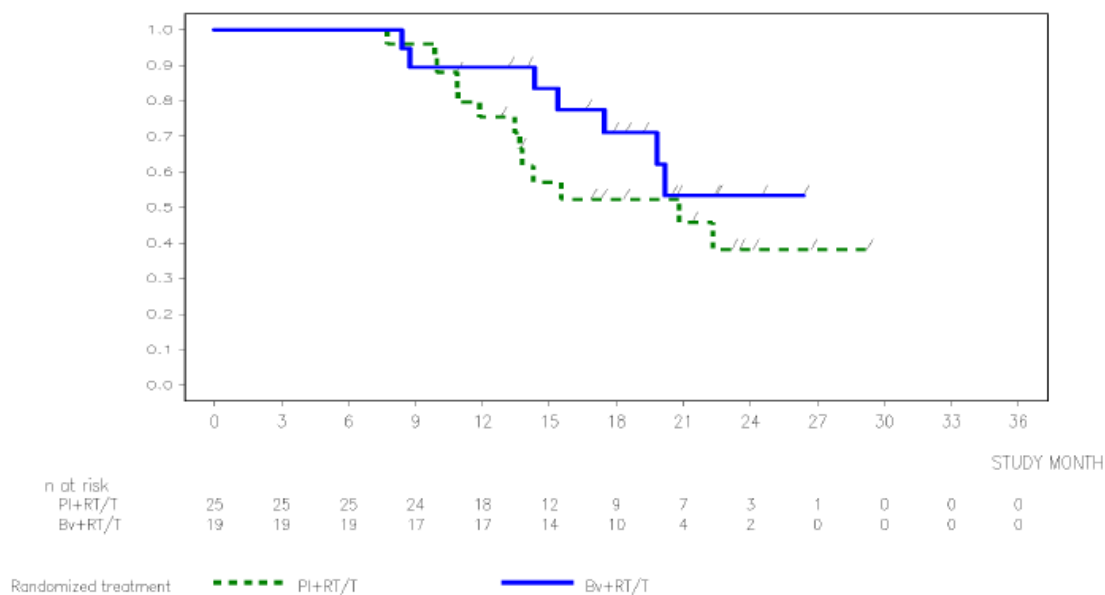
日本人患者における PFS (主治医評価) の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 3 月 31 日データカットオフ)

日本人患者における OS の解析結果 (ITT 集団、2012 年 3 月 31 日データカットオフ)

	本薬/RT/TMZ 群	プラセボ/RT/TMZ 群
例数	19	25
死亡数 (%)	7 (36.8)	13 (52.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [17.5, NE]	20.8 [13.7, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.51 [0.20, 1.31]	
p 値 (両側) *2	0.1550	

NE : 推定不能、\*1 : 層別因子 (RPA class 及び地域) により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 層別 log-rank 検定 (RPA class 及び地域により層別)

SURVIVAL



日本人患者における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 3 月 31 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

BO21990 試験において日本人患者の成績は限られているものの、主要評価項目である PFS 及び OS の日本人集団での結果は全体集団の結果と矛盾していないことから、全体集団と同様に、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

### (3) 安全性について（有害事象については、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、GBM 等の悪性神経膠腫患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象（消化管穿孔、創傷治癒遅延、高血圧、タンパク尿、動脈・静脈血栓塞栓症、出血（脳出血を含む）、心毒性（うっ血性心不全）、infusion reaction、可逆性後白質脳症候群及び間質性肺炎患）であると考え。ただし、本薬の使用にあたり、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、また、RT と併用する場合には、RT 及びがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、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、本薬は忍容可能であると判断した。

#### 1) GBM 患者における本薬の安全性プロファイルについて

初発 GBM 患者を対象とした BO21990 試験において、本薬/RT/TMZ 群及びプラセボ/RT/TMZ 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要 (BO21990 試験)	
	例数 (%)	
	本薬/RT/TMZ 群 464 例	プラセボ/RT/TMZ 群 447 例
全有害事象	455 (98.1)	428 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	291 (62.7)	224 (50.1)
重篤な有害事象	170 (36.6)	115 (25.7)
いずれかの試験治療の投与中止に至った有害事象	114 (24.6)	59 (13.2)
いずれかの試験治療の投与延期又は休薬に至った有害事象	240 (51.7)	167 (37.4)

BO21990 試験において、いずれかの群において発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりであり、このうち、発現率が 5% 以上である Grade 3 以上の有害事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、血小板減少症（14.4%、9.8%）、高血圧（10.3%、1.8%）、好中球減少症（7.3%、5.6%）及び疲労（7.1%、4.7%）であった。また、発現率 2% 以上の重篤な有害事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、血小板減少症（3.7%、1.8%）、肺塞栓症（2.8%、2.7%）、深部静脈血栓症（2.4%、1.3%）及び肺炎（2.2%、1.3%）であった。

基本語	いずれかの群で発現率が 10% 以上であった有害事象 (BO21990 試験)			
	例数 (%)			
	本薬/RT/TMZ 群 464 例		プラセボ/RT/TMZ 群 447 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	221 (47.6)	6 (1.3)	190 (42.5)	10 (2.2)
疲労	189 (40.7)	33 (7.1)	179 (40.0)	21 (4.7)
脱毛症	178 (38.4)	1 (0.2)	158 (35.3)	2 (0.4)
便秘	177 (38.1)	1 (0.2)	136 (30.4)	4 (0.9)
頭痛	170 (36.6)	9 (1.9)	126 (28.2)	4 (0.9)
血小板減少症	154 (33.2)	67 (14.4)	122 (27.3)	44 (9.8)

基本語	例数 (%)			
	本薬/RT/TMZ 群 464 例		プラセボ/RT/TMZ 群 447 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	143 (30.8)	8 (1.7)	101 (22.6)	6 (1.3)
高血圧	171 (36.9)	48 (10.3)	51 (11.4)	8 (1.8)
食欲減退	114 (24.6)	6 (1.3)	75 (16.8)	3 (0.7)
下痢	92 (19.8)	3 (0.6)	71 (15.9)	2 (0.4)
無力症	80 (17.2)	9 (1.9)	63 (14.1)	15 (3.4)
発疹	75 (16.2)	3 (0.6)	60 (13.4)	1 (0.2)
好中球減少症	66 (14.2)	34 (7.3)	54 (12.1)	25 (5.6)
鼻出血	94 (20.3)	2 (0.4)	20 (4.5)	0
浮動性めまい	46 (9.9)	1 (0.2)	53 (11.9)	0
関節痛	68 (14.7)	3 (0.6)	27 (6.0)	0
白血球減少症	55 (11.9)	18 (3.9)	40 (8.9)	13 (2.9)
咳嗽	54 (11.6)	0	39 (8.7)	0
不眠症	52 (11.2)	6 (1.3)	40 (8.9)	1 (0.2)
そう痒症	55 (11.9)	0	35 (7.8)	2 (0.4)
鼻咽頭炎	60 (12.9)	1 (0.2)	26 (5.8)	0
タンパク尿	65 (14.0)	16 (3.4)	18 (4.0)	0
四肢痛	47 (10.1)	0	22 (4.9)	1 (0.2)

(MedDRA/J ver. 15.0)

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、タンパク尿（2.8%、0%）、肺塞栓症（2.2%、1.6%）、血小板減少症（1.9%、1.8%）、腫瘍出血（1.3%、0%）、脳血管発作（1.1%、0%）、高血圧（0.9%、0%）、深部静脈血栓症（0.4%、0.7%）、術後創感染（0.6%、0%）、脳虚血（0.6%、0.2%）、脳膿瘍（0.2%、0.4%）、好中球減少症（0%、0.4%）、汎血球減少症、水頭症、疲労、全身健康状態低下、発熱、心筋梗塞及び創傷感染（各 0.4%、0%）であった。また、本薬又はプラセボの投与延期又は休薬に至った有害事象のうち、本薬/RT/TMZ 群又はプラセボ/RT/TMZ 群のいずれかで 10 例以上認められた事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、血小板減少症（18.3%、12.5%）、好中球減少症（5.8%、2.7%）、高血圧（8.0%、2.0%）、体重減少（2.2%、0.9%）及びタンパク尿（2.8%、0.4%）であった。

TMZ の投与中止に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 67/464 例（14.4%）、プラセボ/RT/TMZ 群 52/447 例（11.6%）に認められ、本薬/RT/TMZ 群又はプラセボ/RT/TMZ 群のいずれかで 5 例以上認められた事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、血小板減少症（3.0%、3.1%）、好中球減少症（0.6%、1.3%）及び肺塞栓症（1.3%、1.1%）であった。また、TMZ の用量変更、投与延期又は休薬に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 170/464 例（36.6%）及びプラセボ/RT/TMZ 群 120/447 例（26.8%）に認められ、本薬/RT/TMZ 群又はプラセボ/RT/TMZ 群のいずれかで 10 例以上認められた事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、血小板減少症（23.5%、15.2%）及び好中球減少症（8.0%、3.8%）であった。

