

審査報告書

平成 25 年 9 月 27 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 10 月 5 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
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 9 月 27 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 10 月 5 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の卵巣癌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。

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
卵巣癌
(下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 25 年 6 月 14 日付けで追加)

[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、卵巣癌]
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 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、二重線部は本承認申請後の平成 25 年 6 月 14 日付けで追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 23 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 10 月 5 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>卵巣癌 (卵管癌、原発性腹膜癌を含む)</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、 <u>卵巣癌 (卵管癌、原発性腹膜癌を含む)</u>] 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。
------------	--

(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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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」、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」を効能・効果として承認され、今回の承認申請後の2013年6月に「悪性神経膠腫」の効能・効果が追加承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、卵巣癌に対する本薬の臨床開発は、米国Genentech社の協力を得て、婦人科腫瘍臨床研究グループ（Gynecologic Oncology Group、以下、「GOG」）により、2002年4月から再発卵巣癌患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験（GOG-0170D試験）が開始され、2005年10月からは、化学療法未治療の卵巣癌患者を対象としたカルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与（以下、「CPレジメン」）に対する本薬の上乗せによる国際共同第Ⅲ相試験（以下、「GOG-0218試験」）が実施された。その後、Genentech社により、2007年4月から白金系抗悪性腫瘍剤に対して感受性の初回再発卵巣癌患者を対象としたカルボプラチンとゲムシタビン塩酸塩との併用投与（CGレジメン）に対する本薬の上乗せによる第Ⅲ相試験（以下、「AVF4095g試験」）が実施された。また、EUでは、様々な国・地域の婦人科腫瘍臨床研究グループから組織され、国際的な取り組みを行っているGynecologic Cancer InterGroup（GCIg）とスイスF. Hoffmann-La Roche社（以下、「Roche社」）との共同により、2006年12月から化学療法未治療の卵巣癌患者を対象としたCPレジメンに対する本薬の上乗せによる第Ⅲ相試験（以下、「BO17707試験」）が実施された。

EUでは、Roche社により、GOG-0218試験及びBO17707試験の成績を基に、2010年12月に本薬の承認申請が行われ、2011年12月に「Bevacizumab, in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of adult patients with advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages IIIB, IIIC and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.」を効能・効果として承認された。さらに、EUでは、AVF4095g試験の成績を基に、2011年8月に本薬の承認申請が行われ、2012年10月に「Bevacizumab, in combination with carboplatin and gemcitabine, is indicated for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.」を効能・効果として承認された。

なお、2013年8月時点において、本薬は、卵巣癌に関する効能・効果にて110の国又は地域で承認されている。

本邦では、GOG-0218試験が開始されてから2年以上経過した2007年11月から、GOG Japanが医師主導治験として当該試験に参加した。

今般、GOG-0218試験及びBO17707試験を主な試験成績として、「卵巣癌（卵管癌、原発性腹膜癌を含む）」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は、2010年10月に開催された第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、同年12月に厚生労働省から申請者に対して本薬の卵巣癌に対する開発要請がなされている（http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html）。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

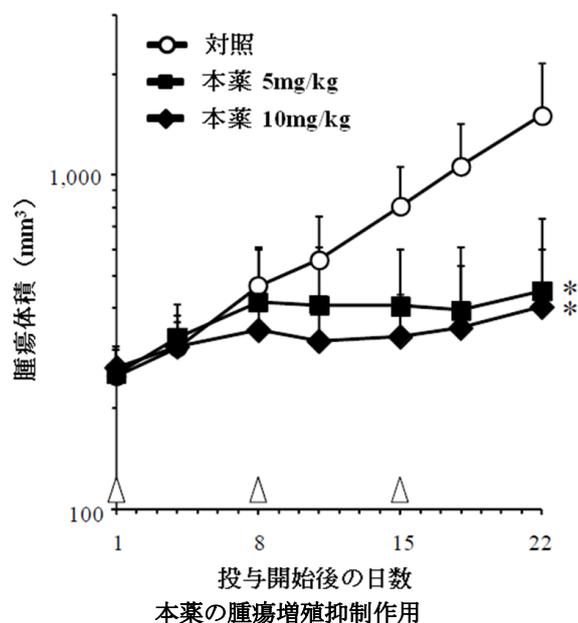
<提出された資料の概略>

ヒト卵巣癌由来SKOV-3細胞株に対するベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の増殖抑制作用に関する試験の報告書（報告書 ■BB00426）は参考資料であるものの、申請者は得られた測定結果に基づき正確に当該報告書を作成した旨を説明している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒト卵巣癌由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 ■BB00426 [参考資料]）

SKOV-3 細胞株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、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が 200~314mm³ に到達した移植後 28 日目（Day 1）から、本薬 5 及び 10mg/kg を 7 日間間隔で計 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 10mg/kg 投与により、Day 22 において、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。



縦軸は常用対数（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) ヒト卵巣奇形腫由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 PHM-0088）

ヒト卵巣奇形腫由来PA-1細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬投与により、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。

(2) 薬力学的薬物相互作用試験（報告書PHM-0124）

PA-1細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、カルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与（以下、「CPレジメン」）に対する本薬の上乗せ（以下、「CPB群」）による腫瘍増殖抑制作用が検討され、①ヒトIgG投与群、②本薬単独投与群及び③ヒトIgGとCPレジメンとの併用投与群と比較した結果、①~③のすべての群に対してCPB群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料、及び卵巣癌組織では血管内皮増殖因子（VEGF）が高発現していることを示唆する報告（Gynecol Oncol 2000; 78: 336-41、Br J Cancer 2000; 83: 196-203、Br J Cancer 1997; 76: 1221-7）等から、卵巣癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 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、国際共同第Ⅲ相試験1試験、及び海外で実施された第Ⅲ相試験1試験の計2試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅱ相試験1試験、及び第Ⅲ相試験1試験の計2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 ^{*1}	主な評価項目
評価	国際共同	GOG-0218	III	化学療法未治療のFIGO StageIII/IVの卵巣癌	1,873 ①625 ②625 ③623	3週間を1サイクルとして、CBDCA (AUC 6mg・min/mL相当量) 及びPTX (175mg/m ²) 6サイクルとの併用で、①第2～22サイクルにプラセボを投与、②第2～6サイクルに本薬 15mg/kg を投与し、第7～22サイクルにプラセボを投与、又は③第2～22サイクルに本薬 15mg/kg を投与	有効性 安全性
	海外	BO17707 [ICON7]	III	化学療法未治療のFIGO Stage I / II A (Grade 3 又は明細胞癌) 又は Stage II B～IVの卵巣癌	1,528 ①764 ②764	3週間を1サイクルとして、①CBDCA (AUC 6mg・min/mL相当量) 及びPTX (175mg/m ²) 6サイクル、②CBDCA (AUC 6mg・min/mL相当量) 及びPTX (175mg/m ²) 6サイクルとの併用で、第1～18サイクルに本薬 7.5mg/kg を投与 [*]	有効性 安全性
参考	海外	AVF2949g	II	白金系抗悪性腫瘍剤に対して抵抗性のFIGO StageIII/IVの再発卵巣癌	44	本薬 15mg/kg を3週間間隔投与	安全性
		AVF4095g [OCEANS]	III	白金系抗悪性腫瘍剤に対して感受性の再発卵巣癌	484 ①242 ②242	3週間を1サイクルとして、CBDCA (AUC 4mg・min/mL相当量) 及びGEM (1,000mg/m ²) 6サイクルとの併用で、①疾患進行までプラセボを投与、②疾患進行まで本薬 15mg/kg を投与	安全性

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics、CBDCA : カルボプラチン、PTX : パクリタキセル、GEM : ゲムシタビン塩酸塩、* : 手術後4週以内に CBDCA 及びPTX を投与開始する場合は第2～18サイクルに本薬 7.5mg/kg を投与

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、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国際共同試験

国際共同第III相試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 : GOG-0218 試験<2005年10月～2010年2月>)

化学療法未治療の International Federation of Gynecology and Obstetrics (以下、「FIGO」) StageIII/IVの上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌及び卵管癌 (以下、纏めて「卵巣癌」) 患者* (目標症例数 : 1,800例) を対象に、カルボプラチン (以下、「CBDCA」) とパクリタキセル (以下、「PTX」) との併用投与 (以下、「CP レジメン」) に本薬又はプラセボを上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、日本を含む4カ国336施設で実施された。

* : 試験開始時に、suboptimally debulked (残存病変径が1cmを超える) のStageIII/IVの上皮性卵巣癌及び原発性腹膜癌が対象とされていたが、試験開始後 []、optimally debulked (残存病変径が1cm以下) のStageIIIのうち、肉眼的残存病変が確認できる患者を対象に加えるとともに、卵管癌も登録可能とした。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、CP レジメンは、CBDCA を AUC 6mg・min/mL相当量、PTX を 175mg/m² を最大6サイクルまで投与することとされ (PTX が投与できない場合は、ドセタキセル水和物 (75mg/m²) の投与が許容された。) 、また、本薬 15mg/kg 又はプラセボは、それぞれの群で以下のとおり投与することとされた (すべての群の投与期間は最大で22サイクル) 。

- CPP 群 : 第2サイクルからプラセボを5サイクル投与後、プラセボを疾患進行まで最大16サイクル投与。
- CPB15 群 : 第2サイクルから本薬を5サイクル投与後、プラセボを疾患進行まで最大16サイクル投与。
- CPB15+群 : 第2サイクルから本薬を5サイクル投与後、本薬を疾患進行まで最大16サイクル投与。

本試験に登録された 1,873 例（CPP 群 625 例、CPB15 群 625 例、CPB15+群 623 例）全例が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、第 2 サイクル以降に治験薬が投与された 1,816 例（CPP 群 601 例、CPB15 群 607 例、CPB15+群 608 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目として主治医評価に基づく無増悪生存期間*（以下、「PFS」）が設定され、CPB15+群と CPP 群との比較及び CPB15 群と CPP 群との比較が主要解析とされた。解析においては、多重性を考慮し、検定統計量間の相関を 0.50 と仮定した Dunnett 法の考え方にに基づき、各比較における片側有意水準は 0.0135 と設定された。なお、本試験では、有効性の最終解析において CPP 群で必要なイベント数（375 件）の約 75% のイベントが観察された時点において有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画され、有効性の早期中止基準の設定には、Lan-DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

*：試験開始時において、主要評価項目として全生存期間（以下、「OS」）が設定されていたが、下記の理由により変更された。

- 再発卵巣癌患者を対象とした本薬単独投与の海外第 II 相試験（GOG-0170D 試験）の最終解析結果を基に米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）が改訂され、米国の臨床現場で本薬が再発卵巣癌患者に使用できる状況になったことを受け、疾患進行時に開鍵し後治療での本薬の使用を認めるよう試験参加医師から要望があったこと。
- 卵巣癌の初回化学療法において、PFS は OS の代替エンドポイントとして妥当である旨のコンセンサスが学会等で得られていたこと（Ann Oncol 2005; 16 (suppl 8): viii7-viii12, Gynecol Oncol 2007; 107: 173-6）。

本試験の開鍵及びイベント数の確認は、

解析が行われ、データモニタリング委員会にて評価された。なお、必要イベント数の約 75%（287 件）のイベントが観察された時点で中間解析が実施され、データモニタリング委員会により試験の継続が勧告された。

有効性について、主要評価項目とされた主治医評価に基づく PFS（プロトコル定義*）の主解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

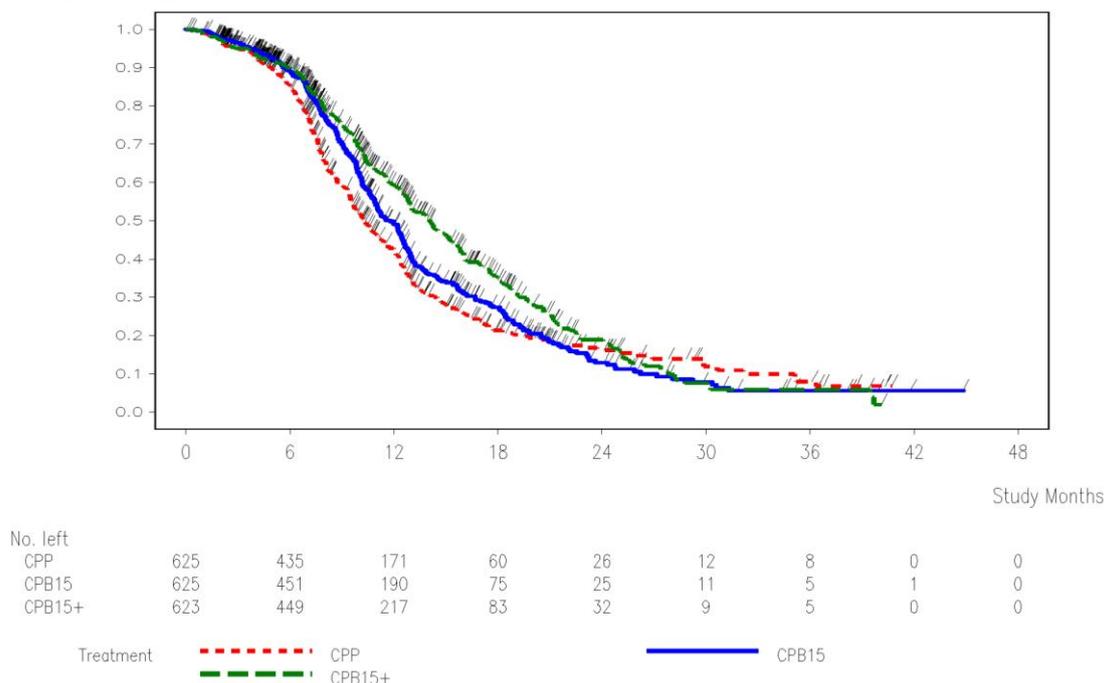
*：治験実施計画書においては、第 6 サイクルまでは RECIST 評価に基づく増悪又は原因を問わない死亡のみをイベントとし、第 7 サイクル以降の本薬又はプラセボの単独投与期間に限り、血清 CA-125 値の上昇もイベントとして扱うこととされた。なお、疾患進行前に他治療に移行しても打ち切りとして扱われなかった。

