

## 審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL、同点滴静注用400 mg/16 mL  
[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 27 年 9 月 17 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 25 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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 4 月 12 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 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL  
[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 27 年 9 月 17 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（27 薬）第 364 号、平成 27 年 9 月 14 日付け薬食審査発 0914 第 1 号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の進行又は再発の子宮頸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、下記の承認条件を付した上で、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。なお、骨盤部における瘻孔について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [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  
進行又は再発の子宮頸癌

（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 5 mg/kg（体重）又は10 mg/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 7.5 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。

[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 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。

[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 10 mg/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 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[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 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。

[進行又は再発の子宮頸癌]

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 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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 28 年 2 月 29 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[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 27 年 9 月 17 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・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 <u>進行・再発の子宮頸癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌] <ul style="list-style-type: none"><li>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 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/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。</li><li>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 7.5 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。</li></ul> [扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌] <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。</p> [手術不能又は再発乳癌] <p>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 10 mg/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。</p> [悪性神経膠腫]
-------------	---

通常、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブ（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。

[進行・再発の子宮頸癌]

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 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。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 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 .....	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	21

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CI	Confidence interval	信頼区間
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
FIGO 分類	FIGO Staging criteria	国際産婦人科連合の臨床進行期分類
GOG	Gynecologic Oncology Group	婦人科腫瘍臨床研究グループ
ITT	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data	

	Query	
OS	Overall survival	全生存期間
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
PTX/CBDCA		パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与
PTX/CDDP		パクリタキセル及びシスプラチンの併用投与
PTX/ノギテカン		パクリタキセル及びノギテカン塩酸塩の併用投与
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
一変申請		承認事項一部変更承認申請
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		子宮頸癌治療ガイドライン 2011 日本婦人科腫瘍学会編
本薬		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
本薬/PTX/CDDP		ベバシズマブ（遺伝子組換え）、パクリタキセル及びシスプラチンの併用投与
本薬/PTX/ノギテカン		ベバシズマブ（遺伝子組換え）、パクリタキセル及びノギテカン塩酸塩の併用投与

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Genentech 社により創製されたヒトの 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。

本邦において、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」、2013 年 6 月に「悪性神経膠腫」、2013 年 11 月に「卵巣癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

子宮頸癌に対する本薬の臨床開発として、海外において、GOGにより、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）が2009年4月から実施された。米国では、GOG-0240試験を主要な試験成績として、2014年4月に本薬の承認申請が行われ、2014年8月に「Avastin (Bevacizumab) , in combination with paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix.」を効能・効果として承認された。EUでは、GOG-0240試験を主要な試験成績として、2014年6月に本薬の承認申請が行われ、2015年3月に「Avastin (Bevacizumab) , in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, is indicated for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 1 月時点において、本薬は、子宮頸癌に関する効能・効果にて 67 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（JO29569 試験）が、■■■■ 年 ■ 月から実施された。

今般、GOG-0240 試験及び JO29569 試験を主要な試験成績として、子宮頸癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「子宮頸癌」を予定される効能・効果として、2015 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（27 薬）第 364 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の初回承認申請時等に提出された資料等から、子宮頸癌に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬は、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、腫瘍の増殖を抑制する。子宮頸癌組織で VEGF が高発現していることを示唆する報告（Gynecol Oncol 1998; 68: 38-44、Br J Cancer 2000; 83: 620-5 等）等を踏まえると、子宮頸癌においても VEGF を介した血管新生が腫瘍増殖に関与していると考えられることから、子宮頸癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 1 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	JO29569	II	手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌	8	本薬/PTX/CDDP	忍容性 安全性 有効性
	海外	GOG-0240	III	手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌	452 ①114 ②115 ③111 ④112	①PTX/CDDP ②本薬/PTX/CDDP ③PTX/ノギテカン ④本薬/PTX/ノギテカン	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験における各併用投与の用法・用量は表 2 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、「7.2 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 2 各併用投与の用法・用量の一覧

	用法・用量
PTX/CDDP	21 日間を 1 サイクルとして、以下の①～③から治験責任医師が患者ごとに選択する。 ① 第 1 日目に PTX 135 mg/m <sup>2</sup> を 24 時間かけて静脈内投与し、第 2 日目に CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与する。 ② 第 1 日目に PTX 175 mg/m <sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内投与し、CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与する。 ③ 第 1 日目に PTX 175 mg/m <sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内投与し、第 2 日目に CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与する。
本薬/PTX/CDDP	21 日間を 1 サイクルとして、PTX/CDDP との併用で、第 1 又は 2 日目に本薬 15 mg/kg を 30～90 分かけて静脈内投与する。
PTX/ノギテカン	21 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に PTX 175 mg/m <sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内投与し、第 1～3 日目にノギテカン 0.75 mg/m <sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与する。
本薬/PTX/ノギテカン	21 日間を 1 サイクルとして、PTX/ノギテカンとの併用で、第 1 日目に本薬 15 mg/kg を 30～90 分かけて静脈内投与する。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : JO29569 試験<■■■■年■■月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■■年■■月■■日] >)

手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発<sup>1)</sup>の子宮頸癌患者(目標症例数:6例)を対象に、本薬/PTX/CDDP の忍容性、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

投与期間は、疾患進行又は中止基準に合致しない限り継続することとされた。

本試験に登録された 8 例のうち、治験薬の投与開始前に治験を中止した 1 例を除く 7 例に治験薬が投与され、忍容性、安全性及び有効性の解析対象とされた。

忍容性について、治療開始から 21 日間を評価期間として、忍容性評価基準<sup>2)</sup>に該当する患者が登録例数の 34%未満であれば、本薬/PTX/CDDP レジメンは忍容可能と判断することとされた。その結果、忍容性評価基準に該当した患者は、認められなかった。

有効性について、治験責任医師判定による奏効 (RECIST v1.1) は、部分奏効 (PR) が 1/7 例 (14.3%) に認められた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2 海外臨床試験

#### 7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : GOG-0240 試験<2009 年 4 月～2014 年 3 月>)

手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者(目標症例数:450例)を対象に、以下の 2 点を主目的(2つの主要な仮説を評価する計画)とした 2×2 要因の非盲検無作為化比較試験が、海外 165 施設で実施された。

- 化学療法 (PTX/CDDP 又は PTX/ノギテカン) 群と本薬/化学療法 (本薬/PTX/CDDP 又は本薬/PTX/ノギテカン) 群の有効性及び安全性を比較すること。