RT の中止に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 16/464 例（3.4%）及びプラセボ/RT/TMZ 群 9/447 例（2.0%）に認められ、本薬/RT/TMZ 群又はプラセボ/RT/TMZ 群のいずれかで 2 例以上認められた事象（本薬/RT/TMZ 群、プラセボ/RT/TMZ 群、以下同順）は、腫瘍出血（0.4%、0%）及び脳膿瘍（0%、0.4%）であった。また、RT の延期に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 15/464 例（3.2%）及びプラセボ/RT/TMZ 群 10/447 例（2.2%）に認められ、本薬/RT/TMZ 群又はプラセボ/RT/TMZ 群のいずれかで 2 例以上認められた事象は、頭蓋内圧上昇（0%、0.4%）及び汎血球減少症（0.4%、0%）であった。

また、GBM 又は悪性神経膠腫患者を対象とした臨床試験（BO21990 試験、AVF3708g 試

験及び JO22506 試験)において本薬が投与された患者に認められた有害事象のうち、既承認の癌腫(結腸・直腸癌、非小細胞肺癌又は乳癌)で国内添付文書の副作用頻度算出に用いた臨床試験での有害事象の発現率と比較して、10%以上高かった有害事象(全 Grade)(GBM 又は悪性神経膠腫患者を対象とした臨床試験、既承認の癌腫を対象とした臨床試験、以下同順)は、痙攣(10.6%、0%)、血小板減少症(24.5%、0.4%)及び好中球減少症(12.2%、1.5%)であった。しかし、血小板減少症及び好中球減少症については、血小板数減少(0.8%、11.0%)、好中球数減少(0.9%、25.9%)として報告された事象も踏まえると、既承認の癌腫と比較して、GBM 又は悪性神経膠腫患者において発現率が高いと判断されるものではないと考える。

なお、再発 GBM 患者又は再発悪性神経膠腫患者を対象とした2つの臨床試験(AVF3708g 試験及び JO22506 試験)において本薬が投与された患者に認められた有害事象のプロファイルは、国内外問わず BO21990 試験で認められた有害事象と同様の傾向であった(「(iii)臨床試験において認められた有害事象等」参照)。

機構は、以下のように考える。

BO21990 試験において、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で発現率が高い事象が複数認められ、また、本薬の投与中止又は休薬に至った事象について、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で発現率が高い事象(高血圧、タンパク尿、骨髄抑制、腫瘍出血、脳血管発作、感染等)も認められた。これらの事象については、本薬投与に際して注意すべき事象として既に注意喚起されており、GBM 患者に対する本薬の投与時においても引き続き注意し、休薬、投与中止等の適切な対応がなされるのであれば忍容可能であると考えられる。

なお、既承認癌腫において脳転移を有する患者に注意喚起がなされている脳出血、及び既承認癌腫と比較して GBM 患者において発現率が高かった事象である痙攣については、以下の3)及び4)の項で検討を行った。

## 2) 国内外の安全性の差異について

BO21990 試験の本薬/RT/TMZ 群において、日本人患者と外国人患者で発現率に20%以上の差が認められた有害事象又は発現率に10%以上の差が認められた Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。

日本人患者と外国人患者で発現率に一定の差が認められた有害事象 (BO21990 試験)

基本語	例数 (%)							
	日本人患者				外国人患者			
	本薬/RT/TMZ 群 19例		プラセボ/RT/TMZ 群 25例		本薬/RT/TMZ 群 445例		プラセボ/RT/TMZ 群 422例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
脱毛症	19 (100)	0	25 (100)	0	159 (35.7)	1 (0.2)	133 (31.5)	2 (0.5)
便秘	15 (78.9)	1 (5.3)	14 (56.0)	2 (8.0)	162 (36.4)	0	122 (28.9)	2 (0.5)
高血圧	9 (47.4)	5 (26.3)	2 (8.0)	0	162 (36.4)	43 (9.7)	49 (11.6)	8 (1.9)
食欲減退	13 (68.4)	0	17 (68.0)	0	101 (22.7)	6 (1.3)	58 (13.7)	3 (0.7)
下痢	8 (42.1)	0	7 (28.0)	0	84 (18.9)	3 (0.7)	64 (15.2)	2 (0.5)
発疹	7 (36.8)	0	12 (48.0)	0	68 (15.3)	3 (0.7)	48 (11.4)	1 (0.2)
そう痒症	8 (42.1)	0	8 (32.0)	0	47 (10.6)	0	27 (6.4)	2 (0.5)
鼻咽頭炎	7 (36.8)	0	3 (12.0)	0	53 (11.9)	1 (0.2)	23 (5.5)	0
タンパク尿	4 (21.1)	3 (15.8)	2 (8.0)	0	61 (13.7)	13 (2.9)	16 (3.8)	0
放射線皮膚損傷	9 (47.4)	0	15 (60.0)	0	30 (6.7)	0	26 (6.2)	0
皮膚炎	8 (42.1)	0	3 (12.0)	0	12 (2.7)	1 (0.2)	12 (2.8)	0

(MedDRA/J ver. 15.0)

申請者は、本薬の国内外における安全性の差異について、以下のように説明している。

本薬/RT/TMZ 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高い有害事象は、脱毛症、便秘、食欲減退、下痢、発疹、そう痒症、鼻咽頭炎、放射線皮膚損傷及び皮膚炎であった。脱毛症、食欲減退、発疹及び放射線皮膚損傷については、日本人患者において、本薬/RT/TMZ 群とプラセボ/RT/TMZ 群で差異は認められなかった。便秘、そう痒症及び鼻咽頭炎については、日本人患者と外国人患者で発現率が異なるものの、いずれの集団においてもプラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で発現率が高い傾向が認められている点で、日本人患者と外国人患者で発現は同様の傾向であった。また、下痢及び皮膚炎については、日本人患者においてのみ本薬/RT/TMZ 群で発現率が高かったが、日本人患者で Grade 3 以上の事象の発現は認められなかった。

また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、高血圧及びタンパク尿であり、Grade 4 の事象はタンパク尿が 1 例に認められた。高血圧及びタンパク尿は、日本人の既承認癌腫患者において既知の事象であり、既承認癌腫と同様に適切な対応がなされることで、管理可能であると考ええる。

日本人患者及び外国人患者における安全性の概要は下表のとおりであり、重篤な有害事象、本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象、本薬又はプラセボの休薬に至った有害事象では、外国人患者と日本人患者の間に、発現状況の差異に関する特徴的な傾向はなかった。また、日本人患者において、①TMZ の投与中止に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 2/19 例 (10.5%) 及びプラセボ/RT/TMZ 群 2/25 例 (8.0%) に認められ、②TMZ の用量変更、投与延期又は休薬に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 7/19 例 (36.8%) 及びプラセボ/RT/TMZ 群 8/25 例 (32.0%) に認められた。さらに、③RT の中止に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群及びプラセボ/RT/TMZ 群いずれにも認められず、④RT の延期に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群 1/19 例 (5.3%) 及びプラセボ/RT/TMZ 群 1/25 例 (4.0%) に認められた。上述の①～④の事象についても、日本人患者と外国人患者との間で、発現状況の差異に関する特徴的な傾向は認められなかった。

以上より、初発 GBM 患者に対する本薬投与において、安全性上の国内外差について特別に留意すべき事項はないと考える。

日本人患者及び外国人患者における安全性の概要 (BO21990 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/RT/TMZ 群 19 例	プラセボ/RT/TMZ 群 25 例	本薬/RT/TMZ 群 445 例	プラセボ/RT/TMZ 群 422 例
全有害事象	19 (100)	25 (100)	436 (98.0)	403 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	11 (57.9)	11 (44.0)	280 (62.9)	213 (50.5)
重篤な有害事象	6 (31.6)	7 (28.0)	164 (36.9)	108 (25.6)
本薬又はプラセボの投与中止 に至った有害事象	4 (21.1)	0	101 (22.7)	44 (10.4)
本薬又はプラセボの投与延期 又は休薬に至った有害事象	10 (52.6)	5 (20.0)	184 (41.3)	122 (28.9)

機構は、以下のように考える。

日本人の症例数は限られており、GBM患者に対する安全性の国内外差について議論することには限界があるものの、本薬投与により発現した有害事象プロファイルは、国内外で大きな差異はなく、かつ休薬等により管理可能であったことから、日本人GBM患者に対する本薬投与は忍容可能と考える。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象、特にGrade 3以上の発現率が高かった高血圧及びタンパク尿については、引き続き、十分注意する必要があると考える。

### 3) 脳出血

申請者は、脳出血の発現状況について、以下のように説明している。

BO21990 試験において、腫瘍出血が、本薬/RT/TMZ 群 8/464 例 (1.7%)、プラセボ/RT/TMZ 群 1/447 例 (0.2%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、本薬/RT/TMZ 群 3/464 例 (0.6%)、プラセボ/RT/TMZ 群 1/447 例 (0.2%) であった。なお、腫瘍出血と判定された全例において、脳腫瘍からの出血 (脳出血) であることが確認された。