PFS の主解析結果（ITT 集団、主治医評価、プロトコル定義、2009 年 9 月 29 日データカットオフ）

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	625	625	623
死亡又は増悪数（%）	375 (60.0)	356 (57.0)	317 (50.9)
中央値 [95%信頼区間]（カ月）	10.4 [9.7, 11.2]	11.8 [10.9, 12.5]	14.1 [12.9, 15.2]
CPP 群に対するハザード比*1 [95%信頼区間]		0.84 [0.73, 0.98]	0.71 [0.61, 0.83]
p 値（片側）*2		0.0118	<0.0001

*1：層別因子（PS 及び臨床病期）により調整した Cox 回帰、*2：層別 log-rank 検定（PS 及び臨床病期により層別）、有意水準片側 0.0116

Proportion Progression Free



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、主治医評価、プロトコル定義、2009 年 9 月 29 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、CPB15+群 11/608 例 (1.8%)、CPB15 群 10/607 例 (1.6%)、CPP 群 4/601 例 (0.7%) に認められた。このうち、原疾患による死亡例 (CPB15+群 2 例、CPB15 群 4 例、CPP 群 1 例) を除く患者の死因は、CPB15+群では、好中球減少症/尿路感染症 3 例、塞栓症、突然死、頭蓋内出血、大腸穿孔、小腸穿孔及び死亡各 1 例、CPB15 群では、大腸穿孔 3 例、消化管壊死、突然死及び好中球減少症各 1 例、CPP 群では、感染性小腸結腸炎、リンパ球減少症/日和見感染及び多臓器不全各 1 例であった。このうち、CPB15+群の好中球減少症/尿路感染症 3 例、塞栓症、突然死、頭蓋内出血、大腸穿孔、小腸穿孔及び死亡各 1 例、CPB15 群の大腸穿孔 3 例、突然死及び好中球減少症各 1 例、CPP 群の感染性小腸結腸炎、リンパ球減少症/日和見感染及び多臓器不全各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : BO17707 試験<2006 年 12 月~2010 年 2 月>)

化学療法未治療の FIGO Stage I / II A (Grade 3 又は明細胞癌) 又は Stage II B~IV の卵巣癌患者 (目標症例数 : 1,444 例) を対象に、CP レジメンに本薬を上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 263 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、CP レジメンは、CBDCA を AUC 6mg・min/mL 相当量、PTX を 175mg/m² を最大 6 サイクルまで投与することとされ、また、本薬は、7.5mg/kg を第 1 又は 2 サイクル*から疾患進行まで最大 18 サイクル投与することとされた。

* : 手術から本薬の投与開始までの期間が 4 週間以下の患者に対しては第 2 サイクルから本薬を投与開始することとされた。

本試験に登録された 1,528 例 (対照群 (以下、「CP 群」) 764 例、本薬併用群 (以下、「CPB7.5+群」) 764 例) 全例が ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 1,509 例 (CP 群 763 例、CPB7.5+群 746 例) が安全性の解析対象とされた。

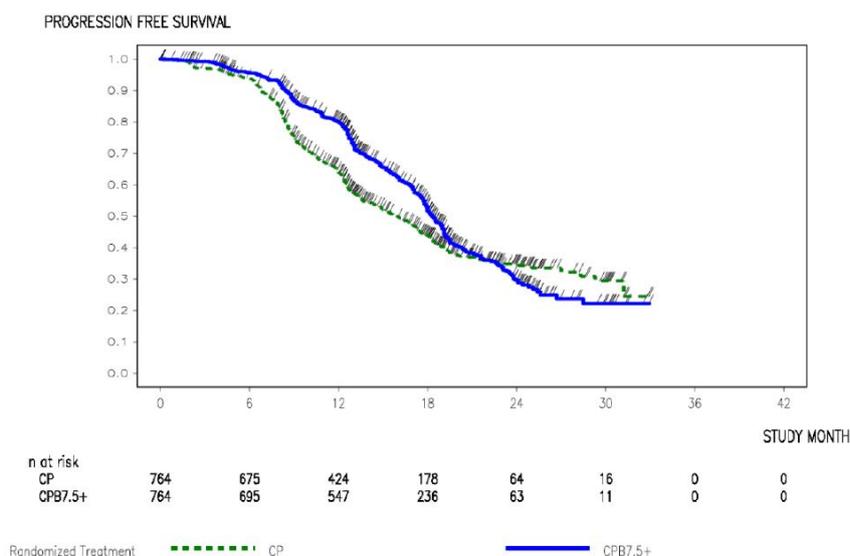
有効性について、本試験の主要評価項目として設定された主治医評価に基づく PFS の主

解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFS の主解析結果 (ITT 集団、主治医評価、2010 年 2 月 28 日データカットオフ)

	CP 群	CPB7.5+群
例数	764	764
死亡又は増悪数 (%)	392 (51.3)	367 (48.0)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	16.0 [14.3, 17.3]	18.3 [17.8, 19.1]
CP 群に対するハザード比*1 [95%信頼区間]	0.79 [0.68, 0.91]	
p 値 (両側) *2	0.0010	

*1 : 群のみを因子とした Cox 回帰、*2 : log-rank 検定



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、主治医評価、2010 年 2 月 28 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与後 6 週以内の死亡は、CPB7.5+群 8/746 例 (1.1%)、CP 群 5/763 例 (0.7%) に認められた。このうち、原疾患による死亡例 (CPB7.5+群 4 例、CP 群 2 例) を除く患者の死因は、CPB7.5+群では、消化管穿孔、胃腸出血、脳出血及び脳虚血各 1 例、CP 群では、心不全 2 例、脳虚血 1 例であった。このうち、CPB7.5+群の消化管穿孔、脳出血及び脳虚血各 1 例、CP 群の心不全及び脳虚血各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : AVF2949g 試験<2005 年 1 月~2006 年 5 月>)

ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム製剤又はノギテカン塩酸塩による治療後に再発した白金系抗悪性腫瘍剤に対して抵抗性 (以下、「白金抵抗性」) の FIGO StageⅢ/Ⅳの再発卵巣癌患者 (目標症例数 : stage 1 : 35 例、stage 2 : 85 例) を対象に、本薬単独投与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、海外 14 施設で実施された。

本試験に登録された 44 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、2/44 例 (4.5%) に認められた。死因は腸管穿孔及び脳虚血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 : AVF4095g 試験<2007 年 4 月~2010 年 9 月>)

白金系抗悪性腫瘍剤に対して感受性 (以下、「白金感受性」) の初回再発卵巣癌患者 (目標症例数 : 480 例) を対象に、CBDCA とゲムシタピン塩酸塩 (以下、「GEM」) との併用投与 (以下、「CG レジメン」) に本薬 15mg/kg (以下、「CGB15+群」) 又はプラセボ (以下、

「CGP 群」を上乗せした際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 96 施設で実施された。

本試験に登録された 484 例のうち、少なくとも 1 回は治験薬が投与された 480 例が安全性解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、CGB15+群 1/247 例 (0.4%)、CGP 群 1/233 例 (0.4%) に認められた。死因は CGB15+群では頭蓋内出血 1 例、CGP 群では急性心筋梗塞 1 例であり、CGB15+群の頭蓋内出血 1 例については、治験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

今般の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）においては、下記の 2 つの第Ⅲ相試験成績が評価資料として提出された。

- 化学療法未治療の FIGO StageⅢ/Ⅳの卵巢癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「GOG-0218 試験」）。
- 化学療法未治療の FIGO Stage I / II A (Grade 3 又は明細胞癌) 又は Stage II B～Ⅳの卵巢癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「BO17707 試験」）。

機構は、提出された上記 2 つの評価資料のうち、BO17707 試験では申請用量 (15mg/kg) より低用量 (7.5mg/kg) で本薬の有効性及び安全性が検討され、申請者による検討の結果、BO17707 試験で検討された「7.5mg/kg」の用量は申請用量とされなかったこと（「(2) 3) 有効性の評価結果及び本薬の用量について」の項参照）から、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 GOG-0218 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、BO17707 試験については、本薬と CP レジメンとの併用効果という観点から、結果を確認することとした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の卵巢癌患者に対して、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

機構は、GOG-0218 試験及び BO17707 試験における対照群として CP レジメンを設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GOG-0218 試験及び BO17707 試験計画当時、NCCN ガイドラインにおいて、化学療法未治療の卵巢癌患者に対して、CP レジメンが推奨されていた (J Natl Compr Canc Netw 2004; 2: 526-47)。また、第 3 回 Gynecologic Cancer InterGroup (以下、「GCIG」) 卵巢癌コンセンサス会議において、化学療法未治療の卵巢癌患者に対する標準的な治療は CP レジメンとされた (Ann Oncol 2005; 16(suppl 8): viii7-viii12)。

以上より、GOG-0218 試験及び BO17707 試験の対照群として CP レジメンを設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、GOG-0218 試験及び BO17707 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

PFS の延長は後治療への移行を遅らせることから、卵巢癌治療の直接的な臨床的ベネフィットの一つであると考えられるため、第 4 回 GCIG 卵巢癌コンセンサス会議において、卵巢癌治療の臨床的ベネフィットとして、毒性の軽減、無症状期間の維持、患者報告アウトカ

ムの向上及びOSの延長に加えて、PFSの延長が挙げられた（Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 750-5）。したがって、GOG-0218 試験及びBO17707 試験の主要評価項目としてPFSを設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

化学療法未治療の卵巣癌患者におけるPFSの延長については一定の臨床的意義があり、PFSの効果の大きさ及び結果の頑健性を確認することで、薬剤の有効性評価が可能な場合もあると考える。しかしながら、化学療法未治療の卵巣癌患者に対する真の治療目標はOSの延長であり、当該疾患領域において、PFSはOSの代替エンドポイントとして確立しているとは言えないことから、GOG-0218 試験及びBO17707 試験については、OSの結果も含めて総合的に評価する必要があると判断した。

3) 有効性の評価結果及び本薬の用量について

申請者は、①GOG-0218 試験及び②BO17707 試験の有効性の評価結果について、以下のよう

① GOG-0218 試験

治験実施計画書（プロトコル定義）では、第7サイクル以降の本薬又はプラセボの単独投与期間に限り、血清CA-125値の上昇のみでもPFSイベントとして扱うこととし、疾患進行前に他治療に移行しても打切りとして扱わなかった。また、主解析のカットオフ日は、プロトコル定義に基づくイベント数により決定された。

一方、血清CA-125値は、卵巣癌患者の80%に上昇が認められており、この数値が治療効果の判定や再発の早期指標として用いられているものの、(i) CA-125は完全に腫瘍特異的という訳ではなく、子宮内膜症等の良性腫瘍でも上昇すること（特に閉経前の女性で）、(ii) 血清CA-125値が抗腫瘍効果と相関せず、偽陽性や偽陰性を呈すること等の理由から、Genentech社の統計解析計画書（SAP定義）では、RECIST評価に基づく増悪のみをイベントとして扱うこととされた。また、血清CA-125値に基づく増悪の場合は、疾患進行に至っていないことが確認された最終腫瘍評価日で打切りとして扱うこととされた。さらに、疾患進行前に治験実施計画書で規定された治療以外の治療（以下、「NPT」）を開始した場合は、その治療開始前の最終腫瘍評価日で打切りとして扱うこととされた。

CPP群のPFSイベント及び打切り数の定義別内訳：2009年9月29日データカットオフ

	例数 (%)	
	CPP群 625例	
	プロトコル定義	SAP定義
イベント数		
疾患進行	375 (60.0)	277 (44.3)
死亡	360 (57.6)	264 (42.2)
	15 (2.4)	13 (2.1)
打切り数	250 (40.0)	348 (55.7)
血清CA-125値の上昇のみによる疾患進行のため打切り	—	73 (11.7)
疾患進行前の他治療実施のため打切り	—	25 (4.0)
イベントが確認されないため打切り	250 (40.0)	250 (40.0)

また、GOG-0218 試験の結果の頑健性を確認するために、感度分析として2009年9月29日をカットオフ日とした独立判定委員会（以下、「IRC」）評価*に基づくPFS解析（NPTの開始を打切りとしない）、SAP定義に基づくPFS解析が行われた。いずれの解析結果も、CPB15+群で有効性が認められ、頑健性が確認された（下表）。

*：血清CA-125値については、IRCには送付されなかった。

PFSの主解析結果 (ITT 集団、IRC 評価、2009年9月29日データカットオフ)

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	625	625	623
死亡又は増悪数 (%)	229 (33.6)	223 (35.7)	159 (25.5)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	12.9 [12.4, 14.0]	13.2 [12.5, 14.9]	18.8 [17.5, 21.4]
CPP 群に対するハザード比 ^{*1} [95%信頼区間]		0.91 [0.75, 1.09]	0.61 [0.50, 0.75]
p 値 (片側) ^{*2}		0.1475	<0.0001