1) FIGO 分類ⅣB 期及び治療抵抗性を含む。以下、同様。

2) ①7 日以上継続する Grade 4 の好中球数減少、②発熱性好中球減少症、③Grade 4 又は血小板輸血を要する Grade 3 の血小板数減少、④一過性の電解質異常等を除く Grade 3 以上の非血液毒性、又は⑤有害事象によりサイクル 1 の第 1 日目から 6 週間以内にサイクル 2 を開始できない場合。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（PTX/CDDP 又は本薬/PTX/CDDP）群と白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法（PTX/ノギテカン又は本薬/PTX/ノギテカン）群の有効性及び安全性を比較すること。

投与期間は、いずれの群でも疾患進行又は中止基準に合致しない限り継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 452 例（化学療法群：225 例（PTX/CDDP 群 114 例、PTX/ノギテカン群 111 例）、本薬/化学療法群：227 例（本薬/PTX/CDDP 群 115 例、本薬/PTX/ノギテカン群 112 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、12 例（化学療法群 5 例（PTX/CDDP 群 2 例、PTX/ノギテカン群 3 例）、本薬/化学療法群 7 例（本薬/PTX/CDDP 群 4 例、本薬/PTX/ノギテカン群 3 例））には治験薬が投与されず、本薬/化学療法群のうち化学療法のみ実施された 2 例は化学療法群（PTX/CDDP 群 2 例）として取り扱われたため、440 例（化学療法群：222 例（PTX/CDDP 群 114 例、PTX/ノギテカン群 108 例）、本薬/化学療法群 218 例（本薬/PTX/CDDP 群 109 例、本薬/PTX/ノギテカン群 109 例））が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS と設定され、173 及び 346 件の OS イベントが発生した時点で、有効性の評価を目的とした中間解析及び最終解析が計画された。なお、化学療法群と本薬/化学療法群の比較及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群と白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群の比較における有意水準は、それぞれ片側 2.5% と設定され、OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく  $\alpha$ 消費関数 ( $\alpha t^2$ ) が使用された。

有効性について、174 件の OS イベントが発生した時点で中間解析（2012 年 2 月 6 日データカットオフ）が実施された。その結果、化学療法（PTX/CDDP 又は PTX/ノギテカン）に本薬を上乗せ投与した際の有効性に関する解析で得られた検定結果は、事前に規定した有意水準を下回り、有意差が認められたものの、DMC は本試験を継続し、2 回目の中間解析を 2012 年末に実施することを勧告した<sup>3)</sup>。また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（PTX/CDDP 又は本薬/PTX/CDDP）群と白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法（PTX/ノギテカン又は本薬/PTX/ノギテカン）群の有効性について比較された。その結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群の OS のハザード比 [99%CI] は 1.2 [0.82, 1.76] であり、OS の優越性は示されなかったと結論付けられた。なお、当該結果に基づき、治験実施計画書が改訂（2012 年 6 月 25 日付け）され、ノギテカンを CDDP に変更することが許容された。

2012 年 12 月 12 日をデータカットオフ日として、2 回目の中間解析が行われた。なお、当該時点において、271 件の OS イベントが発生していた。その結果、DMC により化学療法群に対する本薬/化学療法群の有意な OS の延長が認められたと判断され、本試験の終了が提言された。当該解析結果が GOG により公表され、本薬の承認申請を目的とした解析を実施するために GOG から Roche 社にデータが移管された。なお、GOG は、データカットオフ後も継続してデータを収集していたために Roche 社に移管されたデータベースには、2012 年 12 月 12 日のデータカットオフ日までに発生し、データベース移管までに収集された 17 件のイベントが追加されており、合計 288 イベントにおける解析が主要解析として Roche 社により実施された。

OS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであった。なお、白

<sup>3)</sup> DMC が第 1 回中間解析の時点で試験中止を勧告せず、第 2 回中間解析の実施を勧告した理由・経緯は不明である。

金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群と比較して、白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群での OS の延長は示されなかった（層別ハザード比 [95%CI] 1.15 [0.91, 1.46]）。

表 3 OS の主要解析結果 (ITT 集団、2012 年 12 月 12 日データカットオフ)

	本薬/化学療法群	化学療法群
例数	227	225
死亡数 (%)	141 (62.1)	147 (65.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.8 [14.1, 19.0]	12.9 [10.9, 15.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.74 [0.58, 0.94]	
p 値 (片側) *2	0.0066	

\*1: 疾患の状態 (FIGO 分類IVB 期、治療抵抗性又は再発)、GOG PS (0, 1)、白金系抗悪性腫瘍剤の投与歴 (あり、なし) 及び割付状況 (白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群、白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2: 疾患の状態 (FIGO 分類IVB 期、治療抵抗性又は再発)、GOG PS (0, 1)、白金系抗悪性腫瘍剤の投与歴 (あり、なし) 及び割付状況 (白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群、白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0140