また、BO21990 試験において、脳出血が、本薬/RT/TMZ 群 12/464 例 (2.6%)、プラセボ/RT/TMZ 群 10/447 例 (2.2%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、本薬/RT/TMZ 群 7/464 例 (1.5%)、プラセボ/RT/TMZ 群 3/447 例 (0.7%) であった。

腫瘍出血とされた 9 例を脳出血に含めると、脳出血の発現状況は、本薬/RT/TMZ 群 20/464 例 (4.3%)、プラセボ/RT/TMZ 群 11/447 例 (2.5%) となり、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で発現率はやや高い傾向であった。これらの患者の転帰は、本薬/RT/TMZ 群では死亡 1 例、未回復 6 例、回復 (後遺症有り) 5 例、回復 (後遺症無し) 7 例及び不明 1 例であり、プラセボ/RT/TMZ 群では死亡 1 例、未回復 3 例、回復 (後遺症有り) 1 例及び回復 (後遺症無し) 6 例であった。また、腫瘍出血を含む脳出血の発現が認められたことにより、本薬又はプラセボの投与が中止された患者の全例において、投与は再開されなかった。

日本人患者について、BO21990 試験において、プラセボ/RT/TMZ 群 1/25 例 (4.0%) に Grade 1 の脳出血が認められた。加えて、「その他出血 (消化管又は肺出血等)」と判定された患者のうち、本薬/RT/TMZ 群 1 例で Grade 2 の腫瘍出血が認められた。さらに、再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (JO22506 試験) において、1/31 例 (3.2%) に Grade 1 の脳出血が認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬の添付文書では、既承認癌腫に対して脳転移を有する患者では、本薬の投与により脳出血のリスクが高くなる可能性について注意喚起されている。今般、GBM 患者を対象とした BO21990 試験において重篤な脳出血が認められたこと、及びプラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で脳出血の発現率が高い傾向が認められたことを踏まえると、GBM 患者に本薬を投与する際には、脳出血のリスクが高まる可能性を医療現場が十分に理解した上で、脳出血の徴候に注意する等、患者の経過及び状態を十分に観察することを前提に、投与が行われる必要があると考える。したがって、GBM 患者を対象とした脳出血の発現状況については適切に情報提供を行うとともに、製造販売後には脳出血の発現状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 4) 痙攣

申請者は、既承認癌腫に対する本薬投与時と比較して GBM 患者を対象とした試験において発現が多く認められている痙攣の発現状況について、BO21990 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

痙攣は、本薬/RT/TMZ 群 40/464 例 (8.6%)、プラセボ/RT/TMZ 群 42/447 例 (9.4%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、本薬/RT/TMZ 群 8/464 例 (1.7%)、プラセボ/RT/TMZ 群 13/447 例 (2.9%) であった。

日本人患者において、痙攣は、本薬/RT/TMZ 群 2/19 例 (10.5%)、プラセボ/RT/TMZ 群 2/25 例 (8.0%) に認められたが、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

痙攣について、既承認癌腫に対する本薬投与時と比較して BO21990 試験の本薬/RT/TMZ 群で発現率が高かったものの、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で発現率が高い傾向は認められていないことから、現時点では、プラセボとの比較において本薬投与に起因する痙攣のリスク上昇は認められないと判断した。ただし、GBM 患者における当

該事象の発現状況については、添付文書により情報提供する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、再発 GBM 患者を対象とした JO22506 試験及び AVF3708g 試験の結果を踏まえて「再発膠芽腫」と設定されていたが、承認審査の過程で初発 GBM 患者を対象とした BO21990 試験の結果が得られたことを踏まえ、「膠芽腫」に変更する旨を申請者は説明している。また、当該変更に伴い、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起する予定であると申請者は説明している。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、本薬の効能・効果について、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の投与が推奨されるのは、本薬の有効性が検証された初発 GBM 患者であると考えたものの、本項における検討の結果、本薬の投与対象については、初発例や GBM 患者に限定する必要性は低いと判断した。したがって、本薬の効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定し、臨床試験に組み入れられた対象患者の組織型の詳細を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 悪性神経膠腫に対する本薬の使用に際しては、治療歴、病理組織型等に関して「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 1) GBM 患者における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、国際的な教科書、海外診療ガイドライン等に基づき、以下の点を確認した。

<教科書>

- HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 18<sup>th</sup> edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2011, USA) :  
High-grade astrocytoma の項において、再発 GBM に対する本薬の有効性が記載されている。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 9<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :  
Grade IV glioblastoma に対する targeted therapies の項において、再発 GBM に対する本薬の臨床試験結果及び米国で 2009 年に承認された旨が記載されている。

<診療ガイドライン等>

- NCCN Central Nervous System Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.1.2012) :  
再発 Anaplastic glioma 及び再発 GBM に対する治療法として、本薬単剤及び本薬と化学療法 (CPT-11 (機構注: 本邦未承認)、カルムスチン (BCNU) 若しくは lomustine (CCNU) (機構注: 本邦未承認) 又は TMZ) の併用レジメンが記載されている。
- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ<sup>®</sup>) (2012 年 7 月 9 日版) :  
血管内皮増殖因子阻害剤が臨床評価段階にある新たな生物学的製剤治療の一つとして挙げられている。

また、申請者は、再発 GBM 患者に対する本薬の使用について、以下のように説明している。

再発 GBM 患者を対象とした AVF3708g 試験の成績から、本薬単独投与は、Wong ら (J Clin Oncol 1999; 17: 2572-8) 及び Lamborn ら (Neuro Oncol 2008; 10: 162-70) の報告におけるメタ

解析に基づく海外歴史対照（6mo-PFS率：15～16%）に比べて、良好な6mo-PFS率が認められ（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）海外第Ⅱ相試験」の項参照）、かつ、忍容可能な安全性プロファイルも確認された（「（3）安全性について」の項参照）。なお、2013年3月15日時点において米国をはじめとする66の国又は地域で、当該試験の成績を主要な評価資料として再発GBMの適応が承認されている。

また、再発悪性神経膠腫患者を対象としたNCI-06-C-0064E試験に組み入れられた再発GBM患者について、主要評価項目とされた奏効率及び奏効期間をレトロスペクティブに評価した結果、再発GBMに対する本薬単独療法の良い成績が得られた旨も報告されている（J Clin Oncol 2009; 27: 740-5）。

本邦では、再発悪性神経膠腫患者を対象に、本薬単独投与による第Ⅱ相臨床試験（JO22506試験）が実施され、登録された再発GBM患者において、AVF3708g試験と同様の有効性及び安全性を示したことが確認された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）国内第Ⅱ相試験」及び「（3）安全性について」の項参照）。

以上より、再発GBM患者に対する本薬の使用は認められると考える。

機構は、以下のように考える。

初発 GBM については、BO21990 試験において、現時点における標準的な治療である RT/TMZ に対する本薬の上乗せ投与により、有効性が示され、かつ忍容可能な安全性プロファイルが示されたことから、今後は標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられる可能性があると考えられる。

一方、再発 GBM 患者については、AVF3708g 試験及び JO22506 試験では、対照群を設定した比較試験によって本薬による生存期間等の延長は検証されていないものの、下記の内容を考慮すると、再発 GBM 患者に対する本薬の一定の有用性は期待でき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインにおいて本薬が再発 GBM に対する治療薬の一つとして記載されていることも踏まえると、本薬は治療選択肢の一つとなり得ると考える。

- 初発 GBM において本薬の有効性が示されていること（「（1）有効性について」の項参照）。
- 再発 GBM は急速に悪化する予後不良の疾患であること。
- 再発 GBM 患者に対する標準的な治療法は確立されていないこと。
- 再発 GBM 患者を対象とした JO22506 試験及び AVF3708g 試験において、本薬単独投与により奏効し、一定の奏効期間が得られた患者が認められたこと。
- 再発 GBM 患者又は再発悪性神経膠腫患者を対象とした2つの臨床試験（AVF3708g 試験及び JO22506 試験）において、本薬が投与された患者に認められた有害事象のプロファイルは、国内外問わず BO21990 試験で認められた有害事象と同様の傾向であったこと（「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）。

## 2) GBM 以外の悪性神経膠腫患者における本薬の使用について

申請者は、GBM 以外の悪性神経膠腫における本薬の使用について、以下のように説明している。

GBM 以外の悪性神経膠腫患者に対する本薬の臨床的有用性について、下記の臨床試験又は臨床研究の結果が得られており、また、NCCN ガイドラインでは、再発の退形成性神経膠腫（退形成性星細胞腫（以下、「AA」））、退形成性乏突起膠腫（以下、「AO」）及び退形成性乏突起星細胞腫（WHO 分類グレードⅢ）（以下、「AOA」）を含む患者に対する治療として、本薬単独投与が推奨されている。しかしながら、本薬の有効性及び安全性に関する成績は限られていることから、本薬の効能・効果については、悪性神経膠腫のうち、GBM に限定することとした。

- 治験実施医療機関で初発 GBM と診断された患者を対象とした BO21990 試験では、登録後の中央病理診断で GBM と判定された患者の割合は、本薬/RT/TMZ 群及びプラセ