*1: 層別因子 (PS 及び臨床病期) により調整した Cox 回帰、*2: 層別 log-rank 検定 (PS 及び臨床病期により層別)

PFSの主解析結果 (ITT 集団、主治医評価、SAP 定義、2009年9月29日データカットオフ)

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	625	625	623
死亡又は増悪数 (%)	277 (44.3)	258 (41.3)	207 (33.2)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	12.0 [10.4, 12.5]	12.8 [12.3, 13.8]	18.2 [16.1, 19.7]
CPP 群に対するハザード比 ^{*1} [95%信頼区間]		0.81 [0.68, 0.96]	0.62 [0.52, 0.75]
p 値 (片側) ^{*2}		0.0084	<0.0001

*1: 層別因子 (PS 及び臨床病期) により調整した Cox 回帰、*2: 層別 log-rank 検定 (PS 及び臨床病期により層別)

さらに、XXXXXXXXXXにより、PFSの追加解析が実施された。再発卵巣癌に対する本薬投与に保険が適応可能な施設では、各被験者の鍵コード判明後は、疾患進行前であっても、プラセボ投与を受けていたCPP群及びCPB15群の患者に対し本薬の投与が開始され、本薬の効果を適切に評価できなくなる可能性が考えられたため、追加解析は各施設に鍵コードが開示された2010年2月25日をカットオフ日として実施された (下表)。

PFSの追加解析結果 (ITT 集団、主治医評価、プロトコル定義、2010年2月25日データカットオフ)

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	625	625	623
死亡又は増悪数 (%)	440 (70.4)	435 (69.6)	377 (60.5)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	10.6 [9.8, 11.4]	11.6 [10.9, 12.5]	14.7 [13.6, 15.7]
CPP 群に対するハザード比 ^{*1} [95%信頼区間]		0.89 [0.78, 1.02]	0.70 [0.61, 0.81]
p 値 (片側) ^{*2}		0.0437	<0.0001

*1: 層別因子 (PS 及び臨床病期) により調整した Cox 回帰、*2: 層別 log-rank 検定 (PS 及び臨床病期により層別)

PFSの追加解析結果 (ITT 集団、主治医評価、SAP 定義、2010年2月25日データカットオフ)

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	625	625	623
死亡又は増悪数 (%)	328 (52.5)	313 (50.1)	246 (39.5)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	12.1 [10.7, 12.7]	12.9 [12.5, 14.3]	18.8 [17.5, 20.2]
CPP 群に対するハザード比 ^{*1} [95%信頼区間]		0.85 [0.73, 1.00]	0.61 [0.52, 0.72]
p 値 (片側) ^{*2}		0.0220	<0.0001

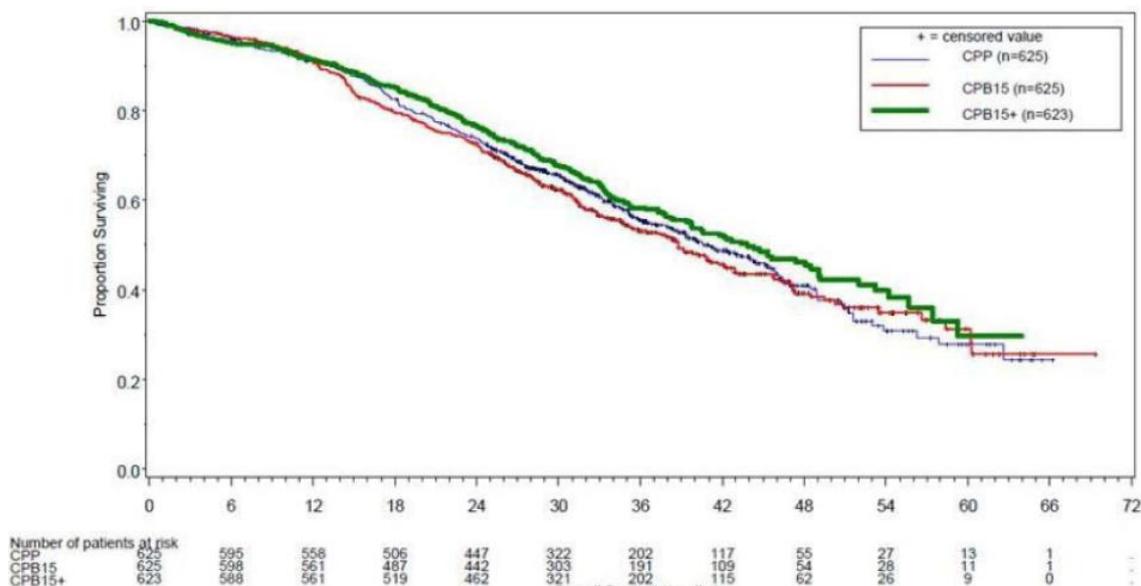
*1: 層別因子 (PS 及び臨床病期) により調整した Cox 回帰、*2: 層別 log-rank 検定 (PS 及び臨床病期により層別)

加えて、副次的評価項目とされたOSについては、中間解析 (2010年2月5日データカットオフ) が実施されたが、追跡期間が短く評価が困難と考えられた。そのため、最終解析 (2011年8月26日データカットオフ) が実施された (下表及び下図)。なお、後治療を受けた患者の割合は、CPP群 78.1%、CPB15群 78.6%、CPB15+群 73.2%であり、後治療で本薬投与を受けた患者の割合は、CPP群 27.7%、CPB15群 27.8%、CPB15+群 15.1%であった。後治療で本薬投与を受けた患者の割合は、CPP群ではCPB15群と同様であったが、CPB15+群より明らかに高値であった。

OS の最終解析結果 (ITT 集団、2011 年 8 月 26 日データカットオフ)

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	625	625	623
死亡 (%)	299 (47.8)	309 (49.4)	270 (43.3)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	40.6 [37.1, 45.5]	38.8 [35.2, 42.1]	43.8 [39.8, 49.1]
CPP 群に対するハザード比 ^{*1} [95%信頼区間]		1.07 [0.91, 1.25]	0.88 [0.75, 1.04]
p 値 (片側) ^{*2}		0.2197	0.0641

*1: 層別因子 (PS 及び臨床病期) により調整した Cox 回帰、*2: 層別 log-rank 検定 (PS 及び臨床病期により層別)



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2011 年 8 月 26 日データカットオフ)

② BO17707 試験

RECIST 評価に基づいて疾患進行の判定がなされ、血清 CA-125 値の上昇のみでは疾患進行とされなかった。なお、疾患進行前に NPT を開始した場合でも打切りとは扱われなかった。

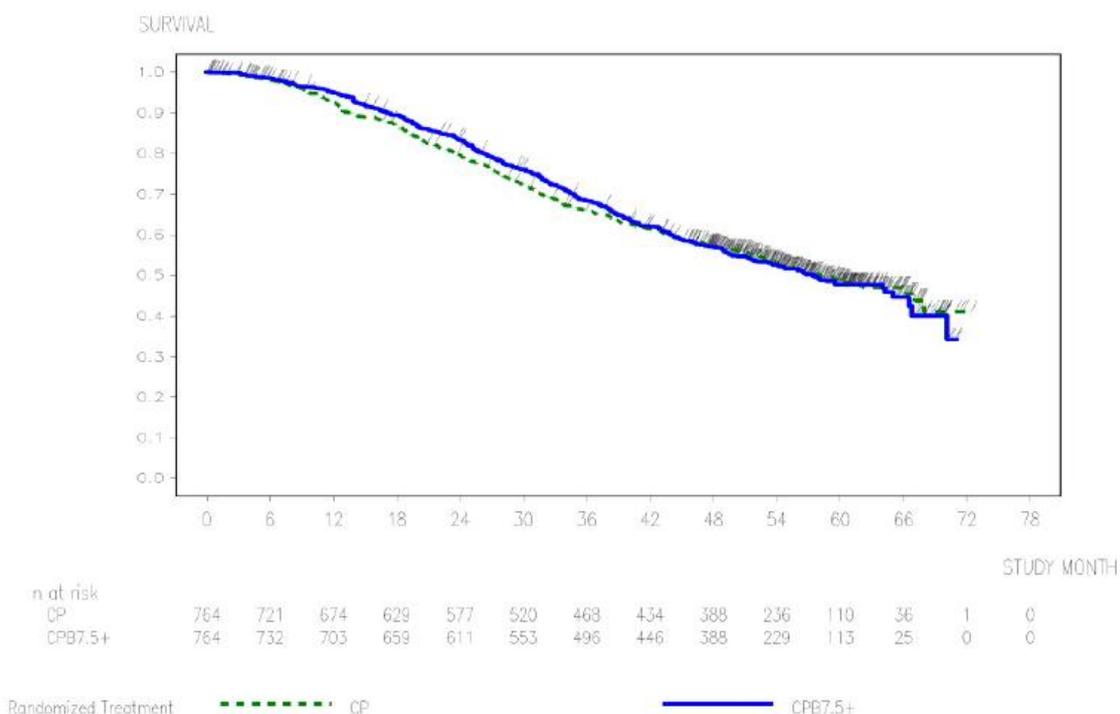
結果の頑健性を確認するために感度分析として、画像評価が欠測であった場合に、それを疾患進行のイベント発生として扱った解析、追跡調査未実施例について疾患進行が確認されていない最後の画像評価日を疾患進行のイベント発生として扱った解析、疾患進行前に NPT に移行した患者について、NPT 開始前の最後の腫瘍評価日で打切りとした解析が行われた。いずれの解析結果も、CPB7.5+群で有効性が認められ、頑健性が確認された。

副次的評価項目とされた OS については、中間解析 (2010 年 2 月 28 日データカットオフ) が実施されたが、追跡期間が短く評価が困難と考えられた。そのため、最終解析 (■■年 ■月 ■日データカットオフ) が実施された (下表及び下図)。

OS の最終解析結果 (ITT 集団、■■年 ■月 ■日データカットオフ)

	CP 群	CPB7.5+群
例数	764	764
死亡 (%)	352 (46.1)	362 (47.4)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	58.0 [53.2, 67.1]	57.4 [51.9, 65.0]
CP 群に対するハザード比 ^{*1} [95%信頼区間]		0.99 [0.85, 1.15]
p 値 (両側) ^{*2}		0.8910

*1: 群のみを因子とした Cox 回帰、*2: log-rank 検定



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

上記①及び②の結果、並びに卵巣癌患者における本薬の安全性プロファイル（「(3) 安全性について」の項参照）における検討を踏まえ、申請者は、本薬の有効性及び用量について、以下のように説明している。

BO17707 試験は IRC 評価が行われていない非盲検試験であった。一方、GOG-0218 試験は主治医評価とともに IRC 評価も行われた二重盲検試験であり、IRC 評価と主治医評価で同様の結果が得られたことから、GOG-0218 試験結果は、BO17707 試験結果と比較してより結果が頑健であると考えられた。

加えて、有効性について、GOG-0218 試験における CPB15+群と BO17707 試験における CPB7.5+群の PFS 中央値及びハザード比の結果（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同試験及び (2) 海外臨床試験」の項参照）を踏まえると、本薬 7.5mg/kg と比較して 15mg/kg でより高い有効性が示されていると考えられた。また、安全性について、GOG-0218 試験における CPB15+群と BO17707 試験における CPB7.5+群で認められた本薬の安全性プロファイルは、両者とも既承認の適応における既知の安全性プロファイルと同様であり、忍容可能であった。

以上より、化学療法未治療の卵巣癌患者における本薬の有効性及び安全性の観点から、本薬の用量としては「15mg/kg」を設定することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

GOG-0218 試験において、検定統計量間の相関を考慮した有意水準の設定（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同試験」の項参照）については、慎重に検討すべきであったと考えるものの、主要評価項目とされた主治医判定に基づく PFS について、CPB15+群と CPP 群の比較における片側 p 値は 0.0001 未満であり、統計学的に高度な有意差が認められ、IRC 評価等の感度分析により当該結果の頑健性が示されたこと、及び CPB15+群の OS が短縮する傾向は認められなかったことから、化学療法未治療の卵巣癌患者に対し、CPB15+群の有効性は示されたと判断した。

一方、BO17707 試験において、主要評価項目とされた主治医判定に基づく PFS について、CPB7.5+群の CP 群に対する優越性が検証されたものの、IRC 評価は実施されていなかった。当該試験は非盲検試験として実施された試験であることを踏まえると、PFS の評価においては特に主治医判定のみならず IRC 評価との頑健性の確認が重要であると考えるが、その十分な確認ができなかった。なお、CPB7.5+群の OS が短縮する傾向は認められなかった。

以上の結果、及び卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンとの併用投与において、本薬の用量の差異による安全性プロファイルの差異は認められていないこと（「(3) 1) 卵巣癌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）を踏まえると、化学療法未治療の卵巣癌患者における本薬の用量としては「15mg/kg」を設定する旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