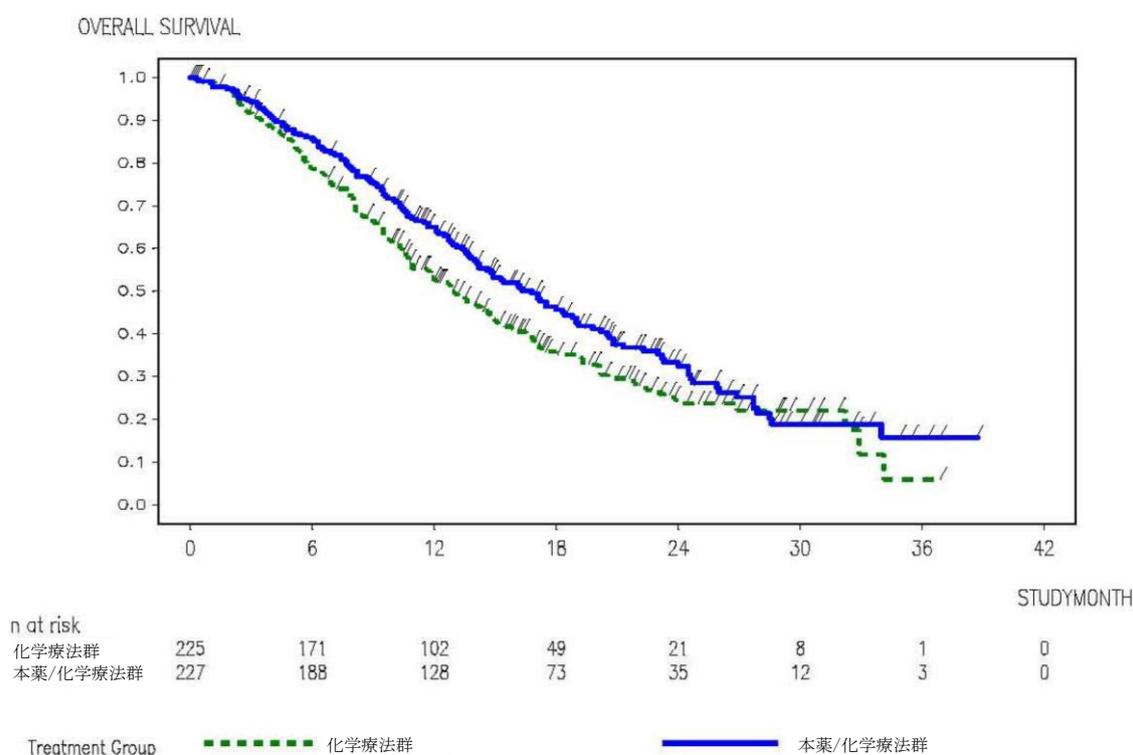


図 1 OS の主解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 12 月 12 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の有害事象による死亡は、本薬/化学療法群 9 例 (本薬/PTX/CDDP 群 4 例、本薬/PTX/ノギテカン群 5 例)、化学療法群 5 例 (PTX/ノギテカン群 5 例) に認められ、疾患進行による死亡例 (本薬/PTX/CDDP 群 1 例) を除く患者の死因は、本薬/PTX/CDDP 群では、回腸穿孔、呼吸困難及び多臓器不全各 1 例、本薬/PTX/ノギテカン群では、好中球減少症 2 例、急性呼吸窮迫症候群、大腸穿孔、突然死、肺炎及び蜂巣炎各 1 例 (重複あり)、PTX/ノギテカン群では骨盤内感染、死亡、肺障害、発熱性好中球減少症及び鼻出血各 1 例であった。このうち、本薬/PTX/CDDP 群の回腸穿孔 1 例、本薬/PTX/ノギテカン群の好中球減少症 2 例、急性呼吸窮迫症候群、大腸穿孔、肺炎及び蜂巣炎各 1 例 (重複あり)、PTX/ノギテカン群の骨盤内感染及び発熱性好中球減少症各 1 例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験（GOG-0240 試験）を中心に評価する方針とした。

また、機構は、日本人の手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の安全性については、国内第Ⅱ相試験（JO29569 試験）を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、GOG-0240 試験における対照群として PTX/CDDP 及び PTX/ノギテカンを設定した理由について、以下のように説明している。

GOG-0240 試験開始時の NCCN ガイドライン（ver.1.2008）において、GOG-0240 試験の対象とされた手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、PTX/CDDP が推奨されていたことから、PTX/CDDP を設定した。

また、NCCN ガイドライン（ver.1.2008）において PTX/ノギテカンは推奨されていなかったものの、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群と白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群の有効性及び安全性を比較することも GOG-0240 試験の目的としていたこと（7.1.2.1 参照）、子宮頸癌患者に対して PTX/ノギテカンの有効性を示唆する臨床試験成績が報告されていたこと（Gynecol Oncol 2004; 92: 635-8）等を考慮して、PTX/ノギテカンも設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 評価項目及び評価結果について

Roche 社で実施された主要解析において、化学療法群に対する本薬/化学療法群の OS の優越性が示された（7.1.2.1 参照）。なお、GOG-0240 試験における化学療法別の本薬の有効性の結果は、表 4 のとおりであり、併用投与する化学療法の差異が、本薬の有効性に及ぼす影響は認められなかった。

表 4 併用投与する化学療法別の有効性（ITT 集団、2012 年 12 月 12 日データカットオフ）

投与群	例数	OS		交互作用 p 値
		中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
本薬/PTX/CDDP	115	17.5 [14.2, 23.0]	0.72 [0.51, 1.02]	0.9286
PTX/CDDP	114	14.3 [10.9, 16.9]		
本薬/PTX/ノギテカン	112	14.9 [12.7, 18.4]	0.76 [0.55, 1.06]	
PTX/ノギテカン	111	11.9 [10.2, 14.7]		

\*: 疾患の状態（FIGO 分類ⅣB 期、治療抵抗性又は再発）、GOG PS（0、1）及び白金系抗悪性腫瘍剤の投与歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰

機構は、本試験では2つの主要な仮説（化学療法群に対する本薬/化学療法群のOSの優越性、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群のOSの優越性）が設定されていたものの、それぞれ有意水準片側2.5%で評価されていることから、試験結果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。

Roche社の作成した統計解析計画書（■■■年■月■日付け）において、2つの主要な仮説に対して、有意水準を片側1.25%とした感度分析の実施を計画していた。感度分析の結果、2回目の中間解析及びRoche社の主要解析における有意水準は、表5のとおりであった。その結果、GOG-0240試験の主要解析時点におけるp値（0.0066）は、表5の有意水準を満たしており、本薬の有効性の頑健性を示す結果であったと考える。なお、2回目の中間解析及びRoche社の主要解析は、同じデータカットオフ日のデータであることから、同じ位置付けの解析と見なして有意水準を算出した。

表5 OSの解析に関するp値と有意水準（ITT集団）

	試験実施計画書		
	p値（片側）	有意水準（片側）	
		2.5%	1.25%
1回目の中間解析（174件*）	0.0013	0.0063	0.0032
2回目の中間解析（271件*）	0.0035	0.0122	0.0059
Roche社の主要解析（288件*）	0.0066	0.0140	0.0068

\*：OSイベント数

また、本試験の目標イベント数（346件）が発生した時点におけるOSの追加解析（2014年3月7日データカットオフ）が実施され、当該解析結果は表6のとおりであり、主要解析の結果と同様の傾向であった。

表6 OSの追加解析結果（ITT集団、2014年3月7日データカットオフ）

	本薬/化学療法群	化学療法群
例数	227	225
死亡数（%）	170（74.9）	180（80.0）
中央値 [95%CI]（カ月）	16.8 [14.8, 19.0]	13.3 [10.9, 15.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.76 [0.62, 0.94]	
p値（片側） *2	0.0063	