ボ/RT/TMZ 群いずれも 95%であった。

- 再発悪性神経膠腫患者を対象とした JO22506 試験に登録された 31 例のうち、治験実施医療機関の病理診断により WHO 分類グレードⅢの再発悪性神経膠腫と診断された患者は 2 例 (AA 及び AOA 各 1 例) 認められた。いずれも二次再発の患者であり、最良総合効果は病勢進行 (PD) であった。また、実施医療機関の病理診断では GBM と診断されたが、中央病理診断において AA と診断された 1 例の最良総合効果は部分奏効 (PR) であり、奏効期間は 2.96 カ月であった。AA 又は AOA と診断された 3 例のうち、重篤な有害事象として脳浮腫が 1 例に認められているが、その他に発現した事象は、AVF3708g 試験及び本薬の既承認癌腫において認められた事象であり、本薬の忍容性に問題はなかった。
- TMZ の治療歴を有する二次再発 AA 患者 25 例に対する本薬単独投与に関するレトロスペクティブ調査の結果、OS 中央値 [95%CI] (カ月) は 9.0 [6.6, 11.4]、PFS 中央値 [95%CI] (カ月) は 7.0 [4.5, 9.5]、6mo-PFS 率は 60%、奏効率 [95%CI] (%) は 64 [45, 83] であった (J Neurooncol 2009; 91: 359-67)。
- TMZ の治療歴を有する二次再発の AO 患者 22 例に対する本薬単独投与に関するレトロスペクティブ調査の結果、OS 中央値が 8.5 カ月、PFS 中央値 [95%CI] (カ月) が 8.0 [7.0, 9.0]、6mo-PFS 率が 68%、奏効率 [95%CI] (%) が 64 [44, 84] と良好な有効性が認められた (Cancer 2009; 115: 1734-43)。
- 再発悪性神経膠腫患者を対象とした本薬 15mg/kg 単独の 3 週間間隔投与による第Ⅱ相試験が実施された。WHO 分類グレードⅢの再発神経膠腫を含む悪性神経膠腫患者 61 例 (GBM 患者 50 例、AA 患者 7 例、AO 患者 3 例及び AOA 患者 1 例) について、6mo-PFS 率は 31%、OS 中央値は 7.1 カ月であり、本薬の有効性が認められた (Cancer 2010; 116: 5297-305)。

ただし、申請者は、下記の点等を踏まえると、臨床現場において、GBM 以外の悪性神経膠腫に対しても本薬の臨床的有用性が期待されていると考える。

- 悪性神経膠腫の 95%以上を占めている GBM (63.4%) 及び AA (32.4%) は、病理組織学的には、分化の程度による連続したスペクトラム上に分布する腫瘍としてそれぞれ低分化星細胞腫 (WHO 分類グレードⅣ) 及び中分化星細胞腫 (WHO 分類グレードⅢ) と分類されているが、各分化度の境界は必ずしも明瞭に定義されていないこと。
- GBM 及び AA 以外の悪性神経膠腫についても、乏突起膠腫と星細胞腫が混合した乏突起星細胞腫に属する AOA 等の診断基準が必ずしも明確でないため、GBM、AA、AOA 等の病理診断結果は病理医の主観により影響されること。
- GBM 以外の悪性神経膠腫は、治療選択肢が限られており、当該領域の日常診療では GBM と同じ治療法が選択されることが多いこと。

機構は、以下のように考える。

今般提出された評価資料は、いずれも GBM 患者を主解析対象集団として設定された試験成績であることから、本薬の投与が推奨される対象は GBM 患者であると考えられる。しかしながら、下記の内容を踏まえると、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、添付文書の臨床成績の項で承認申請資料とされた臨床試験で登録された患者の病理組織型に関する注意喚起を行うことを前提として、本薬の効能・効果は併用するテモゾロミドと同一の「悪性神経膠腫」と設定することが適切と判断した。

- 悪性神経膠腫の 95%以上を占めている GBM 及び AA については、分化度の異なる星細胞系腫瘍であるが、病理学的に分化度の境界は必ずしも明瞭ではないこと。
- GBM 及び AA 以外の悪性神経膠腫 (AOA、AO 等) についても、病理診断上の境界が明瞭ではないこと。
- 再発退形成性神経膠腫 (AA、AO 及び AOA を含む) と再発 GBM では治療体系が類似

し、初発退形成性神経膠腫においても初発 GBM と同様の治療が選択される場合があること。

- BO21990 試験及び JO22506 試験に登録された GBM 患者のうち、登録後に実施された第三者による中央病理診断で GBM 以外の悪性神経膠腫と判定された患者においても、本薬の安全性について重大な懸念は示唆されなかったこと。
- GBM 以外の悪性神経膠腫に対する本薬の有用性を示唆する探索的な結果が複数報告されていること。

#### (5) 用法・用量について

申請者は、審査過程において BO21990 試験の結果が得られたことを踏まえ、本薬の推奨用法・用量について以下の旨を説明している。

- 初発 GBM の場合：RT 及び TMZ 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 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間とし、初回投与を含め本薬を合計 4 回投与する。TMZ の 4 週間休薬期間中は本薬も休薬する。その後、TMZ との併用において、ベバシズマブ（遺伝子組換え）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。TMZ の中止又は終了後においては、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。
- 再発 GBM の場合：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。なお、投与間隔は 2 週間以上とする。

また、添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨の注意喚起を追記していた。

- 初発 GBM の場合、本薬は RT 及び TMZ との併用により開始すること（臨床成績の項参照）。

申請者は、初発 GBM に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

BO21990 試験では、初発 GBM に対する標準療法に本薬を上乗せすることとされ、本薬の用法・用量は、Concurrent phase 及び Maintenance phase では 10mg/kg の 2 週間間隔投与、Monotherapy phase では 15mg/kg の 3 週間間隔投与と設定された。

Concurrent phase 及び Maintenance phase における本薬の用量及び投与間隔は、再発 GBM を対象とした複数の臨床試験において本薬 10mg/kg の 2 週間間隔投与が実施され、有用性が認められていること、及び Maintenance phase の TMZ の投与は 1 サイクルが 4 週間とされていることを踏まえ、患者の利便性も考慮して設定した。

Monotherapy phase については、本薬と標準療法である RT/TMZ の併用後に、本薬を継続して投与することで、持続的な治療効果が期待されると考えて、本薬単独投与を設定した。また、Monotherapy phase の用量及び投与間隔については、本薬の母集団薬物動態解析によって算出された薬物動態パラメータを用いたシミュレーションの結果、本薬 10mg/kg の 2 週間間隔投与と 15mg/kg の 3 週間間隔投与で 1 週間あたりの定常状態における AUC (AUC<sub>ss</sub>) が同等であったことから、投与間隔が長く患者の利便性がより高いと考えられた 15mg/kg の 3 週間間隔投与とした。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験で設定された用法・用量以外の検討がなされていないことから、本薬の用法・用量の最適化は図られていないと考えるものの、本薬の推奨投与対象は、本薬の有効性が検証された初発 GBM 患者である（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）ことから、用法・用量については、BO21990 試験で規定された内容

を踏まえて設定することが考えられる。しかしながら、再発 GBM 患者に対しても本薬の一定の有用性が期待できる（「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）ことを踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって本薬が使用されるのであれば、再発 GBM 患者を対象とした臨床試験（JO22506 試験及び AVF3708g 試験）の結果等を適切に情報提供する前提において、再発 GBM 患者に対する本薬投与の余地は許容されるものと考え、臨床試験（JO22506 試験及び AVF3708g 試験）で設定された本薬 10mg/kg 単独での 2 週間間隔投与を含めた形で用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意等を設定することは可能であると判断した。

以上の検討内容及び国内既承認の他癌腫での用法・用量の記載との整合性を踏まえ、本薬の用法・用量については、以下のように設定することが適当であると判断した。

- 通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で、又は 1 回 15mg/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。

加えて、用法・用量に関連する使用上の注意の項には以下の旨を記載し、注意喚起するとともに、添付文書の「臨床成績」の項及び資料により、臨床試験の対象とされた患者の治療歴及び臨床試験の具体的な用法・用量（RT 及び TMZ を含む）について情報提供することが適切であると判断した。

- 初発悪性神経膠腫の場合、本薬は RT 及び TMZ との併用により開始すること。
- 本薬の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の内容を踏まえ、今回の承認事項一部変更承認申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、新たな製造販売後調査を直ちに実施する必要はないと説明している。