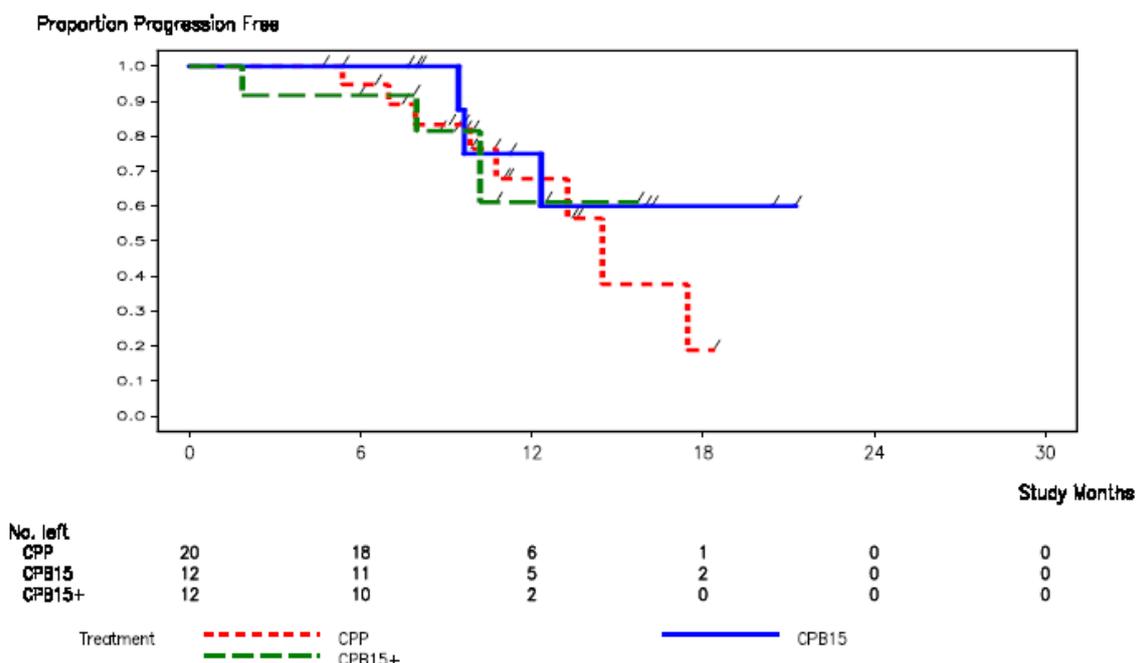
4) 日本人患者における有効性について

GOG-0218 試験の日本人集団における主治医評価に基づく PFS の追加解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFS の追加解析結果 (ITT 集団、主治医評価、プロトコル定義、2010 年 2 月 25 日データカットオフ)

	CPP 群	CPB15 群	CPB15+群
例数	20	12	12
死亡又は増悪数 (%)	8 (40.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	14.5 [10.7, NE]	NE [9.6, NE]	NE [10.2, NE]
CPP 群に対するハザード比*1 [95%信頼区間]		0.44 [0.09, 2.20]	0.71 [0.14, 3.77]

*1: 層別因子 (PS 及び臨床病期) により調整した Cox 回帰、NE: not evaluable



日本人患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、主治医評価、プロトコル定義、2010 年 2 月 25 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

GOG-0218 試験の日本人集団における PFS の解析結果は、主解析時 (2009 年 9 月 29 日データカットオフ) 及び追加解析時 (2010 年 2 月 25 日データカットオフ) とともに日本人集団のイベント数が極めて少なく、日本人卵巣癌患者における本薬の有効性について結論付けることは困難であると考ええる。

(3) 安全性について（有害事象については、「(ii) 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、卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

また、機構は、卵巣癌患者に対する本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な経験と知識を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び CP レジメンの休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬と CP レジメンとの併用投与は忍容可能であると判断した。

1) 卵巣癌患者における本薬の安全性プロファイルについて

卵巣癌患者を対象とした GOG-0218 試験及び BO17707 試験における安全性の概要は下表及び「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した表のとおりであった。

安全性の概要（GOG-0218 試験及び BO17707 試験）

	例数 (%)				
	GOG-0218 試験			BO17707 試験	
	CPP 群 601 例	CPB15 群 607 例	CPB15+群 608 例	CP 群 763 例	CPB7.5+群 746 例
全有害事象	600 (99.8)	607 (100)	607 (99.8)	755 (99.0)	746 (100)
Grade 3 以上の有害事象 (臨床検査値異常を除く)	274 (45.6)	307 (50.6)	337 (55.4)	414 (54.3)	482 (64.6)
Grade 5 の有害事象	4 (0.7)	9 (1.5)	14 (2.3)	7 (0.9)	4 (0.5)
重篤な有害事象*1	128 (21.3)	144 (23.7)	157 (25.8)	179 (23.5)	281 (37.7)
投与中止に至った有害事象*2	58 (9.7)	83 (13.7)	100 (16.4)	68 (8.9)	164 (22.0)
本薬に特徴的な有害事象*3	585 (97.3)	592 (97.5)	591 (97.2)	362 (47.4)	552 (74.0)
動脈血栓塞栓症	14 (2.3)	19 (3.1)	19 (3.1)	12 (1.6)	26 (3.5)
中枢神経系の出血	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.4)
中枢神経系以外の出血 (全 Grade)	96 (16.0)	216 (35.6)	223 (36.7)	84 (11.0)	294 (39.4)
うっ血性心不全	0	0	3 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.4)
発熱性好中球減少症	21 (3.5)	31 (5.1)	27 (4.4)	15 (2.0)	21 (2.8)
膿瘍・瘻孔	7 (1.2)	5 (0.8)	12 (2.0)	9 (1.2)	13 (1.7)
消化管穿孔	2 (0.3)	11 (1.8)	12 (2.0)	3 (0.4)	10 (1.3)
高血圧	81 (13.5)	143 (23.6)	196 (32.2)	49 (6.4)	191 (25.6)
好中球数減少	574 (95.5)	577 (95.1)	577 (94.9)	8 (1.0)	13 (1.7)
好中球減少症	40 (6.7)	52 (8.6)	51 (8.4)	211 (27.7)	199 (26.7)
タンパク尿	39 (6.5)	32 (5.3)	51 (8.4)	17 (2.2)	33 (4.4)
可逆性後白質脳症症候群	0	1 (0.2)	0	0	0
静脈血栓塞栓症	24 (4.0)	21 (3.5)	25 (4.1)	34 (4.5)	51 (6.8)
創傷治癒遅延による合併症	27 (4.5)	29 (4.8)	22 (3.6)	12 (1.6)	34 (4.6)

*1：GOG-0218 試験では、有害事象の重篤性に関する情報は症例報告書の記載対象ではなかったが、有害事象緊急報告システム（National Cancer Institute Adverse Event Expedited Reporting System、以下、「AdEERS」）により報告された事象を重篤な有害事象として記載した。AdEERS で報告対象とされた有害事象は、以下のとおりであった。

[最終投与 30 日以内]：①因果関係、既知/未知を問わず、入院又は入院の延期を要する Grade 3 の事象、②Grade 2 以上の本薬との因果関係が否定できない未知の事象、③因果関係、既知/未知を問わず、Grade 4 又は 5 のすべての事象。

[最終投与 30 日以降]：①本薬との因果関係が否定できない Grade 4 又は 5 の未知の事象、②入院又は入院の延期を要する Grade 3 の未知の事象、③本薬との因果関係が否定できない Grade 5 の既知の事象

*2：GOG-0218 試験では試験治療の投与中止に至った有害事象、BO17707 試験ではいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ集計した。

*3：GOG-0218 試験及び BO17707 試験では、本薬に特徴的な有害事象として、動脈血栓塞栓症、出血（中枢神経系、中枢神経系以外）、うっ血性心不全、発熱性好中球減少症、膿瘍・瘻孔、消化管穿孔、高血圧、好中球減少症、タンパク尿、可逆性後白質脳症症候群、静脈血栓塞栓症及び創傷治癒遅延による合併症が定義され、集計された。

GOG-0218 試験において、CPP 群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は、CPB15+群の鼻出血、高血圧、頭痛、口内炎及び構語障害、CPB15 群の鼻出血及び高血圧であった。CPP 群と比較して発現率が 2%以上高かった Grade 3 の有害事象は、CPB15+群の血小板数減少、高血圧及び疲労、CPB15 群の白血球数減少、血小板数減少及び高血圧であった。なお、試験治療の投与中止に至った有害事象について、CPP 群の発現率と比べて CPB15 群及び CPB15+群で高い傾向が認められたが、本試験では投与中止に至った有害事象の内訳については収集していないため、詳細は不明であった。

BO17707 試験において、CP 群と比較して CPB7.5+群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢、頭痛、鼻出血及び高血圧であった。CP 群と比較して CPB7.5+群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧、下痢及び関節痛であった。また、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象について、CP 群の発現率と比べて CPB7.5+群で高い傾向が認められたが、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、CP 群と比較して CPB7.5+群で発現率が 1%以上高かった有害事象は高血圧及び肺塞栓症であった。

なお、対照群と比較して本薬併用群で発現率が高かった上記の有害事象のうち、構語障害については、現行の添付文書において記載されていなかったため、追記を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

卵巣癌患者における本薬の安全性について、CP レジメンと比較して、本薬と CP レジメンとの併用投与で発現率が高かった事象については、構語障害を除いて、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いる。また、投与中止に至った有害事象について、GOG-0218 試験の詳細については不明であるものの、BO17707 試験で CP 群と比較して CPB7.5+群で発現率が 1%以上高かった有害事象についても、同様に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いる。以上から、有害事象の観察や管理、本薬及び CP レジメンの休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンの併用投与は忍容可能であると考え。また、構語障害については、BO17707 試験では Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められていないものの、GOG-0218 試験で Grade 3 以上の有害事象が 1 例（本薬投与開始後 45 日で Grade 4 の構語障害を発現し、本薬投与開始後 140 日に Grade 1 となり、転帰は回復）認められており、添付文書において注意喚起することが適切と考える。

なお、卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンとの併用投与において、本薬の用量の差異による安全性プロファイルの差異は認められていないと考える。

2) 卵巣癌患者における安全性の国内外差について

申請者は、卵巣癌患者における本薬の安全性の国内外差について、GOG-0218 試験成績を基に、以下のように説明している。

日本人患者と外国人患者のいずれかにおいて、30%以上発現した有害事象、及び 10%以上発現した Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

GOG-0218 試験の日本人患者と外国人患者のいずれかで 30%以上発現した全 Grade の有害事象

基本語	例数 (%)					
	日本人患者			外国人患者		
	CPP 群 20 例	CPB15 群 12 例	CPB15+群 12 例	CPP 群 581 例	CPB15 群 595 例	CPB15+群 596 例
ヘモグロビン減少	20 (100)	12 (100)	12 (100)	549 (94.5)	537 (90.3)	540 (90.6)
好中球数減少	20 (100)	12 (100)	12 (100)	554 (95.4)	565 (95.0)	565 (94.8)
白血球数減少	20 (100)	12 (100)	12 (100)	540 (92.9)	564 (94.8)	561 (94.1)
血小板数減少	20 (100)	12 (100)	11 (91.7)	382 (65.7)	411 (69.1)	419 (70.3)
ALT 増加	11 (55.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	58 (10.0)	53 (8.9)	64 (10.7)
AST 増加	8 (40.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	56 (9.6)	54 (9.1)	72 (12.1)

基本語	例数 (%)					
	日本人患者			外国人患者		
	CPP 群 20 例	CPB15 群 12 例	CPB15+群 12 例	CPP 群 581 例	CPB15 群 595 例	CPB15+群 596 例
血中 ALP 増加	6 (30.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	56 (9.6)	54 (9.1)	73 (12.2)
悪心	14 (70.0)	11 (91.7)	11 (91.7)	294 (50.6)	308 (51.8)	338 (56.7)
便秘	10 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	283 (48.7)	286 (48.1)	296 (49.7)
下痢	7 (35.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	196 (33.7)	233 (39.2)	224 (37.6)
口内炎	6 (30.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	74 (12.7)	111 (18.7)	142 (23.8)
嘔吐	5 (25.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	159 (27.4)	170 (28.6)	185 (31.0)
食欲減退	15 (75.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	126 (21.7)	149 (25.0)	157 (26.3)
高マグネシウム血症	2 (10.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	8 (1.4)	7 (1.2)	9 (1.5)
関節痛	17 (85.0)	9 (75.0)	8 (66.7)	195 (33.6)	192 (32.3)	236 (39.6)
筋肉痛	16 (80.0)	7 (58.3)	11 (91.7)	153 (26.3)	156 (26.2)	174 (29.2)
末梢性感覚ニューロパチー	14 (70.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	382 (65.7)	383 (64.4)	383 (64.3)
頭痛	8 (40.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	118 (20.3)	155 (26.1)	198 (33.2)
脱毛症	8 (40.0)	8 (66.7)	6 (50.0)	303 (52.2)	301 (50.6)	302 (50.7)
剥脱性発疹	8 (40.0)	2 (16.7)	5 (41.7)	104 (17.9)	101 (17.0)	115 (19.3)
皮膚色素過剰	2 (10.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	5 (0.9)	7 (1.2)	10 (1.7)
疲労	16 (80.0)	8 (66.7)	10 (83.3)	422 (72.6)	430 (72.3)	475 (79.7)
鼻出血	6 (30.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	49 (8.4)	175 (29.4)	179 (30.0)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