\*1：疾患の状態（FIGO分類IVB期、治療抵抗性又は再発）、GOG PS（0、1）、白金系抗悪性腫瘍剤の投与歴（あり、なし）及び割付状況（白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群、白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群）を層別因子とした層別Cox回帰、\*2：疾患の状態（FIGO分類IVB期、治療抵抗性又は再発）、GOG PS（0、1）、白金系抗悪性腫瘍剤の投与歴（あり、なし）及び割付状況（白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群、白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法群）を層別因子とした層別log-rank検定

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、GOG-0240試験の主要評価項目としてOSを設定したことは適切であったと考える。

また、GOG-0240試験の解析計画について、2つの主要な仮説を評価する計画であったこと（7.1.2.1参照）から、多重性の調整を考慮すべきであったと考える。しかしながら、下記の点等を考慮し、GOG-0240試験成績を基に、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- DMCにより化学療法群に対する本薬/化学療法群の有意なOSの延長が認められたと判断された2回目の中間解析、及びRoche社で実施された主要解析の結果は、有意水準片側1.25%（両側2.5%）

として算出された有意水準を下回っていたこと。

- 治験実施計画書に規定されていた目標イベント数（346 件）で行われた追加解析においても本薬の有効性が示されたこと。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 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、以下に示す検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬/化学療法時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までには注意が必要と判断された事象（消化管穿孔、瘻孔、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、間質性肺疾患、骨髄抑制及び感染症）（「平成 25 年 5 月 17 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」参照）、並びに本邦において製造販売後に集積された症例に基づき、添付文書にて新たに注意喚起された血栓性微小血管症（「平成 25 年 10 月 22 日付け薬食安発 1022 第 1 号 別紙 10」）に加え、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等であると判断した。

また、機構は、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知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は子宮頸癌患者においても忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GOG-0240 試験における本薬/化学療法群及び化学療法群の安全性の概要は、表 7 のとおりであった。なお、休薬又は減量に至った有害事象は収集していなかった。

	例数 (%)	
	本薬/化学療法群 218 例	化学療法群 222 例
有害事象	216 (99.1)	219 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	165 (75.7)	127 (57.2)
死亡に至った有害事象	9 (4.1)	5 (2.3)
重篤な有害事象	111 (50.9)	81 (36.5)
投与中止に至った有害事象	56 (25.7)	40 (18.0)

化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、高血圧（本薬/化学療法群：28.9%、化学療法群：6.3%、以下、同順）、鼻出血（17.0%、1.8%）及び体重減少（20.6%、6.8%）であった。化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（11.5%、0.5%）、血栓症（8.3%、2.7%）、感染（6.4%、1.8%）、疲労（14.2%、9.9%）、骨盤痛（5.5%、1.4%）、痔瘻（3.7%<sup>4)</sup>、0%）、好中球減少症（7.8%、4.1%）及び脱水（4.1%、0.5%）であった。また、化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、

<sup>4)</sup> 痔瘻 3.7%（8 例）は、直腸腔瘻 7 例及び直腸瘻 1 例であった。

疲労 (7.8%、0.9%)、痔瘻 (4.6%<sup>5)</sup>、0%)、感染 (6.0%、1.4%)、血栓症 (7.3%、2.7%)、腹痛 (9.6%、5.9%)、悪心 (8.3%、5.0%)、嘔吐 (8.3%、5.0%)、便秘 (5.5%、2.3%) 及び脱水 (4.1%、0.9%) であった。化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象は、認められなかった

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

国内外の安全性について、JO29569 試験及び GOG-0240 試験において本薬/PTX/CDDP レジメンを投与された患者における安全性を比較した。安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 国内外の安全性の概要

	例数 (%)	
	JO29569 試験 7 例	GOG-0240 試験 本薬/PTX/CDDP 群 109 例
有害事象	7 (100)	109 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (71.4)	85 (78.0)
死亡に至った有害事象	0	4 (3.7)
重篤な有害事象	2 (28.6)	50 (45.9)
投与中止に至った有害事象	1 (14.3)	36 (33.0)

GOG-0240 試験と比較して JO29569 試験で発現率が 20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、好中球数減少 (JO29569 試験 : 42.9%、GOG-0240 試験 : 0%、以下、同順)、脱毛症 (100%、59.6%)、倦怠感 (28.6%、0%)、貧血 (28.6%、0%) 及び上気道感染 (28.6%、5.5%) であった。GOG-0240 試験と比較して JO29569 試験で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (28.6%、0%)、高血圧 (28.6%、12.8%)、歯肉炎 (14.3%、0%)、腎盂腎炎 (14.3%、0%)、貧血 (14.3%、0%)、発熱性好中球減少症 (14.3%、2.8%) 及び脱水 (14.3%、3.7%) であった。GOG-0240 試験と比較して JO29569 試験で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (14.3%、1.8%) 及び腎盂腎炎 (14.3%、0%) であった。GOG-0240 試験と比較して JO29569 試験で発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (14.3%、2.8%) 及び血中クレアチニン増加 (14.3%、0%) であった。

さらに、申請者は、既承認の効能・効果では認められず、進行又は再発の子宮頸癌患者に対して本薬を投与した際に新たに認められた有害事象について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果の臨床試験を元に作成された企業中核データシートで注意喚起されていなかった事象で、GOG-0240 試験において、化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は体重減少 20.6%であり、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 6.0%、背部痛及び骨盤痛各 5.5%、痔瘻 3.7%、蜂巣炎 3.2%並びに肛門周囲痛 2.8%であった。

また、JO29569 試験における有害事象のうち、既承認の効能・効果における国内臨床試験<sup>6)</sup> 及び国際共同臨床試験<sup>7)</sup> の日本人患者において発現が認められなかった事象は、斑状丘疹状皮疹、注入部位静脈

<sup>5)</sup> 痔瘻 4.6% (10 例) は、直腸腔瘻 8 例、直腸瘻及び結腸腔瘻各 1 例であった。

<sup>6)</sup> 結腸・直腸癌患者を対象とした JO18157 試験、JO18158 試験及び JO19380 試験、非小細胞肺癌患者を対象とした JO19907 試験、乳癌患者を対象とした JO19901 試験、並びに悪性神経膠腫患者を対象とした JO22506 試験

<sup>7)</sup> 膠芽腫患者を対象とした BO21990 試験、及び卵巣癌患者を対象とした AV03390 試験 (GOG-0218 試験)

炎及び注入部位浮腫各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GOG-0240 試験において、化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者に対して本薬/PTX/CDDP が投与された患者数は限られているものの、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の発現については注意が必要と考える。しかしながら、上記の有害事象は、いずれも本薬、PTX 又は CDDP を単独投与した際に認められる既知の有害事象であることに加え、投与中止等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の子宮頸癌患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、GOG-0240 試験で発現した、子宮頸癌患者において特徴的と考えられる消化管腔瘻・膀胱腔瘻等について検討を行った。