- BO21990 試験、JO22506 試験及び AVF3708g 試験で認められた有害事象プロファイルは、痙攣を除いて、既承認の適応で認められている事象と大きく異ならなかったこと。また、BO21990 試験において、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で、痙攣の発現率は同程度であったことから、痙攣は原疾患に起因する事象であると考えられたこと。
- BO21990 試験の本薬/RT/TMZ 群において、外国人患者と比較して日本人患者で 10% 以上発現率が高い Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 5/19 例 (26.3%) 及びタンパク尿 3/19 例 (15.8%) であったものの、いずれの事象も本薬に特徴的な既知の事象であり、管理可能と考えられたこと。
- JO22506 試験及び AVF3708g 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で 5% 以上発現率が高い Grade 3 以上の有害事象は、不規則月経 2/31 例 (6.5%) であったものの、不規則月経は、既承認の適応に関する臨床試験でも報告されている既知の事象であり、これまでに外国人患者と比較して日本人患者で多く発現しているとの情報は得られていないこと。

機構は、以下のように考える。

既承認の「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」において、本薬を投与された全症例を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象：2,696 例）、並びにカペシタビン、オキサリプラチン及び本薬の併用投与に関する製造販売後調査（本薬を投与された安全性解析対象：266 例）がそれぞれ実施され、使用実態下における本薬の安全性情報は一定程度蓄積されていると考える。

しかしながら、①現行添付文書の慎重投与の項において、脳出血が現れるおそれがある

として「脳転移を有する患者」が注意喚起されていること、及び②BO21990 試験の結果から、本薬投与による脳出血の発現リスクの増加傾向が認められていることを踏まえると、原発性脳腫瘍を有する患者に本薬を投与する際には、本薬投与による脳出血の発現リスクの増加に注意が必要と考える。加えて、本薬が投与された日本人のGBM等の悪性神経膠腫患者数は限られており、当該患者を対象に、原発性脳腫瘍を有する患者に対する本薬投与による脳出血の発現状況を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

### (iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、有害事象の例数は、同一の被験者において発現した複数の有害事象を含めて集計した結果を記載する。

#### (1) 国内第II相試験 (JO22506試験)

有害事象は、31/31例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、30/31例(96.8%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語	有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 (31例)	
	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	31 (100)	13 (41.9)
臨床検査		
尿中タンパク陽性	13 (41.9)	0
ALT 増加	5 (16.1)	0
好中球数減少	5 (16.1)	1 (3.2)
白血球数減少	5 (16.1)	1 (3.2)
血中 ALP 増加	4 (12.9)	0
胃腸障害		
下痢	8 (25.8)	0
便秘	5 (16.1)	0
口内炎	4 (12.9)	0
血管障害		
高血圧	10 (32.3)	3 (9.7)
神経系障害		
てんかん	4 (12.9)	0
頭痛	4 (12.9)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	7 (22.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	7 (22.6)	0
全身障害及び投与局所様態		
発熱	7 (22.6)	1 (3.2)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	4 (12.9)	0

(MedDRA ver. 12.1)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、11/31例(35.5%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、痙攣2例(6.5%)、てんかん、水頭症、頭蓋内圧上昇、脳浮腫、片麻痺、虫垂炎、尿路感染、深部静脈血栓症、心不全及び発熱各1例(3.2%)であった。このうち、痙攣、虫垂炎、深部静脈血栓症及び心不全各1例では、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、脳浮腫の1

例は、主治医の判定では本薬との因果関係は否定されたが、申請者である治験依頼者の判定では効果安全性評価委員会での検討結果を踏まえ、「因果関係を完全に否定することは難しい」と評価された。

本薬の投与中止に至った有害事象は2/31例（6.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、脳出血及び好中球数減少各1例（3.2%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 国際共同第Ⅲ相試験 (BO21990試験)

有害事象は、本薬/RT/TMZ 群で455/464例（98.1%）、プラセボ/RT/TMZ 群で428/447例（95.7%）に認められ、治験薬（本薬、プラセボ及び TMZ）又は RT との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/RT/TMZ 群で430/464例（92.7%）、プラセボ/RT/TMZ 群で389/447例（87.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語	有害事象			
	例数 (%)			
	本薬/RT/TMZ 群 (464例)		プラセボ/RT/TMZ 群 (447例)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	455 (98.1)	291 (62.7)	428 (95.7)	224 (50.1)
胃腸障害				
悪心	221 (47.6)	6 (1.3)	190 (42.5)	10 (2.2)
便秘	177 (38.1)	1 (0.2)	136 (30.4)	4 (0.9)
嘔吐	143 (30.8)	8 (1.7)	101 (22.6)	6 (1.3)
下痢	92 (19.8)	3 (0.6)	71 (15.9)	2 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	189 (40.7)	33 (7.1)	179 (40.0)	21 (4.7)
無力症	80 (17.2)	9 (1.9)	63 (14.1)	15 (3.4)
神経系障害				
頭痛	170 (36.6)	9 (1.9)	126 (28.2)	4 (0.9)
浮動性めまい	46 (9.9)	1 (0.2)	53 (11.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	178 (38.4)	1 (0.2)	158 (35.3)	2 (0.4)
発疹	75 (16.2)	3 (0.6)	60 (13.4)	1 (0.2)
そう痒症	55 (11.9)	0	35 (7.8)	2 (0.4)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	60 (12.9)	1 (0.2)	26 (5.8)	0
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	154 (33.2)	67 (14.4)	122 (27.3)	44 (9.8)
好中球減少症	66 (14.2)	34 (7.3)	54 (12.1)	25 (5.6)
白血球減少症	55 (11.9)	18 (3.9)	40 (8.9)	13 (2.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	68 (14.7)	3 (0.6)	27 (6.0)	0
四肢痛	47 (10.1)	0	22 (4.9)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	94 (20.3)	2 (0.4)	20 (4.5)	0
咳嗽	54 (11.6)	0	39 (8.7)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	114 (24.6)	6 (1.3)	75 (16.8)	3 (0.7)
血管障害				
高血圧	171 (36.9)	48 (10.3)	51 (11.4)	8 (1.8)
精神障害				
不眠症	52 (11.2)	6 (1.3)	40 (8.9)	1 (0.2)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	65 (14.0)	16 (3.4)	18 (4.0)	0

重篤な有害事象は、本薬/RT/TMZ 群で170/464例 (36.6%)、プラセボ/RT/TMZ 群で115/447例 (25.7%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/RT/TMZ 群では血小板減少症17例 (3.7%)、肺塞栓症13例 (2.8%)、深部静脈血栓症11例 (2.4%)、肺炎10例 (2.2%)、発熱8例 (1.7%)、敗血症及び脳血管発作各6例 (1.3%)、痙攣、汎血球減少症及び嘔吐各5例 (1.1%)、頭痛及び好中球減少症各4例 (0.9%)、術後創感染、てんかん、脳虚血、傾眠、貧血、腹痛、高血圧、全身健康状態低下、心筋梗塞、腫瘍出血及び筋骨格系胸痛各3例 (0.6%)、敗血症性ショック、感染、創傷感染、脳浮腫、虚血性脳卒中、水頭症、肺障害、下痢、脱水、筋力低下、胆嚢炎及び発疹各2例 (0.4%) であり、プラセボ/RT/TMZ 群では肺塞栓症12例 (2.7%)、血小板減少症8例 (1.8%)、肺炎、痙攣及び深部静脈血栓症各6例 (1.3%)、嘔吐及び高血糖各5例 (1.1%)、脳浮腫4例 (0.9%)、尿路感染、下気道感染、発熱、脱水及び食欲減退各3例 (0.7%)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、気道感染、脳膿瘍、脳血管発作、頭痛、てんかん、脳虚血、頭蓋内出血、浮動性めまい、好中球減少症、白血球減少症、静脈血栓症、全身健康状態低下、疲労、脊椎圧迫骨折及び脊椎骨折各2例 (0.4%) であった。このうち、本薬/RT/TMZ 群の血小板減少症17例、肺塞栓症13例、深部静脈血栓症11例、脳血管発作6例、汎血球減少症5例、嘔吐及び好中球減少症各4例、敗血症、脳虚血、貧血、心筋梗塞及び腫瘍出血各3例、肺炎、痙攣、頭痛、術後創感染、高血圧、全身健康状態低下、感染、脳浮腫及び発疹各2例、発熱、腹痛、筋骨格系胸痛、創傷感染、虚血性脳卒中及び筋力低下各1例、プラセボ/RT/TMZ 群の肺塞栓症9例、血小板減少症8例、嘔吐5例、痙攣及び深部静脈血栓症各4例、脳浮腫及び食欲減退各3例、肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、脳血管発作、浮動性めまい、好中球減少症、白血球減少症、静脈血栓症及び脱水各2例、下気道感染、気道感染、尿路感染、脳虚血、頭蓋内出血、全身健康状態低下、疲労及び高血糖各1例は、いずれも治験薬又はRTとの因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群で105/464例 (22.6%)、プラセボ/RT/TMZ 群で44/447例 (9.8%) に認められ、2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/RT/TMZ 群ではタンパク尿13例 (2.8%)、肺塞栓症10例 (2.2%)、血小板減少症9例 (1.9%)、腫瘍出血6例 (1.3%)、脳血管発作5例 (1.1%)、高血圧4例 (0.9%)、術後創感染及び脳虚血各3例 (0.6%)、創傷感染、汎血球減少症、水頭症、深部静脈血栓症、疲労、全身健康状態低下、発熱及び心筋梗塞各2例 (0.4%) であり、プラセボ/RT/TMZ 群では血小板減少症8例 (1.8%)、肺塞栓症7例 (1.6%)、深部静脈血栓症3例 (0.7%)、脳膿瘍及び好中球減少症各2例 (0.4%) であった。このうち、本薬/RT/TMZ 群のタンパク尿13例、肺塞栓症10例、血小板減少症9例、腫瘍出血6例、脳血管発作5例、高血圧4例、脳虚血3例、術後創感染、汎血球減少症、深部静脈血栓症、疲労、全身健康状態低下及び心筋梗塞各2例、創傷感染1例、プラセボ/RT/TMZ 群の血小板減少症及び肺塞栓症各7例、深部静脈血栓症及び好中球減少症各2例は、いずれも治験薬又はRTとの因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第Ⅱ相試験 (AVF3708g試験)