GOG-0218試験の日本人患者と外国人患者のいずれかで10%以上発現したGrade 3以上の有害事象

基本語	例数 (%)					
	日本人患者			外国人患者		
	CPP 群 20 例	CPB15 群 12 例	CPB15+群 12 例	CPP 群 581 例	CPB15 群 595 例	CPB15+群 596 例
ヘモグロビン減少	5 (25.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	78 (13.4)	77 (12.9)	64 (10.7)
好中球数減少	18 (90.0)	12 (100)	12 (100)	504 (86.7)	519 (87.2)	512 (85.9)
白血球数減少	16 (80.0)	11 (91.7)	10 (83.3)	284 (48.9)	310 (52.1)	302 (50.7)
血小板数減少	1 (5.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	89 (15.3)	113 (19.0)	125 (21.0)
ALT 増加	0	0	2 (16.7)	2 (0.3)	4 (0.7)	8 (1.3)
発熱性好中球減少症	1 (5.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	20 (3.4)	30 (5.0)	25 (4.2)
高血圧	0	1 (8.3)	0	12 (2.1)	33 (5.5)	60 (10.1)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

日本人患者と外国人患者のいずれかで30%以上発現が認められた有害事象のうち、日本人患者の発現率が外国人患者の発現率よりも10%以上高かった有害事象は、CPB15+群では、血小板数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、悪心、下痢、口内炎、嘔吐、食欲減退、高マグネシウム血症、関節痛、筋肉痛、末梢性感覚ニューロパチー、剥脱性発疹、皮膚色素過剰及び鼻出血であり、CPB15群では、血小板数減少、ALT増加、AST増加、悪心、口内炎、嘔吐、食欲減退、関節痛、筋肉痛、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症及び鼻出血であった。

日本人患者と外国人患者のいずれかで10%以上発現が認められたGrade 3以上の有害事象のうち、日本人患者の発現率が外国人患者の発現率よりも10%以上高かった有害事象は、CPB15+群では、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、ALT増加、血小板数減少及び発熱性好中球減少症であり、CPB15群では、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少及び血小板数減少であった。

以上より、日本人患者では検討された患者数が少なかったが、外国人患者と比較して特

に血液毒性の有害事象の発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、既承認の適応である非小細胞肺癌患者に対して本薬とCPレジメンを併用投与した場合においても同様の傾向が認められ、日本人患者での忍容性が確認されていること（「平成21年10月9日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL」参照）を踏まえると、日本人の卵巣癌患者においても忍容可能と考えられ、新たな注意喚起は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。

GOG-0218試験における日本人患者数は極めて限られているため、卵巣癌患者における本薬の安全性の国内外差に関して、当該試験成績を基に検討するには限界があるものの、日本人患者において外国人患者よりも発現率が高かった有害事象は、いずれも個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は日本人患者においても認められなかったことから、日本人患者において、本薬とCPレジメンとの併用投与は忍容可能であると判断した。

3) 消化管穿孔について

申請者は、白金抵抗性の再発卵巣癌患者を対象として本薬を単独投与した海外第Ⅱ相試験（以下、「AVF2949g試験」）における消化管穿孔の発現率が既承認の適応と比較して高かったことを理由に本試験の患者登録が中止された経緯があることを踏まえ、卵巣癌患者における本薬投与による消化管穿孔について、以下のように説明している。

AVF2949g試験において、消化管穿孔が5/44例（11.4%）（Grade 3が1例、Grade 4が3例、Grade 5が1例）に発現し、消化管穿孔及び腹部瘻孔による敗血症による死亡が各1/44例（2.3%）に認められた。消化管穿孔を発現した5例全例で、原疾患による消化管浸潤が認められ、また、3レジメン以上の化学療法歴を有しており、レトロスペクティブな解析の結果、当該事象に関連する有意な因子は3レジメン以上の化学療法歴のみであった（J Clin Oncol 2007; 25: 5180-6）。

GOG-0218試験の全体集団では、全Gradeの消化管穿孔の発現率は、CPB15+群12/608例（2.0%）、CPB15群11/607例（1.8%）及びCPP群2/601例（0.3%）、Grade 3以上では、CPB15+群10/608例（1.6%）、CPB15群10/607例（1.6%）及びCPP群2/601例（0.3%）であり、対照群と比較して本薬併用群で高く、日本人患者では、CPB15群の1/12例（8.3%）にGrade 3の消化管穿孔（本薬投与開始後15日で因果関係の否定できないGrade 3の大腸穿孔が発現し、転帰は回復）が認められ、CPB15+群及びCPP群では認められなかった。また、BO17707試験では、消化管穿孔の発現率は、CPB7.5+群10/746例（1.3%）及びCP群3/763例（0.4%）であり、対照群と比較して本薬併用群で高かった。さらに、1レジメンの化学療法歴を有する白金感受性の再発卵巣癌患者を対象として本薬とCGレジメンを併用投与した海外第Ⅲ相試験（以下、「AVF4095g試験」）では、消化管穿孔は認められなかった。なお、既承認適応における消化管穿孔の発現率について、結腸・直腸癌患者では、特定使用成績調査で25/2,696例（0.9%）、非小細胞肺癌では、市販直後調査における推定発現状況4/1,509例（0.3%）であったことから、GOG-0218試験、BO17707試験及びAVF4095g試験での消化管穿孔の発現率は、既承認適応と同様であると考えられる。

以上より、卵巣癌患者に対して本薬を投与する場合、特に3レジメン以上の化学療法歴を有する患者において消化管穿孔を発現するリスクが高いと考えることから、当該内容については、添付文書の臨床成績の項にGOG-0218試験の対象が化学療法未治療の卵巣癌患者であった旨を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を記載する等により、医療現場に適切に注意喚起する（「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）。

- 「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、卵巣癌に対するがん化学療法歴等を踏まえて本薬投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、以下のように考える。

本承認申請において最も重要な臨床試験である GOG-0218 試験からは、3 レジメン以上の化学療法歴を有する卵巣癌患者における本薬のベネフィット・リスクは明らかでないことから、添付文書において上記の注意喚起を行う旨の申請者の説明を了承した。加えて、白金抵抗性の再発卵巣癌患者を対象とした AVF2949g 試験において、消化管穿孔の発現率が既承認の適応と比較して高かったこと、及び 3 レジメン以上の化学療法歴を有することが当該事象に関連する有意な因子として挙げられたことについては、資材で注意喚起を行う必要があると考える。

しかしながら、GOG-0218 試験等での消化管穿孔の発現率を踏まえると、既承認適応における発現率と差異は認められず、引き続き、当該事象の発現に注意し、適切な対応を行うことで忍容可能と判断した。

(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「卵巣癌（卵管癌、原発性腹膜癌を含む）」と設定され、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が注意喚起されていた（「(3) 3 消化管穿孔について」の項参照）。

- 「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、卵巣癌に対するがん化学療法歴等を踏まえて本薬投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の効能・効果を「卵巣癌」と設定することは可能であると判断した。ただし、添付文書の臨床成績の項において、GOG-0218 試験の対象患者が①上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者であったこと並びに②化学療法未治療の卵巣癌患者であったことを記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- FIGO Stage II 以下の卵巣癌患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の主な診療ガイドライン及び教科書における、化学療法未治療の卵巣癌患者に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2013) :
化学療法未治療の卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンとの併用投与、並びにその後の本薬単独投与について、推奨レベルはカテゴリー3 (エビデンスに基づいているが、ガイドライン委員内で大きな意見の不一致がある) であり、ガイドライン委員の多くは推奨していない。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query; Ovarian Epithelial Cancer Treatment (最終改訂日: 2013 年 2 月 15 日) :
GOG-0218 試験及び BO17707 試験の結果、本薬の OS に対する影響が不明確であること、ベネフィットを得られる集団が明確ではないこと、及び毒性の観点から、化学療法未治療の卵巣癌患者に対する本薬の使用を支持されない。
- 国内の卵巣癌診療ガイドラインである「卵巣がん治療ガイドライン 2010 年版 日本婦人科腫瘍学会編」(金原出版株式会社、2010 年) :

GOG-0218 試験及び BO17707 試験の結果、本薬と CP レジメンとの併用投与、並びにその後の本薬単独投与により PFS の延長が認められたことから有望な成績であるが、当該結果からは OS の情報、本薬の最適な投与量及び投与期間等が未解決であるため、標準的な治療法とは言えない。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) (2012年5月24日までにオンラインで更新された版) :

GOG-0218 試験及び BO17707 試験における PFS の結果、化学療法未治療の卵巣癌患者に対して、本薬と CP レジメンとの併用投与、並びにその後の本薬単独投与は、生命の質 (QOL) の結果や成熟した OS の結果が得られるまで推奨できない。

また、申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化学療法未治療の卵巣癌患者を対象とした GOG-0218 試験の CPB15+群において、CPP 群と比較して PFS の延長が検証され、安全性について忍容可能であったこと等から、OS の延長効果は確認されていないものの、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

GOG-0218 試験の全体集団において、CPP 群に対する CPB15+群の PFS の延長が認められた (「(2) 3) 有効性の評価結果及び本薬の用量について」の項参照) もの、日本人集団では、日本人集団のイベント数が極めて少なく、日本人卵巣癌患者における本薬の有効性について結論付けることは困難であった (「(2) 4) 日本人患者における有効性について」の項参照)。一方、本薬に関しては、既承認の適応において有効性の国内外差が認められていないこと等を踏まえると、本薬は、日本人卵巣癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる可能性があるかと判断した。

ただし、GOG-0218 試験の日本人集団における有効性の情報については、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

2) 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の申請効能・効果の設定理由について、GOG-0218 試験及び BO17707 試験の結果、化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者に対して本薬の臨床的有用性が確認されていることから、申請効能・効果は、「卵巣癌 (卵管癌、原発性腹膜癌を含む)」と設定した旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

「卵巣癌」を効能・効果として承認されている薬剤では、適応の範囲から卵管癌及び原発性腹膜癌が除外されているとは解されておらず、卵管癌及び原発性腹膜癌患者に対しても、卵巣癌患者に準じた治療が実施されること (卵巣がん治療ガイドライン 2010 年版 日本婦人科腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2010 年)、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)) を踏まえると、効能・効果において、卵管癌及び原発性腹膜癌を含むことを明示する必要性は乏しく、本薬の効能・効果を「卵巣癌」と設定することが適切であると判断した。

また、化学療法未治療の卵巣癌患者における本薬の申請用量 (15mg/kg) の有効性及び安全性が示された GOG-0218 試験の対象は Stage III/IV の卵巣癌患者のみであり、Stage I / II の卵巣癌患者における本薬の申請用量 (15mg/kg) のベネフィット・リスクバランスは明らかでないと考ええる。

以上より、本薬の効能・効果については、「卵巣癌」と設定することは可能であると考えられるものの、添付文書の臨床成績の項において、卵巣癌患者における本薬の申請用量（15mg/kg）の有効性及び安全性が示された GOG-0218 試験の対象患者が①上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者であったこと並びに②化学療法未治療の卵巣癌患者であったことを記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- FIGO Stage II 以下の卵巣癌患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブとして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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が注意喚起されていた。

- 本薬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開始すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本薬単独投与を継続すること（本薬を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。「臨床成績」の項参照）。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブ（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。」と記載整備した上で設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬はCBDCA と PTX との併用により開始すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本薬単独投与を継続すること（本薬を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。「臨床成績」の項参照）。

1) 本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について、以下のように説明している。

GOG-0218 試験において、CP レジメンとの併用において、本薬の有効性が認められたことから、本薬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開始する必要がある旨について、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起を行う。一方、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤については、卵巣癌患者を対象として得られている臨床試験成績、個々の患者の状態、及び実際に治療が行われる時点での最新の情報を勘案して医師が選択できるようにすることが望ましいと考え、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項等において制限しない。

機構は、以下のように考える。

化学療法未治療の卵巣癌患者に対して本薬と併用投与され、有効性及び安全性が確認された抗悪性腫瘍剤は CP レジメンであることから、本薬は CP レジメンとの併用により開始する必要がある旨について、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起を行うことが適切であると判断した。

2) 本薬の投与期間について

GOG-0218 試験で設定されていた本薬の用法・用量を基に、化学療法未治療の卵巣癌患者に対する本薬の申請用法・用量として「15mg/kg の3週間間隔投与」が設定され（「(2) 3) 有効性の評価結果及び本薬の用量について」の項参照）、また、本薬の投与期間について

申請者は以下のように説明している。

GOG-0218 試験において、対照群に対する PFS の有意な延長は CPB15 群では認められず、CPB15+群のみで認められたことを踏まえ、CP レジメンの終了後も本薬の単独投与を行うことにより有効性が得られる旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。なお、GOG-0218 試験では、本薬は疾患進行に至るまで最大 21 サイクル投与することとされていた（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同試験」の項参照）が、最大 21 サイクルまでに限定する積極的な理由はないと考え、本薬の既承認適応と同様に疾患進行まで継続投与する旨を設定する。

機構は、以下のように考える。

GOG-0218 試験において、本薬は疾患進行に至るまで最大 21 サイクル投与することとされ、CPB15+群における実際の投与サイクル中央値（範囲）は 13.0 サイクル（1~21 サイクル）であり、21 サイクルを超えて本薬が投与された試験成績は得られていないことから、本薬の有効性及び安全性が確認されたのは最大 21 サイクルまでであると考え。GOG-0218 試験における本薬の投与期間に関する上記の情報については、適切に情報提供する必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討結果を踏まえ、今般の一変申請において新たに特定された安全性の懸念等はなく、新たな製造販売後調査を実施しないと説明している。

- GOG-0218 試験及び BO17707 試験で認められた安全性プロファイルは、既承認の適応で認められた安全性プロファイルと大きく異なるものではなかったこと。
- GOG-0218 試験の CPB15+群及び CPB15 群において、外国人患者と比較して日本人患者で 10%以上発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象として、好中球数減少 24/24 例（100%）、白血球数減少 21/24 例（87.5%）並びにヘモグロビン減少症及び血小板数減少各 10/24 例（41.7%）が認められたものの、いずれの事象も本薬における既知の事象であり、忍容可能と考えられたこと。