### 7.R.3.2 消化管腔瘻・膀胱腔瘻等

申請者は、本薬投与による消化管腔瘻・膀胱腔瘻等について、以下のように説明している。

消化管腔瘻・膀胱腔瘻等として、瘻孔/膿瘍（消化管以外）及び MedDRA 標準検索式の「消化管穿孔」に該当する事象について、症例報告書を基に医学的に再評価して再集計した。

GOG-0240 試験における、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況

	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 218 例		化学療法群 222 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管腔瘻・膀胱腔瘻等	23 (10.6)	16 (7.3)	5 (2.3)	5 (2.3)
直腸腔瘻	13 (6.0)	8 (3.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
膀胱腔瘻	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)
腸腔瘻	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
膀胱直腸腔瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
腔瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
直腸瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
回腸直腸腔瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
結腸腔瘻	1 (0.5)	0	0	0

死亡に至った消化管腔瘻・膀胱腔瘻等は、認められなかった。重篤な消化管腔瘻・膀胱腔瘻等は、本薬/化学療法群で 19 例（8.7%：直腸腔瘻 10 例、膀胱腔瘻、腸腔瘻各 2 例、膀胱直腸腔瘻、腔瘻、直腸瘻、回腸直腸腔瘻及び結腸腔瘻各 1 例）、化学療法群で 4 例（1.8%：膀胱腔瘻 2 例、直腸腔瘻及び膀胱直腸腔瘻各 1 例）に認められ、本薬/化学療法群の 17 例（直腸腔瘻 9 例、膀胱腔瘻、腸腔瘻各 2 例、腔瘻、直腸瘻、回腸直腸腔瘻及び結腸腔瘻各 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管腔瘻・膀胱腔瘻等は、本薬/化学療法群で 7 例（3.2%）、化学療法群で 1 例（0.5%）に認められた。

なお、JO29569 試験において、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等に該当する有害事象は認められなかった。

機構は、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現時期及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現時期の中央値（範囲）は、本薬/化学療法群では 4.5 サイクル（1～12 サイクル）、化学療法群では 3 サイクル（1～4 サイクル）であり、好発時期に特定の傾向は認められなかった。

また、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等を発現した骨盤部への放射線療法歴を有する患者は、化学療法群で 5/5 例、本薬/化学療法群で 22/23 例であった。なお、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等を発現していない患者においては、放射線療法の照射部位に関する情報は収集しておらず放射線療法歴の有無のみを情報収集していたことから、放射線療法歴の有無と消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現の関係を検討した。その結果、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現は、放射線療法歴がない患者では化学療法群で 0/43 例（0%）、本薬/化学療法群で 1/46 例（2.2%）であり、放射線療法歴を有する患者は、化学療法群で 5/179 例（2.8%）、本薬/化学療法群で 22/172 例（12.8%）に認められた。

現時点で消化管腔瘻・膀胱腔瘻等を発現した患者は少なく、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等のリスク因子について結論付けることは困難であるものの、放射線療法歴は、リスク因子となる可能性があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GOG-0240 試験において、化学療法群と比較して、本薬/化学療法群で消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現率が高く、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管腔瘻・膀胱腔瘻等が認められていることから、本薬の投与による消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現に注意が必要である。また、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等を発現した患者の大部分が骨盤部への放射線療法歴を有していることから、当該患者に対して本薬を投与する際には、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現に特に注意が必要であると考ええる。したがって、臨床試験における消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況及び発現した患者における骨盤部への放射線療法歴に関する情報については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考ええる。

#### 7.R.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、「進行・再発の子宮頸癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 「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、本薬の有効性及び安全性に関する検討の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、並びに以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、GOG-0240 試験では、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者が対象とされた旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を「進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「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。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬の記載内容については、以下の内容であった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (ver.1.2016) :  
GOG-0240 試験の結果により、進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療として、本薬/PTX/CDDP 及び本薬/PTX/ノギテカンが強く推奨され、本薬と PTX/CBDCA との併用投与も推奨される。また、本薬単独投与は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
- 米国 NCI-PDQ (2015 年 4 月 21 日版) :  
本薬/PTX/CDDP は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する標準的な治療の一つである。
- 国内診療ガイドライン (金原出版、2011 年) :  
本薬と化学療法を併用した無作為化比較試験が計画されている。

##### <教科書>

- 新臨床腫瘍学 第4版 (南江堂、2015 年) :  
GOG-0240 試験において、奏効率、無増悪生存期間及び OS のいずれにおいても、化学療法群と比較して本薬/化学療法群が優れていた。また、本薬単独投与でも子宮頸癌に対して有効性が認められた。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA) :  
GOG-0240 試験の結果、進行又は再発の子宮頸癌患者において、化学療法群と比較して本薬/化学療法群で OS の延長が示された。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした GOG-0240 試験の結果、化学療法群に対して本薬/化学療法群の有効性が示されたことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は当該患者に対する治療選択肢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、GOG-0240 試験に組み入れられた患者の詳細を記載し、効能・効果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、本薬の効能・効果を「進行・再発の子宮頸癌」と設定することは可能と判断した。

- 「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JO29569 試験における、治験責任医師判定による奏効率の結果は 14.3% (1/7 例) であった (7.1.1.1 参照) が、極めて限られた症例数での検討結果であり、日本人の進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性について評価することには限界があると考えられる。一方、本薬に関しては、既承認の効能・効果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考慮すると、海外で実施された GOG-0240 試験の結果に基づき、本薬は日本人の進行又は再発の子宮頸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」と判断し、上記の申請者の説明を了承した。

#### 7.R.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（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。」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において、以下の内容が設定されていた。

- 本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始し、本薬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。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり、「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 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。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬は PTX を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始し、本薬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。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 日本人の子宮頸癌患者においては、本薬/PTX/ノギテカンの投与経験はない。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

##### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

化学療法歴を有する進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、本薬 15 mg/kg を3週間間隔で投与することの有効性、安全性等を検討する目的の海外第Ⅱ相試験（GOG-0227C 試験）において、11/46 例（23.9%）で6カ月以上の無増悪生存が認められ、安全性についても忍容可能であった（J Clin Oncol 2009; 27: 1069-74）。