有害事象は、本薬単独群の83/84例 (98.8%)、本薬/CPT-11群の79/79例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独群で59/84例 (70.2%)、本薬/CPT-11群で68/79例 (86.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬単独群 (84例)		本薬/CPT-11群 (79例)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全有害事象	83 (98.8)	39 (46.4)	79 (100)	52 (65.8)
神経系障害				
頭痛	31 (36.9)	3 (3.6)	26 (32.9)	3 (3.8)
痙攣	13 (15.5)	5 (6.0)	15 (19.0)	11 (13.9)
失語症	11 (13.1)	3 (3.6)	14 (17.7)	6 (7.6)
認知障害	11 (13.1)	2 (2.4)	11 (13.9)	3 (3.8)
健忘	11 (13.1)	0	7 (8.9)	1 (1.3)
浮動性めまい	6 (7.1)	0	11 (13.9)	0
不全片麻痺	9 (10.7)	4 (4.8)	6 (7.6)	2 (2.5)
運動失調	9 (10.7)	1 (1.2)	5 (6.3)	0
胃腸障害				
下痢	18 (21.4)	1 (1.2)	59 (74.7)	4 (5.1)
悪心	13 (15.5)	0	53 (67.1)	3 (3.8)
便秘	12 (14.3)	0	32 (40.5)	0
嘔吐	5 (6.0)	0	29 (36.7)	2 (2.5)
腹痛	3 (3.6)	1 (1.2)	23 (29.1)	0
消化不良	1 (1.2)	0	9 (11.4)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	38 (45.2)	3 (3.6)	60 (75.9)	7 (8.9)
末梢性浮腫	11 (13.1)	0	14 (17.7)	0
歩行障害	7 (8.3)	2 (2.4)	11 (13.9)	3 (3.8)
無力症	9 (10.7)	1 (1.2)	7 (8.9)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	16 (19.0)	0	18 (22.8)	0
咳嗽	12 (14.3)	0	12 (15.2)	0
呼吸困難	10 (11.9)	3 (3.6)	10 (12.7)	0
発声障害	9 (10.7)	0	10 (12.7)	0
咽喉頭疼痛	6 (7.1)	0	9 (11.4)	0
喀血	2 (2.4)	0	9 (11.4)	0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	10 (11.9)	0	11 (13.9)	0
尿路感染	10 (11.9)	3 (3.6)	7 (8.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	12 (14.3)	0	11 (13.9)	1 (1.3)
関節痛	12 (14.3)	1 (1.2)	9 (11.4)	0
筋力低下	8 (9.5)	4 (4.8)	9 (11.4)	2 (2.5)
精神障害				
錯乱状態	12 (14.3)	2 (2.4)	17 (21.5)	4 (5.1)
不眠症	12 (14.3)	0	10 (12.7)	0
うつ病	6 (7.1)	1 (1.2)	13 (16.5)	2 (2.5)
不安	5 (6.0)	0	11 (13.9)	0
臨床検査				
ALT 増加	9 (10.7)	2 (2.4)	8 (10.1)	1 (1.3)
白血球数減少	3 (3.6)	1 (1.2)	9 (11.4)	2 (2.5)
血管障害				
高血圧	25 (29.8)	7 (8.3)	17 (21.5)	1 (1.3)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	11 (13.1)	0	12 (15.2)	0
代謝及び栄養障害				
高血糖	14 (16.7)	3 (3.6)	11 (13.9)	0
食欲不振	11 (13.1)	0	8 (10.1)	0

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬単独群 (84例)		本薬/CPT-11群 (79例)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
低カリウム血症	7 (8.3)	3 (3.6)	10 (12.7)	6 (7.6)
食欲減退	5 (6.0)	1 (1.2)	8 (10.1)	0
血液及びリンパ系障害				
リンパ球減少症	6 (7.1)	2 (2.4)	13 (16.5)	6 (7.6)
好中球減少症	2 (2.4)	1 (1.2)	12 (15.2)	7 (8.9)

(MedDRA ver. 11.0)

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬単独群で22/84例 (26.2%)、本薬/CPT-11群で34/79例 (43.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬単独群では痙攣5例 (6.0%)、高血糖2例 (2.4%)、心筋梗塞、無力症、治癒不良、カテーテル留置部位疼痛、蜂巣炎、感染、カテーテル関連感染、好中球減少性感染、気管支炎、肛門カンジダ症、皮膚感染、尿路感染、創し開、筋力低下、筋骨格痛、腺癌、脳出血、傾眠、水頭症、脳圧低下、不全片麻痺、頭痛、錯乱状態、肺塞栓症、呼吸困難、深部静脈血栓症、出血及び高血圧各1例 (1.2%) であり、本薬/CPT-11群では痙攣9例 (11.4%)、蜂巣炎及び肺炎各3例 (3.8%)、下痢、脳出血及び深部静脈血栓症各2例 (2.5%)、好中球減少症、血小板減少症、盲腸炎、消化管穿孔、腸管穿孔、疲労、倦怠感、発熱、全身健康状態低下、感染、サイトメガロウイルス性大腸炎、敗血症、創合併症、脱水、筋力低下、部分発作、てんかん重積状態、傾眠、水頭症、脳圧低下、片麻痺、可逆性後白質脳症症候群、錯乱状態、異常行動、人格変化、譫妄、肺塞栓症、慢性気管支炎、塞栓症及び出血性静脈瘤各1例 (1.3%) であった。このうち、本薬単独群の心筋梗塞、治癒不良、感染、好中球減少性感染、創し開、脳出血、脳圧低下、深部静脈血栓症、出血及び高血圧各1例、本薬/CPT-11群の蜂巣炎及び脳出血各2例、痙攣、深部静脈血栓症、消化管穿孔、腸管穿孔、発熱、感染、創合併症、筋力低下、可逆性後白質脳症症候群、錯乱状態、肺塞栓症、塞栓症及び出血性静脈瘤各1例は、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独群で4/84例 (4.8%)、本薬/CPT-11群では14/79例 (17.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独群では好中球減少性感染、出血、心筋梗塞及び腺癌各1例 (1.2%) であり、本薬/CPT-11群では脳出血3例 (3.8%)、疲労2例 (2.5%)、可逆性後白質脳症症候群、脳血管発作、痙攣、てんかん重積状態、全身健康状態低下、消化管穿孔、肺塞栓症、創合併症及び皮膚障害各1例 (1.3%) であった。このうち、本薬単独群の好中球減少性感染、出血及び心筋梗塞各1例、本薬/CPT-11群の脳出血3例、疲労2例、可逆性後白質脳症症候群、脳血管発作、痙攣、消化管穿孔、肺塞栓症、創合併症及び皮膚障害各1例は、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (4) 海外第II相試験 (NCI-06-C-0064E試験)

米国 NCI から申請者に安全性情報として提供されたのは、Grade 3以上の有害事象及び死亡についての情報のみであることから、10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象についての集計は実施できなかった。

Grade 3以上の有害事象は、36/55例 (65.5%) に認められた。入手した NCI-CTCAE ver.3.0 用語の事象名を申請者が MedDRA ver. 12.1 で読み替えた Grade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少14例 (25.5%)、低リン酸血症6例 (10.9%)、塞栓症5例 (9.1%)、痙攣及び筋力低下4例 (7.3%)、腹痛、低ナトリウム血症及び高血圧2例 (3.6%)、小腸穿孔、嘔吐、死亡、疼痛、運動失調、脳虚血、神経系障害、意識レベルの低下、失語症、頭痛、皮膚潰瘍、感染、創傷感染、皮膚感染、日和見感染、筋骨格障害、背部痛、筋肉痛、頸部痛、呼吸困難、低アルブミン血症、高血糖、高マグネシウム血症、錯乱状態、白血球数減少、好中球



数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血管確保合併症、大静脈損傷、胆嚢壊死、胆嚢閉塞及び悪性新生物進行各1例であった。各事象の本薬との因果関係評価に関する情報は得られていない。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、説明を行った治験責任医師等が同意文書に日付の記載をしていなかった事例、実施医療機関の長が治験実施期間中に治験依頼者より通知された治験実施計画書及び治験薬概要書の改訂について、当該実施医療機関における治験継続の適否に係る治験審査委員会の意見を聴いていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の悪性神経膠腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬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、悪性神経膠腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 5 月 17 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL
〔一般名〕	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 9 月 19 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