機構は、以下のように考える。

「(3) 安全性について」の項における検討の結果、卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められておらず、また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象が認められたものの、いずれも本薬に特徴的な既知の事象であり、既承認の適応で認められた安全性プロファイルの範囲内であると考え。さらに、既承認の「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」について、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）等が実施され、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。

以上を踏まえると、卵巣癌の承認取得後直ちに卵巣癌患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集していくことが適切と考える。

(ii) 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「(i) 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。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（GOG-0218試験）

有害事象は、CPB15+群で607/608例(99.8%)、CPB15群で607/607例(100%)、CPP群で600/601

例 (99.8%) に認められ、治験薬 (本薬、プラセボ、CBDCA及びPTX) との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ606/608例 (99.7%)、602/607例 (99.2%)、599/601例 (99.7%) 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った。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数 (%)					
	CPP 群 601 例		CPB15 群 607 例		CPB15+群 608 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	600 (99.8)	559 (93.0)	607 (100)	577 (95.1)	607 (99.8)	574 (94.4)
好中球数減少	574 (95.5)	522 (86.9)	577 (95.1)	531 (87.5)	577 (94.9)	524 (86.2)
白血球数減少	560 (93.2)	300 (49.9)	576 (94.9)	321 (52.9)	573 (94.2)	312 (51.3)
ヘモグロビン減少	569 (94.7)	83 (13.8)	549 (90.4)	82 (13.5)	552 (90.8)	69 (11.3)
疲労	438 (72.9)	35 (5.8)	438 (72.2)	37 (6.1)	485 (79.8)	57 (9.4)
血小板数減少	402 (66.9)	90 (15.0)	423 (69.7)	118 (19.4)	430 (70.7)	130 (21.4)
末梢性感覚ニューロパチー	396 (65.9)	19 (3.2)	393 (64.7)	24 (4.0)	393 (64.6)	24 (3.9)
悪心	308 (51.2)	29 (4.8)	319 (52.6)	31 (5.1)	349 (57.4)	19 (3.1)
脱毛症	311 (51.7)	0	309 (50.9)	0	308 (50.7)	0
便秘	293 (48.8)	5 (0.8)	291 (47.9)	10 (1.6)	301 (49.5)	12 (2.0)
腹痛	238 (39.6)	24 (4.0)	231 (38.1)	27 (4.4)	254 (41.8)	28 (4.6)
下痢	203 (33.8)	18 (3.0)	238 (39.2)	23 (3.8)	230 (37.8)	20 (3.3)
関節痛	212 (35.3)	9 (1.5)	201 (33.1)	13 (2.1)	244 (40.1)	16 (2.6)
嘔吐	164 (27.3)	25 (4.2)	175 (28.8)	28 (4.6)	191 (31.4)	15 (2.5)
筋肉痛	169 (28.1)	3 (0.5)	163 (26.9)	6 (1.0)	185 (30.4)	11 (1.8)
頭痛	126 (21.0)	6 (1.0)	156 (25.7)	9 (1.5)	202 (33.2)	13 (2.1)
食欲減退	141 (23.5)	10 (1.7)	159 (26.2)	5 (0.8)	167 (27.5)	10 (1.6)
呼吸困難	121 (20.1)	14 (2.3)	170 (28.0)	25 (4.1)	157 (25.8)	21 (3.5)
高血糖	154 (25.6)	25 (4.2)	144 (23.7)	23 (3.8)	149 (24.5)	24 (3.9)
鼻出血	55 (9.2)	1 (0.2)	182 (30.0)	4 (0.7)	184 (30.3)	4 (0.7)
高血圧	81 (13.5)	12 (2.0)	143 (23.6)	34 (5.6)	196 (32.2)	60 (9.9)
四肢痛	100 (16.6)	6 (1.0)	118 (19.4)	11 (1.8)	144 (23.7)	12 (2.0)
口内炎	80 (13.3)	1 (0.2)	117 (19.3)	3 (0.5)	147 (24.2)	3 (0.5)
背部痛	103 (17.1)	6 (1.0)	111 (18.3)	15 (2.5)	129 (21.2)	11 (1.8)
咳嗽	100 (16.6)	1 (0.2)	113 (18.6)	2 (0.3)	127 (20.9)	0
剥脱性発疹	112 (18.6)	3 (0.5)	103 (17.0)	3 (0.5)	120 (19.7)	6 (1.0)
不眠症	104 (17.3)	0	111 (18.3)	0	113 (18.6)	5 (0.8)
浮動性めまい	98 (16.3)	3 (0.5)	97 (16.0)	6 (1.0)	129 (21.2)	9 (1.5)
体重増加	106 (17.6)	6 (1.0)	100 (16.5)	6 (1.0)	92 (15.1)	6 (1.0)
低マグネシウム血症	92 (15.3)	3 (0.5)	99 (16.3)	7 (1.2)	97 (16.0)	7 (1.2)
うつ病	70 (11.6)	4 (0.7)	92 (15.2)	4 (0.7)	92 (15.1)	3 (0.5)
低カリウム血症	92 (15.3)	19 (3.2)	82 (13.5)	22 (3.6)	77 (12.7)	20 (3.3)
アレルギー性鼻炎	65 (10.8)	0	90 (14.8)	0	92 (15.1)	0
不安	83 (13.8)	4 (0.7)	77 (12.7)	2 (0.3)	87 (14.3)	5 (0.8)
末梢性浮腫	100 (16.6)	1 (0.2)	71 (11.7)	2 (0.3)	73 (12.0)	1 (0.2)
ほてり	88 (14.6)	3 (0.5)	64 (10.5)	3 (0.5)	82 (13.5)	2 (0.3)
低ナトリウム血症	63 (10.5)	14 (2.3)	68 (11.2)	14 (2.3)	91 (15.0)	26 (4.3)
霧視	65 (10.8)	2 (0.3)	68 (11.2)	1 (0.2)	84 (13.8)	0
筋力低下	52 (8.7)	6 (1.0)	77 (12.7)	11 (1.8)	87 (14.3)	7 (1.2)
消化不良	59 (9.8)	4 (0.7)	63 (10.4)	4 (0.7)	85 (14.0)	2 (0.3)
体重減少	59 (9.8)	4 (0.7)	66 (10.9)	5 (0.8)	79 (13.0)	3 (0.5)
AST 増加	64 (10.6)	4 (0.7)	57 (9.4)	4 (0.7)	76 (12.5)	5 (0.8)
ALT 増加	69 (11.5)	2 (0.3)	57 (9.4)	4 (0.7)	69 (11.3)	10 (1.6)
血中 ALP 増加	62 (10.3)	0	56 (9.2)	3 (0.5)	76 (12.5)	1 (0.2)
尿路感染	53 (8.8)	9 (1.5)	61 (10.0)	10 (1.6)	68 (11.2)	14 (2.3)
味覚異常	56 (9.3)	0	57 (9.4)	0	68 (11.2)	0
骨痛	60 (10.0)	1 (0.2)	52 (8.6)	2 (0.3)	65 (10.7)	4 (0.7)

事象名	例数 (%)					
	CPP 群 601 例		CPB15 群 607 例		CPB15+群 608 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低アルブミン血症	46 (7.7)	6 (1.0)	62 (10.2)	7 (1.2)	69 (11.3)	7 (1.2)
そう痒症	51 (8.5)	0	58 (9.6)	0	61 (10.0)	2 (0.3)
発熱	57 (9.5)	4 (0.7)	42 (6.9)	2 (0.3)	67 (11.0)	3 (0.5)
構語障害	9 (1.5)	0	58 (9.6)	0	72 (11.8)	1 (0.2)
鼻粘膜障害	22 (3.7)	0	45 (7.4)	0	61 (10.0)	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

AdEERS により報告された有害事象は、CPB15+群で157/608例 (25.8%)、CPB15群で144/607例(23.7%)、CPP群で128/601例(21.3%)に認められた。2例以上に認められた AdEERS により報告された有害事象は、CPB15+群では好中球数減少24例 (3.9%)、好中球減少症20例 (3.3%)、発熱性好中球減少症17例 (2.8%)、脱水16例 (2.6%)、ヘモグロビン減少15例 (2.5%)、嘔吐、腹痛及び白血球数減少各14例 (2.3%)、塞栓症13例 (2.1%)、悪心、下痢及び血小板数減少各12例 (2.0%)、小腸閉塞11例 (1.8%)、高血圧及び疲労各10例 (1.6%)、尿路感染9例 (1.5%)、呼吸困難8例 (1.3%)、腹部感染及び低血圧各7例 (1.2%)、便秘、大腸穿孔及び血栓症各6例 (1.0%)、膀胱炎、低カリウム血症、低ナトリウム血症、発熱、失神及び創合併症各5例 (0.8%)、大腸炎、感染、肺炎、食欲減退、胸痛、死亡、疾患進行、浮動性めまい、筋力低下、骨折及び錯乱状態各4例 (0.7%)、イレウス、血中クレアチニン増加、創傷感染、骨盤内感染、低マグネシウム血症、高血糖、頭痛、脳血管発作、背部痛及び過敏症各3例 (0.5%)、胃出血、胃腸管瘻、食道炎、AST 増加、蜂巣炎、腹膜感染、上気道感染、リンパ嚢腫、低アルブミン血症、医療機器内血栓、突然死、歩行障害、末梢性感覚ニューロパチー、痙攣、脳虚血、末梢性ニューロパチー、頭蓋内出血、咳嗽、気胸、鼻中隔穿孔、筋肉痛、左室機能不全、上室性頻脈、骨盤痛、胆嚢炎及び白内障各2例 (0.3%)、CPB15群では好中球数減少31例 (5.1%)、悪心25例 (4.1%)、嘔吐24例 (4.0%)、ヘモグロビン減少及び発熱性好中球減少症各18例 (3.0%)、好中球減少症17例 (2.8%)、腹痛及び脱水各16例 (2.6%)、小腸閉塞13例 (2.1%)、塞栓症11例 (1.8%)、下痢、白血球数減少及び疲労各10例 (1.6%)、血小板数減少及び感染各9例 (1.5%)、尿路感染、肺炎及び呼吸困難各8例 (1.3%)、便秘、大腸穿孔、血栓症及び低カリウム血症各7例 (1.2%)、イレウス、失神及び創合併症各6例 (1.0%)、医療機器関連感染、高血圧、低ナトリウム血症、発熱及び錯乱状態各5例 (0.8%)、創傷感染、膀胱炎、感染性小腸結腸炎、食欲減退及び低マグネシウム血症各4例 (0.7%)、腹部感染、骨盤内感染、低血圧、医療機器内血栓、脳症、胸水、咳嗽及び関節痛各3例 (0.5%)、胃炎、結腸瘻、肛門周囲痛、腹部膨満、口内炎、血中クレアチニン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、蜂巣炎、低カルシウム血症、悪寒、浮動性めまい、頭痛、痙攣、末梢性ニューロパチー、四肢痛、うつ病、尿管閉塞及び胆嚢炎各2例 (0.3%)、CPP 群では好中球数減少30例 (5.0%)、悪心24例 (4.0%)、嘔吐22例 (3.7%)、好中球減少症及び脱水各16例 (2.7%)、ヘモグロビン減少15例 (2.5%)、発熱性好中球減少症14例 (2.3%)、腹痛13例 (2.2%)、小腸閉塞12例 (2.0%)、下痢及び血小板数減少各11例 (1.8%)、白血球数減少9例 (1.5%)、尿路感染、低カリウム血症及び発熱各8例 (1.3%)、塞栓症及び低血圧各7例 (1.2%)、感染、肺炎、高血圧、疲労及び失神各6例 (1.0%)、低ナトリウム血症5例 (0.8%)、便秘、イレウス、創傷感染、医療機器関連感染、食欲減退、創合併症及び錯乱状態各4例 (0.7%)、大腸炎、血中クレアチニン増加、体重減少、腹部感染、蜂巣炎、血栓症、呼吸困難、気胸及び腎不全各3例 (0.5%)、胃炎、結腸閉塞、肛門周囲痛、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、骨盤内感染、腹膜感染、日和見感染、副鼻腔炎、リンパ球減少症、血腫、低マグネシウム血症、医療機器内血栓、胸痛、死亡、悪寒、浮動性めまい、頭痛、脳血管発作、末梢性感覚ニューロパチー、