以上の結果等から、本薬の用法・用量を、1回 15 mg/kg を3週間間隔で投与することと設定した GOG-0240 試験において、進行又は再発の子宮頸癌患者における本薬の有効性及び安全性が示されたことから、当該用法・用量を申請用法・用量として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 7.R.5.2 本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について

進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした GOG-0240 試験の結果、本薬は PTX/CDDP 又は PTX/ノギテカンとの併用投与により臨床的有用性が示されたものの、申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤が PTX/CDDP 又は PTX/ノギテカンに限定されていなかった。機構は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対して本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について、用法・

用量に関連する使用上の注意の項でPTX/CDDP又はPTX/ノギテカンに限定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

進行又は再発の子宮頸癌患者に対して本薬をPTX/CDDP又はPTX/ノギテカン以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床的有用性は示されておらず、当該患者に対して本薬をPTX/CDDP又はPTX/ノギテカン以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与することは、積極的には推奨されないと考える。

しかしながら、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤については、下記の点等を考慮すると、子宮頸癌を対象として得られている臨床試験成績、患者の前治療歴等に応じて医師が選択できるようにすべきであると考え。したがって、添付文書の臨床成績の項に、GOG-0240試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤はPTX/CDDP又はPTX/ノギテカンであったことを記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する必要がある旨を注意喚起する必要はあるものの、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤をPTX/CDDP又はPTX/ノギテカンに限定する必要はないと考える。

- GOG-0240試験の結果、PTX/CDDP又はPTX/ノギテカンのいずれに対しても本薬の上乗せ効果が認められていること（7.R.2.2参照）に加え、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（PTX/CDDP又は本薬/PTX/CDDP）群と比較して、白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法（PTX/ノギテカン又は本薬/PTX/ノギテカン）群の有効性が明らかに劣る成績ではなかったこと（7.1.2.1参照）。
- 進行又は再発の子宮頸癌患者における本薬とPTX/CBDCAとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、当該患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）の結果、PTX/CBDCAとPTX/CDDPの臨床的有用性は同様であった旨の報告（J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35）等を考慮し、NCCNガイドライン（ver.1.2016）では本薬とPTX/CBDCAとの併用投与が推奨されていること。
- JCOG0505試験の部分集団解析の結果、特にCDDPの前治療歴を有する患者ではPTX/CDDPと比較してPTX/CBDCAの有効性が上回ることが示唆される結果が得られている。当該結果を踏まえると、進行又は再発の子宮頸癌患者では、前治療としてCDDPを含む同時化学放射線療法が行われることが多いことから、本薬の適用となる患者に対してはPTX/CDDPよりもPTX/CBDCAが選択される可能性が高いと考えること。
- 既承認の効能・効果である進行・再発の非小細胞肺癌患者等において、本薬/PTX/CBDCAの安全性が確認されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GOG-0240試験の結果、PTX/CDDP又はPTX/ノギテカンとの併用投与において本薬の臨床的有用性が示されたことを考慮すると、進行又は再発の子宮頸癌患者に対して本薬を投与する際には、少なくともPTXと併用投与する必要があると考える。

また、日本人患者に対して本薬をPTX/ノギテカンと併用投与した臨床試験成績は得られておらず、当該併用投与の忍容性及び安全性は不明であること等から、日本人患者に対する本薬/PTX/ノギテカンは推奨されないと考える。

以上より、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と考えるものの、添付文書の臨床成績の項において、GOG-0240試験では、PTX/CDDP又はPTX/ノギテカンと本薬との併用投与が行われたことを記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に

において下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬は PTX を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始し、本薬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。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 日本人の子宮頸癌患者においては、本薬/PTX/ノギテカンの投与経験はないこと。

### 7.R.5.3 本薬の単独投与について

申請者は、本薬の単独投与について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（GOG-0227C 試験）において、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に本薬 15 mg/kg を単独投与した際の有効性及び安全性を示唆する結果が得られている（J Clin Oncol 2009; 27: 1069-74）。ただし、GOG-0240 試験において、本薬は PTX/CDDP 又は PTX/ノギテカンとの併用投与により臨床的有用性が示されていることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用で投与を開始する旨に加え、本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の理由等から、進行・再発の子宮頸癌患者を対象に使用実態下における消化管腔瘻の発現のみを確認することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

- GOG-0240 試験において、化学療法群と比較して本薬/化学療法群で消化管腔瘻の発現率が高かったこと（7.R.3.2 参照）。
- 本薬の安全性プロファイルは、消化管腔瘻を除いて、癌腫によらず概ね類似していること。

重点調査項目については、消化管腔瘻以外は情報収集を行わないことから設定しない予定である。

調査予定症例数については、GOG-0240 試験における消化管腔瘻の発現状況等を考慮し、130 例と設定した。

観察期間については、GOG-0240 試験における消化管腔瘻の発現が概ね本薬投与後 8 サイクル以内であり、8 サイクル終了までの期間の中央値が 176 日間であることから、6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JO29569 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、本邦での使用実態下における本薬の安全性等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。

GOG-0240 試験では、消化管腔瘻以外に膀胱腔瘻等の発現が認められていることに加えて、骨盤部への放射線療法が消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現リスクである可能性があること（7.R.3.2 参照）から、骨盤部における瘻孔の発現について情報収集を行うことが適切と考える。なお、特定の事象に限定して情報収集を行う調査計画とすることから、骨盤部における瘻孔については、重点調査項目とすることが適切であると考えられる。

調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目の内容を考慮した上で、再検討する必要があると考える。

## 7.2 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「7.1 評価資料」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。

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験（JO29569 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。3 例以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 3 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)	
	7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	5 (71.4)
胃腸障害		
悪心	4 (57.1)	0
便秘	3 (42.9)	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	3 (42.9)	0
血管障害		
高血圧	3 (42.9)	2 (28.6)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	7 (100)	0
臨床検査		
好中球数減少	3 (42.9)	2 (28.6)

重篤な有害事象は 2/7 例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は腎盂腎炎及び発熱性好中球減少症各 1 例 (14.3%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/7 例 (14.3%) 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末梢性感覚ニューロパチー及び血中クレアチニン増加各 1 例 (14.3%) 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。