なお、ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、「膠芽腫」を予定される効能・効果として、2012 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定され（指定番号（24 薬）第 283 号）、その後、「悪性神経膠腫」を予定される効能・効果として、2013 年 5 月 13 日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（25 薬）第 304 号）。

#### (1) 有効性について

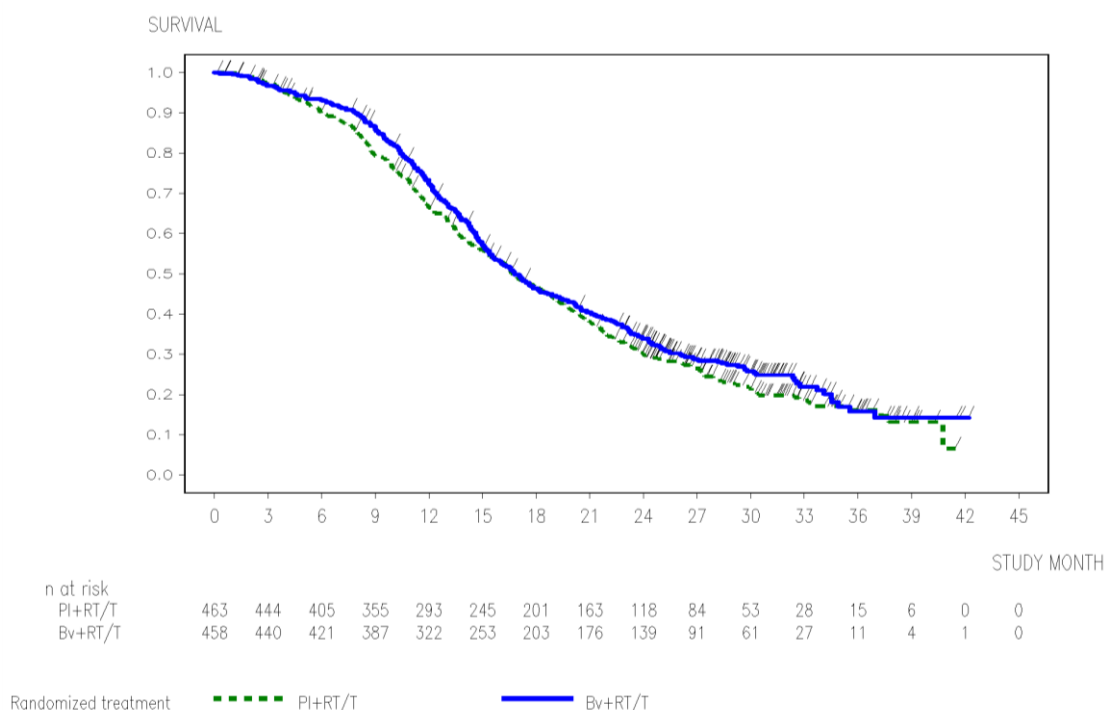
機構は、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」の項における検討の結果、初発の膠芽腫（以下、「GBM」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「BO21990 試験」）の対照群として設定されたプラセボ、放射線療法（以下、「RT」）及びテモゾロミド（以下、「TMZ」）の併用療法（以下、「プラセボ/RT/TMZ」）群と比較して、本薬、RT 及び TMZ の併用療法（以下、「本薬/RT/TMZ」）群で以下の成績が得られたことから、初発 GBM 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ・ 改変 Macdonald 基準に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）の延長が検証され、臨床上意義がある PFS の延長効果が認められた。
- ・ 全生存期間（以下、「OS」）の中間解析の結果、統計学的に有意な延長は認められなかったものの、OS のハザード比の点推定値及び Kaplan-Meier 曲線からは、少なくともプラセボ/RT/TMZ 群を下回る傾向は確認されなかった。

また、機構は、BO21990 試験における OS の最終解析結果が以下のとおりであることを確認した。

OS の解析結果 (ITT 集団、2013 年 2 月 28 日データカットオフ)		
	本薬/RT/TMZ 群	プラセボ/RT/TMZ 群
例数	458	463
死亡数 (%)	333 (72.7)	346 (74.7)
中央値*1 [95%CI] (カ月)	16.8 [15.5, 18.5]	16.7 [15.4, 18.4]
ハザード比*2 [95%CI]	0.88 [0.76, 1.02]	
p 値 (両側) *3	0.0987	

\*1 : Kaplan-Meier 法による推定、\*2 : 層別因子 (RPA class 及び地域) により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*3 : 層別 log-rank 検定 (RPA class 及び地域により層別)、有意水準両側 0.0352 CI : 信頼区間



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 2 月 28 日データカットオフ)

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」の項における検討の結果、GBM に対する本薬の使用に際しては、本薬の既承認癌腫における承認審査時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（消化管穿孔、創傷治癒遅延、高血圧、タンパク尿、動脈・静脈血栓塞栓症、出血（脳出血を含む）、心毒性（うっ血性心不全）、infusion reaction、可逆性後白質脳症症候群及び間質性肺炎患）の発現に注意すべきであると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 現行の添付文書の警告において、脳転移を有する患者へ本薬を投与した場合に脳出血が発現する可能性が注意喚起されていることから、原発性脳腫瘍患者に対する本薬の投与により脳出血の発現リスクが高まる可能性についても、同様に医療現場に十分周知することが望ましい。
- 感染症の発現率は、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で高いことから、注意喚起を行う必要がある。また、本薬投与により感染症を発現する原因等が不明な場合には、製造販売後に情報収集する必要がある。

## 1) 脳出血について

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

①BO21990 試験において、RT と TMZ との併用療法（以下、「RT/TMZ」）への本薬の上乗せ投与により、脳出血の発現率が高い傾向が認められたこと、及び②製造販売後の医療現場では、治験に組み入れられた患者よりも多様な状態の患者に対して本薬が投与されることを踏まえると、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」に示すとおり、本薬を投与する際には、脳出血のリスクが高まる可能性を医療関係者が十分に理解した上で、脳出血の

徴候に注意する等、患者の経過及び状態を十分に観察することを前提に、投与が行われる必要があると考える。

したがって、現行の添付文書の警告において注意喚起されている、脳転移を有する患者での脳出血の発現リスクに関する内容に、悪性神経膠腫患者に対する注意喚起も含める必要があると考える。

また、審査報告(1)の作成時点において照会中であった、BO21990試験における脳出血の発現時期について、申請者より、以下のとおり回答された。

BO21990試験において、本薬又はプラセボの投与開始から脳出血の発現までの期間について検討したところ、脳出血が認められた患者(本薬/RT/TMZ群、プラセボ/RT/TMZ群、以下同順)は、本薬又はプラセボの初回投与後14日以内では3例(0.6%)及び1例(0.2%)、15~30日ではいずれも0例、31~90日では3例(0.6%)及び4例(0.9%)、91日~1年では4例(0.9%)及び4例(0.9%)、1~2年では10例(2.2%)及び2例(0.4%)であり、特定の期間において明らかな発現率の増加は認められなかった。なお、本薬又はプラセボの投与開始から1~2年において、プラセボ/RT/TMZ群と比較して本薬/RT/TMZ群で脳出血の発現率が高かった理由として、本薬/RT/TMZ群で安全性情報の収集期間が1年を超える患者が多く認められたことが考えられる。

機構は、BO21990試験では脳出血が発現した患者数が限られているが、現時点において、脳出血の発現時期について特徴的な傾向は認められていないと考える。なお、投与開始後1年間を超えて脳出血が発現した患者も認められていることから、患者の観察が適切に行われるよう、BO21990試験における脳出血の発現時期については、脳出血の発現状況、転帰等の情報とともに、資料を用いて情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の検討内容について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 2) 感染症について

BO21990試験において、器官別大分類「感染症及び寄生虫症」は、全Gradeでは本薬/RT/TMZ群241/464例(51.9%)、プラセボ/RT/TMZ群170/447例(38.0%)に認められ、Grade3以上では、本薬/RT/TMZ群56/464例(12.1%)、プラセボ/RT/TMZ群34/447例(7.6%)に認められた。なお、死亡は、本薬/RT/TMZ群8/464例(1.7%)、プラセボ/RT/TMZ群7/447例(1.6%)に認められたが、発現率は両群間で差は認められなかった。

また、感染症及び寄生虫症の発現により本薬又はプラセボの投与中止に至った患者は、本薬/RT/TMZ群21/464例(4.5%)、プラセボ/RT/TMZ群8/447例(1.8%)に認められた。

機構は、本薬/RT/TMZ群において感染症の発現率が高かった原因等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

プラセボ/RT/TMZ群と比較して本薬/RT/TMZ群で発現率が高い傾向にあった有害事象(本薬/RT/TMZ群、プラセボ/RT/TMZ群、以下同順)は、全Gradeでは、鼻咽頭炎(12.9%、5.8%)、尿路感染(9.5%、6.0%)及び上気道感染(6.5%、2.7%)であり、Grade3以上では、敗血症(1.3%、0.2%)及び肺炎(2.4%、1.6%)であった。