脳虚血、胸水、筋力低下、背部痛、骨折、うつ病及び心房細動各2例（0.3%）であった。このうち、CPB15+群の好中球数減少17例、好中球減少症15例、発熱性好中球減少症14例、塞栓症13例、高血圧10例、ヘモグロビン減少及び白血球数減少各9例、悪心、腹痛、血小板数減少及び疲労各8例、嘔吐、下痢、大腸穿孔及び尿路感染各6例、血栓症、脱水、呼吸困難及び創合併症各5例、便秘、大腸炎及び筋力低下各4例、小腸閉塞、創傷感染、腹部感染、膀胱炎、死亡、食欲減退、浮動性めまい、頭痛、脳血管発作及び錯乱状態各3例、胃出血、AST 増加、感染、肺炎、骨盤内感染、蜂巣炎、医療機器内血栓、胸痛、突然死、低カリウム血症、脳虚血、末梢性ニューロパチー、頭蓋内出血、鼻中隔穿孔及び左室機能不全各2例、イレウス、胃腸管癒、食道炎、血中クレアチニン増加、腹膜感染、上気道感染、低血圧、発熱、歩行障害、疾患進行、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、失神、末梢性感覚ニューロパチー、気胸、骨折、筋肉痛、上室性頻脈、骨盤痛、白内障、胆嚢炎及び過敏症各1例、CPB15群の好中球数減少24例、発熱性好中球減少症15例、好中球減少症13例、悪心及びヘモグロビン減少各12例、塞栓症11例、嘔吐及び白血球数減少各9例、疲労8例、下痢、大腸穿孔、血小板数減少及び脱水各7例、尿路感染、血栓症及び創合併症各6例、肺炎、発熱及び呼吸困難各5例、腹痛、小腸閉塞、感染、感染性小腸結腸炎、高血圧、食欲減退、低カリウム血症及び低ナトリウム血症各4例、イレウス、創傷感染、骨盤内感染及び関節痛各3例、便秘、胃炎、結腸癒、口内炎、蜂巣炎、腹部感染、医療機器関連感染、膀胱炎、低カルシウム血症、失神、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー及び錯乱状態各2例、肛門周囲痛、腹部膨満、血中クレアチニン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、低血圧、頭痛、脳症、痙攣、咳嗽、四肢痛及びうつ病各1例、CPP 群の好中球数減少23例、悪心17例、嘔吐13例、ヘモグロビン減少、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各11例、脱水9例、下痢、血小板数減少及び発熱各8例、白血球数減少6例、塞栓症、高血圧、低血圧及び疲労各5例、腹痛、小腸閉塞、感染、創傷感染及び創合併症各4例、尿路感染、蜂巣炎、医療機器関連感染、血栓症、食欲減退及び失神各3例、便秘、イレウス、胃炎、血中クレアチニン増加、体重減少、肺炎、骨盤内感染、医療機器内血栓、低カリウム血症、低ナトリウム血症、脳血管発作、脳虚血、筋力低下、錯乱状態及び腎不全各2例、大腸炎、肛門周囲痛、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、腹部感染、腹膜感染、日和見感染、副鼻腔炎、リンパ球減少症、血腫、死亡、胸痛、悪寒、浮動性めまい、頭痛、気胸、胸水、背部痛及び心房細動各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、CPB15+群で100/608例（16.4%）、CPB15群で83/607例（13.7%）、CPP 群で58/601例（9.7%）に認められた。なお、GOG-0218試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳については収集されていなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験（BO17707試験）

有害事象は、CPB7.5+群で746/746例（100%）、CP 群で755/763例（99.0%）に認められ、治験薬（本薬、CBDCA 及び PTX）との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ743/746例（99.6%）、748/763例（98.0%）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った。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

事象名	例数 (%)			
	CP 群 763 例		CPB7.5+群 746 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	755 (99.0)	414 (54.3)	746 (100)	482 (64.6)
脱毛症	606 (79.4)	49 (6.4)	603 (80.8)	55 (7.4)
悪心	386 (50.6)	21 (2.8)	403 (54.0)	26 (3.5)
疲労	338 (44.3)	13 (1.7)	387 (51.9)	24 (3.2)
便秘	359 (47.1)	10 (1.3)	365 (48.9)	15 (2.0)

事象名	例数 (%)			
	CP 群 763 例		CPB7.5+群 746 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
関節痛	259 (33.9)	7 (0.9)	314 (42.1)	22 (2.9)
末梢性感覚ニューロパチー	250 (32.8)	13 (1.7)	257 (34.5)	17 (2.3)
下痢	185 (24.2)	14 (1.8)	264 (35.4)	29 (3.9)
筋肉痛	207 (27.1)	10 (1.3)	237 (31.8)	10 (1.3)
嘔吐	205 (26.9)	21 (2.8)	232 (31.1)	25 (3.4)
好中球減少症	211 (27.7)	111 (14.5)	198 (26.5)	114 (15.3)
腹痛	171 (22.4)	24 (3.1)	220 (29.5)	37 (5.0)
末梢性ニューロパチー	184 (24.1)	18 (2.4)	181 (24.3)	17 (2.3)
体重増加	153 (20.1)	12 (1.6)	186 (24.9)	8 (1.1)
頭痛	92 (12.1)	4 (0.5)	196 (26.3)	8 (1.1)
鼻出血	39 (5.1)	0	232 (31.1)	2 (0.3)
呼吸困難	113 (14.8)	15 (2.0)	131 (17.6)	19 (2.5)
高血圧	48 (6.3)	2 (0.3)	183 (24.5)	45 (6.0)
四肢痛	94 (12.3)	3 (0.4)	129 (17.3)	10 (1.3)
粘膜の炎症	82 (10.7)	1 (0.1)	141 (18.9)	2 (0.3)
味覚異常	96 (12.6)	1 (0.1)	115 (15.4)	0
尿路感染	91 (11.9)	6 (0.8)	108 (14.5)	8 (1.1)
食欲減退	89 (11.7)	1 (0.1)	108 (14.5)	4 (0.5)
貧血	104 (13.6)	17 (2.2)	93 (12.5)	16 (2.1)
不眠症	90 (11.8)	2 (0.3)	107 (14.3)	1 (0.1)
錯感覚	94 (12.3)	3 (0.4)	95 (12.7)	3 (0.4)
無力症	88 (11.5)	10 (1.3)	89 (11.9)	11 (1.5)
ほてり	81 (10.6)	7 (0.9)	91 (12.2)	1 (0.1)
背部痛	79 (10.4)	10 (1.3)	93 (12.5)	7 (0.9)
口内炎	60 (7.9)	0	106 (14.2)	5 (0.7)
鼻咽頭炎	61 (8.0)	0	100 (13.4)	0
消化不良	63 (8.3)	0	89 (11.9)	2 (0.3)
筋骨格痛	56 (7.3)	4 (0.5)	90 (12.1)	1 (0.1)
発疹	66 (8.7)	1 (0.1)	75 (10.1)	2 (0.3)
血小板減少症	60 (7.9)	14 (1.8)	78 (10.5)	21 (2.8)

重篤な有害事象は、CPB7.5+群で281/746例 (37.7%)、CP 群で179/763例 (23.5%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、CPB7.5+群では高血圧28例 (3.8%)、腹痛23例 (3.1%)、嘔吐及び発熱性好中球減少症各17例 (2.3%)、便秘15例 (2.0%)、イレウス、塞栓症及び肺塞栓症各12例 (1.6%)、疲労及び呼吸困難各11例 (1.5%)、下痢10例 (1.3%)、悪心、発熱及び創合併症各9例 (1.2%)、過敏症8例 (1.1%)、小腸閉塞、感染及び胸痛各7例 (0.9%)、腸閉塞、医療機器関連感染、低血圧、末梢性感覚ニューロパチー及び頭痛各6例 (0.8%)、尿路感染、血栓症及び失神各5例 (0.7%)、治癒不良、好中球減少症、失神寸前の状態及び女性生殖器瘻各4例 (0.5%)、大腸穿孔、好中球減少性敗血症、リンパ嚢腫、活動状態低下、白血球減少症、癍痕ヘルニア及び関節痛各3例 (0.4%)、腹水、上腹部痛、十二指腸閉塞、腹部ヘルニア、膵炎、腎盂腎炎、敗血症、上気道感染、带状疱疹、皮膚感染、腹膜感染、末梢性虚血、血小板減少症、浮動性めまい、脳虚血、末梢性運動ニューロパチー、鼻出血、心筋梗塞、背部痛、瘻孔、ヘモグロビン、好中球数減少、タンパク尿、腔出血、うつ病、発疹及び脱水各2例 (0.3%)、CP 群では腹痛16例 (2.1%)、発熱及び発熱性好中球減少症各11例 (1.4%)、嘔吐10例 (1.3%)、イレウス及び好中球減少症各9例 (1.2%)、便秘、悪心及び尿路感染各6例 (0.8%)、亜イレウス、疲労、呼吸困難、ヘモグロビン及び過敏症各5例 (0.7%)、腹水、感染、塞栓症及び全身健康状態低下各4例 (0.5%)、下痢、小腸閉塞、医療機器関連感染、好中球減少性敗血症、失神、心不全及

び腎不全各3例(0.4%)、腸閉塞、上腹部痛、小腸炎、悪寒、血小板減少症、貧血、浮動性めまい、肺塞栓症、胸水、上腕骨骨折、心筋梗塞、洞性頻脈、背部痛及び胆嚢炎各2例(0.3%)であった。このうち、CPB7.5+群の高血圧23例、発熱性好中球減少症17例、嘔吐13例、腹痛12例、肺塞栓症11例、塞栓症10例、便秘及び疲労各9例、悪心及び過敏症各8例、下痢、呼吸困難及び創合併症各7例、末梢性感覚ニューロパチー6例、頭痛5例、イレウス、好中球減少症、血栓症、発熱、治癒不良及び女性生殖器瘻各4例、小腸閉塞、大腸穿孔、白血球減少症、低血圧、胸痛、好中球減少性敗血症、感染、尿路感染及び関節痛各3例、腸閉塞、血小板減少症、末梢性虚血、帯状疱疹、腹膜感染、失神、浮動性めまい、末梢性運動ニューロパチー、鼻出血、ヘモグロビン、好中球数減少、心筋梗塞、瘻孔及び発疹各2例、上腹部痛、活動状態低下、腎盂腎炎、敗血症、医療機器関連感染、上気道感染、皮膚感染、脳虚血、錯感覚、失神寸前の状態、背部痛、タンパク尿、うつ病、脱水、の各1例、CP群の発熱性好中球減少症11例、好中球減少症9例、嘔吐及び発熱各6例、ヘモグロビン及び過敏症各5例、腹痛及び悪心各4例、便秘、イレウス、塞栓症、疲労、好中球減少性敗血症及び腎不全各3例、下痢、血小板減少症、貧血、感染及び呼吸困難各2例、上腹部痛、亜イレウス、悪寒、全身健康状態低下、尿路感染、失神、浮動性めまい、心筋梗塞及び洞性頻脈各1例は、治験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、CPB7.5+群で118/746例(15.8%)に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、高血圧22例(2.9%)、肺塞栓症8例(1.1%)、腹痛7例(0.9%)、塞栓症、関節痛及びタンパク尿各6例(0.9%)、大腸穿孔、イレウス、小腸閉塞、嘔吐、末梢性運動ニューロパチー、失神、呼吸困難、発熱及び女性生殖器瘻各3例(0.4%)、便秘、腸閉塞、頭痛、末梢性ニューロパチー、胸痛、疲労、治癒不良、関節硬直、ALT増加及び過敏症各2例(0.2%)であった。このうち、高血圧18例、肺塞栓症8例、関節痛6例、塞栓症及びタンパク尿各5例、大腸穿孔、末梢性運動ニューロパチー、呼吸困難及び女性生殖器瘻各3例、小腸閉塞、嘔吐、便秘、頭痛、末梢性ニューロパチー、胸痛、疲労、治癒不良、関節硬直及び過敏症各2例、腹痛、腸閉塞及び失神及びALT増加各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (AVF2949g試験)

有害事象は、44/44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32/44例(72.7%)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った。

事象名	発現率が10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 44例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44 (100)	25 (56.8)
悪心	15 (34.1)	1 (2.3)
下痢	15 (34.1)	1 (2.3)
疲労	14 (31.8)	2 (4.5)
高血圧	13 (29.5)	4 (9.1)
頭痛	13 (29.5)	0
腹痛	13 (29.5)	2 (4.5)
関節痛	12 (27.3)	0
嘔吐	11 (25.0)	1 (2.3)
腹部膨満	9 (20.5)	2 (4.5)
発熱	8 (18.2)	1 (2.3)
呼吸困難	7 (15.9)	2 (4.5)
タンパク尿	7 (15.9)	0
浮動性めまい	7 (15.9)	0
便秘	7 (15.9)	0

事象名	例数 (%)	
	本薬群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
尿路感染	6 (13.6)	1 (2.3)
発疹	6 (13.6)	0
体重減少	5 (11.4)	0
脱水	5 (11.4)	1 (2.3)
発声障害	5 (11.4)	0
不安	5 (11.4)	0

重篤な有害事象は、18/44例（40.9%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、小腸塞栓4例（9.1%）、消化管穿孔3例（6.8%）であった。このうち、消化管穿孔3例は、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、13/44例（29.5%）に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、小腸閉塞3例（6.8%）、消化管穿孔2例（4.5%）であった。このうち、消化管穿孔2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅲ相試験（AVF4095g試験）

有害事象は、CGB15+群で247/247例（100%）、CGP 群で233/233例（100%）に認められ、本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ214/247例（86.6%）、151/233例（64.8%）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った。