### 7.2.2 海外第Ⅲ相試験（GOG-0240 試験）

有害事象は本薬/化学療法群 216/218 例 (99.1%)、化学療法群 219/222 例 (98.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/化学療法群 214/218 例 (98.2%)、化学療法群 216/222 例 (97.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 218 例		化学療法群 222 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	216 (99.1)	165 (75.7)	219 (98.6)	127 (57.2)
胃腸障害				
悪心	137 (62.8)	11 (5.0)	135 (60.8)	15 (6.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 218 例		化学療法群 222 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	106 (48.6)	6 (2.8)	110 (49.5)	4 (1.8)
下痢	81 (37.2)	12 (5.5)	79 (35.6)	6 (2.7)
腹痛	75 (34.4)	26 (11.9)	72 (32.4)	22 (9.9)
嘔吐	74 (33.9)	10 (4.6)	71 (32.0)	9 (4.1)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	48 (22.0)	18 (8.3)	32 (14.4)	14 (6.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	75 (34.4)	6 (2.8)	57 (25.7)	4 (1.8)
高血糖	56 (25.7)	9 (4.1)	43 (19.4)	5 (2.3)
低マグネシウム血症	53 (24.3)	2 (0.9)	34 (15.3)	2 (0.9)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	134 (61.5)	14 (6.4)	140 (63.1)	11 (5.0)
頭痛	47 (21.6)	3 (1.4)	29 (13.1)	2 (0.9)
血管障害				
高血圧	63 (28.9)	25 (11.5)	14 (6.3)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	50 (22.9)	7 (3.2)	53 (23.9)	3 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	174 (79.8)	31 (14.2)	166 (74.8)	22 (9.9)
末梢性浮腫	33 (15.1)	2 (0.9)	49 (22.1)	4 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	46 (21.1)	12 (5.5)	42 (18.9)	7 (3.2)
関節痛	48 (22.0)	3 (1.4)	39 (17.6)	2 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	136 (62.4)	0	138 (62.2)	0
臨床検査				
体重減少	45 (20.6)	3 (1.4)	15 (6.8)	0

重篤な有害事象は本薬/化学療法群 111/218 例 (50.9%)、化学療法群 81/222 例 (36.5%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/化学療法群で腹痛 21 例 (9.6%)、悪心及び嘔吐各 18 例 (8.3%)、尿路感染及び疲労各 17 例 (7.8%)、血栓症 16 例 (7.3%)、好中球減少症 14 例 (6.4%)、下痢及び感染各 13 例 (6.0%)、便秘 12 例 (5.5%)、痔瘻 10 例 (4.6%)、発熱性好中球減少症及び脱水各 9 例 (4.1%)、低カリウム血症、高血圧及び骨盤痛各 7 例 (3.2%)、発熱、呼吸困難、尿路出血、蜂巣炎及び腭出血各 6 例 (2.8%)、塞栓症、血中クレアチニン増加、結腸閉塞、食欲減退、膀胱炎及び肛門周囲痛各 5 例 (2.3%)、尿管閉塞、四肢痛、背部痛、直腸出血、腔瘻、直腸炎、肺炎及び失神各 4 例 (1.8%)、低アルブミン血症、低血圧、リンパ球減少症、低ナトリウム血症、浮動性めまい及び膀胱出血各 3 例 (1.4%)、化学療法群で尿路感染 14 例 (6.3%)、腹痛 13 例 (5.9%)、悪心、嘔吐及び発熱性好中球減少症各 11 例 (5.0%)、好中球減少症 9 例 (4.1%)、下痢 7 例 (3.2%)、血栓症、発熱、塞栓症及び尿管閉塞各 6 例 (2.7%)、便秘 5 例 (2.3%)、呼吸困難、小腸閉塞及び腎不全各 4 例 (1.8%)、感染、低カリウム血症、尿路出血、血中クレアチニン増加、四肢痛、背部痛、低酸素症、上室性頻脈、肺障害及び疼痛各 3 例 (1.4%) であった。このうち、本薬/化学療法群の嘔吐 17 例、悪心及び疲労各 16 例、血栓症 14 例、尿路感染、好中球減少症及び下痢各 13 例、腹痛 11 例、発熱性好中球減少症及び痔瘻各 9 例、便秘及び脱水各 8 例、感染、低カリウム血症及び高血圧各 7 例、発熱及び蜂巣炎各 6 例、食欲減退及び膀胱炎各 5 例、血中クレアチニン増加、腔出血及び腔瘻各 4 例、塞栓症、尿路出血、直腸出血、直腸炎、肺炎、リンパ球減少症、浮動性めまい及び膀胱出血各 3 例、呼吸困難、骨盤痛、結腸閉塞、肛門

周囲痛、低アルブミン血症、低血圧、低ナトリウム血症各 2 例、四肢痛及び失神各 1 例、化学療法群の発熱性好中球減少症 11 例、悪心及び嘔吐各 10 例、尿路感染及び好中球減少症各 9 例、下痢 6 例、腹痛 4 例、便秘、発熱、低カリウム血症、血中クレアチニン増加及び腎不全各 3 例、感染、塞栓症各 2 例、血栓症、四肢痛、上室性頻脈各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/化学療法群 56/218 例 (25.7%)、化学療法群 40/222 例 (18.0%) に認められた。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/化学療法群で評価不能の事象 9 例 (4.1%)、末梢性ニューロパチー 6 例 (2.8%)、活動状態低下及び疲労各 4 例 (1.8%)、末梢性感覚ニューロパチー及び女性生殖器瘻各 3 例 (1.4%)、各種物質毒性、悪心、血小板減少症、発熱性好中球減少症、嘔吐及び瘻孔各 2 例 (0.9%)、化学療法群で末梢性ニューロパチー 9 例 (4.1%)、薬物過敏症 6 例 (2.7%)、評価不能の事象 4 例 (1.8%)、末梢性感覚ニューロパチー及び各種物質毒性各 3 例 (1.4%) であった。このうち本薬/化学療法群の評価不能の事象 9 例、末梢性ニューロパチー 6 例、活動状態低下及び疲労各 4 例、女性生殖器瘻 3 例、末梢性感覚ニューロパチー、各種物質毒性、悪心、血小板減少症、発熱性好中球減少症、嘔吐及び瘻孔各 2 例、化学療法群の末梢性ニューロパチー 9 例、薬物過敏症 6 例、評価不能の事象 4 例、末梢性感覚ニューロパチー及び各種物質毒性各 3 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の進行又は再発の子宮頸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。本品目は、進行又は再発の子宮頸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、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、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 11 日

### 申請品目

[販 売 名]	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[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 27 年 9 月 17 日