以上より、Grade3以上の有害事象において、本薬の上乗せ投与により肺炎及び敗血症の発現率が高くなる傾向が認められたものの、当該事象の発現率はそれぞれ2.4%及び1.3%と低いことから、本薬/RT/TMZ群において感染症の発現率が高かった主な理由は、Grade1又は2の鼻咽頭炎、尿路感染及び上気道感染が多く発現したことが考えられる。ただし、本薬/RT/TMZ群において当該事象の発現リスクが高かった原因等について、好中球減少症との関連も含めて明確な結論は得られなかった。

機構は、以下のように考える。

①BO21990 試験において認められた感染症は、多くが Grade 1 又は 2 であるが、Grade 3 以上の事象についても本薬/RT/TMZ 群で発現率が高い傾向が認められること、②本薬又はプラセボの投与中止に至った患者についても本薬/RT/TMZ 群で高い発現率で認められていること、及び③好中球減少症との関連が不明な感染症の発現も認められていることから、添付文書において、現在の注意喚起内容である好中球減少症を伴う感染症に限定せず、感染症の発現状況を適切に情報提供する必要があると考える。

また、RT/TMZ への本薬の上乗せ投与により感染症の発現率が高かった原因等は明らかではないため、製造販売後には、感染症の発現状況等について情報収集する必要があると判断した。

機構は、以上の検討内容について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本薬の投与が推奨されるのは、本薬の有効性が検証された初発 GBM 患者であると考え。しかしながら、審査報告 (1) の「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、悪性神経膠腫の約 95%以上を占めている GBM 及び退形成性星細胞腫（以下、「AA」）の分化度の境界は病理学的に必ずしも明瞭ではないこと、GBM 以外の悪性神経膠腫に対する薬物治療の選択肢は極めて限られていること等を踏まえると、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項及び臨床成績の項において、臨床試験で対象とされた患者の病理組織型に関する注意喚起を行うことを前提として、本薬の効能・効果を、併用する TMZ と同一の「悪性神経膠腫」と設定することが適切と判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、本薬の効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定することが適切との機構の判断は、専門委員により支持された。

- 悪性神経膠腫領域における臨床診断及び病理診断上の課題、治療体系、治療選択肢等を踏まえると、効能・効果を膠芽腫に限定せず悪性神経膠腫と設定することは妥当である。ただし、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する予定の内容については、資材等も用いて情報提供を行い、適正使用を周知徹底する必要がある。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定し、関係学会等との協力や資材提供等を利用して、適正使用を周知徹底するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

悪性神経膠腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 悪性神経膠腫の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「(5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で、又は 1 回 15mg/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。」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の「臨床成績」の項及び資材により、臨床試験の対象とされた患者の治療歴及び臨床試験の具体的な用法・用量（RT 及び TMZ を含む）について情報提供した上で、

用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。なお、本薬は遺伝子組換え製剤であるため、本薬の既承認癌腫における用法・用量においてもその旨を追記し、記載整備することが適切であると判断した。

- 初発悪性神経膠腫の場合、本薬は RT 及び TMZ との併用により開始すること。
- 本薬の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬の臨床的位置付け、国内既承認の他癌腫での用法・用量の記載との整合性等を踏まえた機構の判断は妥当である。ただし、初発 GBM 患者と再発 GBM 患者との間で、本薬の用量及び投与間隔、並びに併用投与する薬剤の有無が異なることを考慮すると、添付文書において臨床試験で設定された用法・用量を情報提供・注意喚起する必要がある。
- 再発 GBM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (AVF3708g 試験) において、本薬とイリノテカン塩酸塩水和物 (以下、「CPT-11」) との併用投与群が設定されているものの、日本人の再発 GBM 患者に対する投与経験がないことから、当該患者に対する本薬と CPT-11 との併用投与は推奨されない旨を適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

再発 GBM 患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、再発患者に対する用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、添付文書の「臨床成績」の項に、再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (JO22506 試験) の具体的な用法・用量を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- 再発悪性神経膠腫以外における本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

以上より、機構は、下記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するとともに、初発及び再発に対する本薬の用法・用量について適切に情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として、1回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1回 15mg/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・用量に関連する使用上の注意>

- 初発悪性神経膠腫の場合、本薬は RT 及び TMZ との併用により開始すること。
- 再発悪性神経膠腫以外における本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、悪性神経膠腫患者を対象に、脳出血の発現状況を検討することを主な目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 初発 GBM 以外の悪性神経膠腫については、本薬の有効性に関する情報が限定的であることから、当該情報を更に収集するため、悪性神経膠腫患者における本薬の 1 年生存率の情報を探索的に収集することが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、①脳出血に加えて、感染症の発現状況に関する情報（「(2) 安全性について」の項参照）、及び②悪性神経膠腫患者における本薬の 1 年生存率の情報が収集可能となる製造販売後調査を計画するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 製造販売後調査の重点調査項目は、BO21990 試験における脳出血及び感染症の発現状況（「(2) 安全性について」の項参照）を踏まえ、脳出血及び感染症と設定した。
- 解析対象症例数は、BO21990 試験の本薬/RT/TMZ 群における脳出血（腫瘍関連出血を含む）の発現率が 4.3%（20/464 例）であることを踏まえ、本薬の使用実態下での悪性神経膠腫患者における脳出血の発現率の把握が可能な症例数として、240 例と設定（目標症例数は、脱落を考慮して 264 例に設定）した。なお、240 例を集積した場合、発現率が 1.25%の事象を 95%の確率で、少なくとも 1 件検出することが可能であり、BO21990 試験の本薬/RT/TMZ 群で認められた脳出血（240 例以上を集積した場合、脳出血の発現率が 4.3%以下であれば、95%信頼区間の上限値は 7.7%以下となる）だけでなく、感染症のうち、プラセボ/RT/TMZ 群と比較して本薬/RT/TMZ 群で、全 Grade の有害事象で発現率が高かった鼻咽頭炎（12.9%）、尿路感染（9.5%）及び上気道感染（6.5%）、並びに Grade 3 以上の有害事象で発現率が高い傾向が認められた肺炎（2.4%）及び敗血症（1.3%）についても、発現状況の把握が可能となる。
- 症例ごとの観察期間は、BO21990 試験の本薬/RT/TMZ 群における脳出血（腫瘍関連出血を含む）の発現時期が本薬投与開始から 4～555 日であったことから、18 カ月間と設定した。
- 本薬の有効性に関する情報を収集する目的で、悪性神経膠腫患者における 1 年生存率を探索的に解析する予定である。
- 登録期間は、約 1 年間に要する見込みである。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (6) 医薬品リスク管理計画（RMP）について

機構は、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」及び「(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討結果、既承認効能・効果における現行添付文書の注意喚起の内容、製造販売後の安全性情報の内容等を踏まえ、現時点での医薬品リスク管理計画を検討し、本薬の安全性検討事項及び本承認申請に関連する追加の活動について以下のように判断した。

- 安全性検討事項は、『重要な特定されたリスク』として、「出血」、「うっ血性心不全」、「動脈血栓塞栓症」、「静脈血栓塞栓症」、「高血圧」、「タンパク尿、ネフローゼ症候群」、「創傷治癒遅延」、「消化管穿孔」、「瘻孔」、「可逆性後白質脳症症候群」、「骨髄抑制」、「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction」及び「間質性肺炎」、並びに『重要な潜在的リスク』として、「感染症」、「肺高血圧症」、「顎骨壊死」、「血栓性微小血管症」、「胆嚢穿孔」、「心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）」、「胚・胎児発生に対する影響」及び「骨端軟骨異形成」が挙げられる。
- 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査及び製造販売後調査を実施することが妥当である。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査及び医療従事者向け資材による情報提供を実施することが妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記内容を踏まえ、医薬品リスク管理計画について検討するよう申請者に指示し、申請者は、上記内容で策定する旨を回答した。

### Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
19	上 6	血小板数減少 (0.8%、 <u>11.0%</u> )、好中球数減少 (0.9%、 <u>25.9%</u> )	血小板数減少 (0.8%、 <u>40.3%</u> )、好中球数減少 (0.9%、 <u>81.3%</u> )

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

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  
悪性神経膠腫

[用法・用量] (下線部追加)

[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 (遺伝子組換え) 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 (遺伝子組換え) 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 (遺伝子組換え) 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 (遺伝子組換え) 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。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/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。

[警告] (下線部追加)

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はそ



- の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。
  3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
    - (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。
    - (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
    - (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。
  4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。
  5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。
  6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
  7. 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。
  8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある。〕

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び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場合
  - 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
  - 2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (2) 手術不能又は再発乳癌の場合
  - 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
  - 2) 延命効果は示されていない。
  - 3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 悪性神経膠腫の場合

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。  
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場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミド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た上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。
- (6) 注射液の調製法及び点滴時間
  - 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する。
  - 2) 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。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。