事象名	いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	CGP 群 233 例		CGB15+群 247 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	233 (100)	192 (82.4)	247 (100)	221 (89.5)
疲労	175 (75.1)	10 (4.3)	201 (81.4)	16 (6.5)
好中球減少症	161 (69.1)	119 (51.1)	170 (68.8)	127 (51.4)
悪心	153 (65.7)	3 (1.3)	177 (71.7)	10 (4.0)
貧血	138 (59.2)	44 (18.9)	130 (52.6)	39 (15.8)
血小板減少症	119 (51.1)	79 (33.9)	143 (57.9)	99 (40.1)
便秘	120 (51.5)	1 (0.4)	127 (51.4)	2 (0.8)
頭痛	70 (30.0)	2 (0.9)	120 (48.6)	9 (3.6)
鼻出血	33 (14.2)	1 (0.4)	134 (54.3)	12 (4.9)
下痢	67 (28.8)	4 (1.7)	92 (37.2)	7 (2.8)
嘔吐	67 (28.8)	3 (1.3)	78 (31.6)	5 (2.0)
呼吸困難	56 (24.0)	4 (1.7)	72 (29.1)	11 (4.5)
脱毛症	63 (27.0)	0	63 (25.5)	0
高血圧	20 (8.6)	1 (0.4)	100 (40.5)	40 (16.2)
腹痛	57 (24.5)	5 (2.1)	57 (23.1)	8 (3.2)
関節痛	44 (18.9)	2 (0.9)	68 (27.5)	5 (2.0)
食欲減退	60 (25.8)	0	47 (19.0)	1 (0.4)
咳嗽	42 (18.0)	0	62 (25.1)	0
発疹	48 (20.6)	1 (0.4)	50 (20.2)	1 (0.4)
浮動性めまい	39 (16.7)	2 (0.9)	55 (22.3)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	49 (21.0)	3 (1.3)	43 (17.4)	2 (0.8)
発熱	43 (18.5)	0	43 (17.4)	2 (0.8)
不眠症	35 (15.0)	0	50 (20.2)	0
末梢性浮腫	45 (19.3)	1 (0.4)	38 (15.4)	0
背部痛	30 (12.9)	1 (0.4)	49 (19.8)	2 (0.8)

事象名	例数 (%)			
	CGP 群 233 例		CGB15+群 247 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋肉痛	32 (13.7)	0	42 (17.0)	0
尿路感染	38 (16.3)	1 (0.4)	34 (13.8)	2 (0.8)
低マグネシウム血症	35 (15.0)	3 (1.3)	34 (13.8)	0
白血球減少症	32 (13.7)	18 (7.7)	36 (14.6)	21 (8.5)
四肢痛	33 (14.2)	2 (0.9)	34 (13.8)	2 (0.8)
口腔咽頭痛	23 (9.9)	0	40 (16.2)	0
挫傷	21 (9.0)	0	42 (17.0)	0
上気道感染	26 (11.2)	0	36 (14.6)	0
そう痒症	27 (11.6)	0	34 (13.8)	0
味覚異常	30 (12.9)	0	31 (12.6)	0
粘膜の炎症	22 (9.4)	0	38 (15.4)	0
副鼻腔炎	20 (8.6)	1 (0.4)	36 (14.6)	1 (0.4)
うつ病	24 (10.3)	0	30 (12.1)	1 (0.4)
骨痛	26 (11.2)	0	28 (11.3)	2 (0.8)
口内炎	15 (6.4)	0	37 (15.0)	0
好中球数減少	23 (9.9)	14 (6.0)	29 (11.7)	16 (6.5)
消化不良	28 (12.0)	1 (0.4)	24 (9.7)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	21 (9.0)	7 (3.0)	30 (12.1)	8 (3.2)
無力症	27 (11.6)	3 (1.3)	24 (9.7)	2 (0.8)
悪寒	22 (9.4)	0	28 (11.3)	0
タンパク尿	9 (3.9)	1 (0.4)	41 (16.6)	20 (8.1)
疼痛	27 (11.6)	1 (0.4)	23 (9.3)	0
不安	18 (7.7)	0	29 (11.7)	0
血小板数減少	24 (10.3)	14 (6.0)	22 (8.9)	14 (5.7)
低カリウム血症	25 (10.7)	6 (2.6)	21 (8.5)	5 (2.0)
薬物過敏症	18 (7.7)	6 (2.6)	28 (11.3)	10 (4.0)
発声障害	8 (3.4)	0	32 (13.0)	0

重篤な有害事象は、CGB15+群で86/247例 (34.8%)、CGP 群で58/233例 (24.9%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症8例 (3.2%)、貧血6例 (2.4%)、鼻出血5例 (2.0%)、小腸閉塞、高血圧及び薬物過敏症各4例 (1.6%)、悪心、腹痛、可逆性後白質脳症症候群及び肺炎各3例 (1.2%)、嘔吐、胃炎、発熱性好中球減少症、失神、呼吸困難、肺塞栓症、深部静脈血栓症、動脈塞栓症、発熱、筋骨格系胸痛及び脱水各2例 (0.8%)、CGP 群では血小板減少症8例 (3.4%)、小腸閉塞及び発熱各6例 (2.6%)、発熱性好中球減少症4例 (1.7%)、好中球減少症、呼吸困難、肺塞栓症、薬物過敏症、胆嚢炎及び脱水各3例 (1.3%)、嘔吐、イレウス、便秘、肺炎、蜂巣炎、過敏症、うつ血性心不全各2例 (0.9%) であった。このうち、CGB15+群の鼻出血4例、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群各3例、貧血及び発熱各2例、深部静脈血栓症、動脈塞栓症、失神、血小板減少症、発熱性好中球減少症、肺塞栓症及び腹痛各1例、CGP 群の血小板減少症、好中球減少症、肺塞栓症、イレウス、うつ血性心不全及び脱水各1例は、本薬又はプラセボ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、CGB15+群で49/247例 (19.8%)、CGP 群で11/233例 (4.7%) に認められた。2例以上に認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、CGB15+群では高血圧9例 (3.6%)、タンパク尿6例 (2.4%)、血小板減少症及び好中球減少症各4例 (1.6%)、可逆性後白質脳症症候群及び鼻出血各3例 (1.2%)、表在性血栓性静脈炎、頭痛、一過性脳虚血発作、嘔吐、貧血及び肺塞栓症各2例 (0.8%)、CGP 群では血小板減少症及び胆嚢炎各2例 (0.9%) であった。このうち、CGB15+群の高血圧9例、タンパク尿6例、可逆性後白質脳症症候群及び好中球減少症各3例、頭痛、血小板

減少症及び鼻出血各2例、表在性血栓性静脈炎、一過性脳虚血発作、嘔吐、貧血及び肺塞栓症各1例、CGP 群の血小板減少症1例は、本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

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、5.3.5.1-2）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、治験実施計画書からの逸脱（中止基準の不遵守）、補足的な説明を行った治験協力者が同意文書に記名捺印又は署名及び日付の記入をし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、本薬の卵巣癌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、卵巣癌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、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 9 月 26 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 10 月 5 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 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「3. (i) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法未治療の International Federation of Gynecology and Obstetrics (以下、「FIGO」) Stage III/IV の上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌及び卵管癌 (以下、纏めて「卵巣癌」) 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (以下、「GOG-0218 試験」) におけるカルボプラチン (以下、「CBDCA」) とパクリタキセル (以下、「PTX」) との併用投与 (以下、「CP レジメン」) にベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を上乗せした CPB15+群の有効性は示されたこと等から、本薬の用量として「15mg/kg」を設定する旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「3. (i) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、卵巣癌患者に対する本薬と CP レジメンとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

また、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な経験と知識を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び CP レジメンの休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬と CP レジメンとの併用投与は忍容可能であると判断した。

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。

- 卵巣癌では脳転移は稀であることを踏まえ、卵巣癌患者において、他の既承認の適応と比較して「脳転移を有さない中枢神経系の出血」が増加しているか否か確認する必要がある。

機構は、以下のように考える。

GOG-0218 試験及び BO17707 試験において、中枢神経系の出血が認められた患者はそれぞれ 3 例 (このうち、脳転移を有していた患者は BO17707 試験の 1 例 (Grade 4)) であった。卵巣癌患者における「脳転移を有さない中枢神経系の出血」の発現率は、他の既承認の適応での発現率 (「平成 24 年 5 月 30 日付け調査結果報告書 アバスチン点滴静注用

100mg/4mL、同 400mg/16mL」*参照)と比較して大きな差異は認められていないことを踏まえると、患者の状態に応じて適切に処置を行うことにより、本薬は卵巣癌患者においても忍容可能であると判断した。

*: 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ために纏められた報告書。13の無作為化比較試験(結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、乳癌、腎細胞癌又は膀胱癌が対象であり、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)において、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、脳出血に関するレトロスペクティブな検討が行われ、「安全性解析対象における中枢神経系出血」は16/4,648例(0.3%)であり、このうち、「脳転移を有する中枢神経系出血」は3/91例(3.3%)であった。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「3.(i) <審査の概略> (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、本薬は、化学療法未治療の日本人卵巣癌(FIGO Stage III/IV)患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。したがって、添付文書の臨床成績の項において、GOG-0218試験の対象患者が化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者であったことを記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「卵巣癌」と設定することが適切であると判断した。

- FIGO Stage II以下の卵巣癌患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。

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

- 近年、PTXが3週間間隔で投与される「CPレジメン」と比較して、PTXが1週間間隔で投与される「Dose dense TCレジメン」で全生存期間が有意に延長した臨床試験成績が報告されており(Lancet 2009; 374: 1331-8)、今後、卵巣癌患者に対してはDose dense TCレジメンが標準的に用いられると考えることから、Dose dense TCレジメンと本薬を併用投与した際の有効性及び安全性の情報は重要である。
- 下記の点を考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「FIGO Stage II以下の卵巣癌患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。」と記載するよりは、「FIGO Stage III以上の卵巣癌患者に投与すること。」と記載することが合理的である。
 - FIGO Stage II以下の卵巣癌患者における本薬の安全性情報は、本薬の用量は承認用量よりは低い7.5mg/kgであったものの、海外第III相試験(BO17707試験)から得られていること。
 - 一般に全身状態の悪いFIGO Stage III以上の卵巣癌患者で本薬15mg/kgの忍容が可能であれば、より全身状態の良いFIGO Stage II以下の卵巣癌患者においても本薬15mg/kgの忍容は可能と考えること。

機構は、本薬とDose dense TCレジメンとの併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法未治療のFIGO Stage I/II A (Grade 3又は明細胞癌)又はStage II B~IVの卵巣癌患者189例を対象に、本薬7.5mg/kgとDose dense TCレジメンとの併用投与の有効性及び安全性を検討する海外第II相試験(以下、「MO22225試験」)が実施された(PFSの中央値[95%信頼区間]は23.7カ月[19.8カ月, 26.4カ月])ものの、現時点では、当該併用投与の有効性及び安全性は検証されていない。卵巣癌に対する初回化学療法としてDose dense TCレジメンは国内外のガイドラインで推奨されており、実地診療において当該併用投与が行われる可能性はあると考えることから、資材等を用いて注意喚起を行う。なお、本薬とDose dense

TC レジメンを併用する試験として、層別因子として本薬の併用の有無を含んだ CP レジメンと Dose dense TC レジメンとの非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験（GOG-0262 試験）が実施中である。

機構は、以下のように考える。

現時点では、Dose dense TC レジメンと本薬との併用投与における本薬の有効性及び安全性が検証された臨床試験成績は得られておらず、現時点では推奨できないと考えることから、資材等を用いて注意喚起を行う旨の申請者の説明を了承した。

また、Dose dense TC レジメンと本薬との併用投与に関する試験成績は重要と考えることから、新たな情報が得られた際には、医療現場に遅滞なく情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、Dose dense TC レジメンと本薬との併用投与に関する上記の内容について申請者に指示するとともに、以下のように効能・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>

卵巣癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。
- 「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理解した上で、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「3.(i) <審査の概略> (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、「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。」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において、GOG-0218 試験における本薬の最大投与サイクル数が21サイクルであった旨を記載した上で、用法・用量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ことが適切であると判断した。

- 本薬は CBDCA と PTX との併用により開始すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本薬単独投与を継続すること（本薬を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。「臨床成績」の項参照）。

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。

以上より、機構は、以下のように用法・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よう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬は CBDCA と PTX との併用により開始すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用終了後も本薬単独投与を継続すること（本薬を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。「臨床成績」の項参照）。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「3.(i)＜審査の概略＞(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、卵巣癌患者に対する本薬とCPレジメンとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤投与時に認められる既知の事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないこと、本薬の使用実態下における日本人での安全性情報は一定程度蓄積されていること等を踏まえると、本薬の承認後直ちに卵巣癌患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動において安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性及び有効性検討事項を設定すること、並びに追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画の概要

安全性検討事項（全効能に共通）		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 出血 動脈血栓塞栓症 高血圧、高血圧性クレーゼ うっ血性心不全 タンパク尿、ネフローゼ症候群 創傷治癒遅延 消化管穿孔 可逆性後白質脳症症候群（PRES） 骨髄抑制 静脈血栓塞栓症 瘻孔 ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction 間質性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> 血栓性微小血管症（TMA） 肺高血圧症 顎骨壊死 胚・胎児発生に対する影響 心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く） 骨端軟骨異形成 胆嚢穿孔 感染症 	なし
有効性に関する検討事項（本効能追加に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

本効能追加に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書等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。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成25年6月14日付けで追加）
 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

卵巣癌

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 25 年 6 月 14 日付けで追加)

[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、卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 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] (変更なし、二重線部は本承認申請後の平成 25 年 6 月 14 日付けで追加)

1. 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. 咯血 (2.5mL 以上の鮮血の咯出) の既往のある患者 [肺出血 (咯血) 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、二重線部は本承認申請後の平成25年6月14日付けで追加)

- (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。
- (4) 卵巣癌の場合
 - 1) FIGO Stage III以上の卵巣癌患者に投与すること。
 - 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成25年6月14日付けで追加)

- (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、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること。
 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、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) 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。「臨床成績」の項参照）。
- (7) 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。