### 1. 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。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「GOG-0240 試験」）において、主要評価項目とされた全生存期間について、化学療法群（①パクリタキセル（以下、「PTX」）及びシスプラチン（以下、「CDDP」）の併用投与（以下、「PTX/CDDP」）又は②PTX 及びノギテカン塩酸塩（以下、「ノギテカン」）の併用投与（以下、「PTX/ノギテカン」）に対するベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）/化学療法群（①本薬、PTX 及び CDDP の併用投与（以下、「本薬/PTX/CDDP」）又は②本薬、PTX 及びノギテカンの併用投与（以下、「本薬/PTX/ノギテカン」）の優越性が示されたことから、GOG-0240 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、本薬/PTX/CDDP 又は本薬/PTX/ノギテカンの併用投与時に認められた有害事象の大部分は、個々の薬剤投与時に認められる特徴的な事象であり、本申請において新たに注目すべき有害事象は、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬と他の抗悪性腫瘍剤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。

- 本薬と併用する化学療法により、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況に差異がないか、確認しておく必要がある。

機構は、GOG-0240 試験における本薬と併用する化学療法別の消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GOG-0240 試験における本薬と併用する化学療法別の消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 12 併用する化学療法別の消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況

	例数 (%)			
	本薬/PTX/CDDP 群 109 例		本薬/PTX/ノギテカン群 109 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管腔瘻・膀胱腔瘻等	11 (10.1)	8 (7.3)	12 (11.0)	8 (7.3)
直腸腔瘻	7 (6.4)	5 (4.6)	6 (5.5)	3 (2.8)
膀胱腔瘻	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
腸腔瘻	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
膀胱直腸腔瘻	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
腔瘻	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
直腸瘻	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
回腸直腸腔瘻	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
結腸腔瘻	0	0	1 (0.9)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現率に、併用する化学療法による差異は認められないと考える。ただし、本薬と併用された化学療法別の消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現状況については、本薬を投与するか否か判断する上で重要な情報であると考えことから、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 1.3 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「7.R.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、添付文書の臨床成績の項に、GOG-0240 試験に組み入れられた患者の詳細について記載し、効能・効果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した上で、本薬の効能・効果を「進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「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支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・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。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、GOG-0240 試験では本薬/PTX/CDDP 又は本薬/PTX/ノギテカンの併用投与が行われた旨を記載し、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した上で、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 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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬は PTX を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始し、本薬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。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 日本人の子宮頸癌患者においては、本薬/PTX/ノギテカンの併用投与経験はない。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

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。

- 本邦においては子宮頸癌患者に対して PTX 及びカルボプラチン（以下、「CBDCA」）との併用投与（以下、「PTX/CBDCA」）が医療現場では汎用されており、日本人患者に対して本薬、PTX 及び CBDCA の併用投与（以下、「本薬/PTX/CBDCA」）が製造販売後に行われる可能性があるため、注意喚起の方策について検討する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

審査報告(1)における機構の判断のとおり、子宮頸癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された GOG-0240 試験では本薬/PTX/CDDP 又は本薬/PTX/ノギテカンが行われた旨を添付文書を用いて注意喚起することに加え、子宮頸癌患者に対する本薬/PTX/CBDCA の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていない旨について、資料を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記について適切に対応するとともに、上記のように用法・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よう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、進行・再発の子宮頸癌患者を対象に使用実態下における消化管腔瘻の発現を確認することを目的として、目標症例数 130 例、観察期間 6 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.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、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画については、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、GOG-0240 試験では消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現が認められていること、及び骨盤部への放射線療法が消化管腔瘻・膀胱腔瘻等の発現リスクである可能性があることを考慮し、骨盤部における瘻孔とすることが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目に設定する骨盤部における瘻孔の発現状況及び発現時期を踏まえ、再検討する必要がある。

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。

- 本調査においては、子宮頸癌の病巣と瘻孔の発生との因果関係に関する情報を収集する必要がある。
- 本薬/PTX/CBDCA 等の本薬/PTX/CDDP 以外の併用投与が行われた際の安全性についても情報収集する必要がある。

機構は、上記の内容に基づき、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下の点等を適切に対応する旨を回答した。

- 重点調査項目については、骨盤部における瘻孔と設定する。
- 目標症例数については、GOG-0240 試験における骨盤部における瘻孔の発現率に基づき 130 例とする。
- 観察期間については、GOG-0240 試験における骨盤部における瘻孔の発現時期を考慮し、6 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論に基づき、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
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"> <li>出血</li> <li>動脈血栓塞栓症</li> <li>高血圧、高血圧性クレーゼ</li> <li>うっ血性心不全</li> <li>タンパク尿、ネフローゼ症候群</li> <li>創傷治癒遅延</li> <li>消化管穿孔</li> <li>可逆性後白質脳症症候群 (PRES)</li> <li>骨髄抑制</li> <li>静脈血栓塞栓症</li> <li>瘻孔</li> <li>ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction</li> <li>間質性肺炎</li> <li>血栓性微小血管症 (TMA)</li> <li>壊死性筋膜炎</li> <li>胚・胎児発生に対する影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺高血圧症</li> <li>顎骨壊死</li> <li>心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）</li> <li>胆嚢穿孔</li> <li>感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>小児等における骨壊死(顎以外の部位)</li> <li>適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象</li> </ul>		
有効性に関する検討事項(今般の一変申請に係る事項)		
なし		

表 14 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

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"> <li>進行又は再発の子宮頸癌を対象とした特定使用成績調査</li> <li>非小細胞肺癌(扁平上皮癌を除く)を対象とした製造販売後臨床試験(MO22097(AvaALL試験))</li> <li>悪性神経膠腫を対象とした使用成績調査(AVA1301)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 15 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下での骨盤部における瘻孔の発現状況を確認すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	進行又は再発の子宮頸癌患者
観察期間	6カ月間
予定症例数	130例
主な調査項目	重点調査項目：骨盤部における瘻孔 上記以外の主な調査項目：患者背景(骨盤部への放射線療法歴、病変の部位等)、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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・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、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本薬は「子宮頸癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果等に対して再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[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

卵巣癌

進行又は再発の子宮頸癌

[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5 mg/kg(体重)又は10 mg/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7.5 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。

[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。

[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10 mg/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10 mg/kg(体重)を2週間間隔又は1回15 mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[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。

[進行又は再発の子宮頸癌]

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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. 喀血（2.5 mL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。
- (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。
- (5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合

「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、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、取消線部削除)

- (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、進行又は再発の子宮頸癌の場合、本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤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）。
- (67) 進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。
- (78) 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 100 mL 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。

以上