アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
AdEERS	adverse event expedited reporting system	NCI の有害事象急送報告システム
AE	adverse event	有害事象
$AUC_{0\text{-}3h}$	area under the plasma drug concentration-time curve from 0 hour to 3 hour	投与後3時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma drug concentration-time curve from 0 to the last measurable concentration	最終観測可能時点までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
Ble	bleomycin	ブレオマイシン
BPI	brief pain inventory	簡易疼痛調査票
Bv	bevacizumab	ベバシズマブ（本剤）
BV7.5	bevacizumab 7.5 mg/kg	ベバシズマブ7.5 mg/kg
BV15	bevacizumab 15 mg/kg	ベバシズマブ15 mg/kg
Car	carboplatin	カルボプラチン
Chemo	chemotherapy	化学療法
CI	confidence interval	信頼区間
CIN	cervical intraepithelial neoplasia	子宮頸部上皮内腫瘍
Cis	cisplatin	シスプラチン
CP	carboplatin/paclitaxel	カルボプラチン／パクリタキセル
CR	complete response	完全奏効
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EU	European Union	欧州連合
FACT-Cx	functional assessment of cancer therapy-cervix	子宮頸癌治療の機能評価
FACT-Cx TOI	functional assessment of cancer therapy-cervix trial outcome index	子宮頸癌治療の機能評価における試験結果指数
FACT/GOG-Ntx4	functional assessment of cancer therapy/Gynecologic Oncology Group-neurotoxicity 4-item shortened subscale for patients with neurotoxicity	癌治療の機能評価における米国を中心とした婦人科癌の臨床研究グループによる神経障害質問票4項目
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
GC	gemcitabine/cisplatin	ゲムシタビン／シスプラチン
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
Gem	gemcitabine	ゲムシタビン
GOG	Gynecologic Oncology Group	米国を中心とした婦人科癌の臨床研究グループ
HIF	hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウィルス
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IBD	international birth date	国際誕生日

略号	英名	和名
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ifo	ifosfamide	イホスファミド
ITT	intent to treat	—
IV	intravenous	静脈内投与
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
Mit	mitolactol	ミトラクトール
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究所－共通毒性基準
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
Pac	paclitaxel	パクリタキセル
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定基準
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
Top	topotecan	トポテカン
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
Vin	vinorelbine	ビノレルビン

目次

頁
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　背景 6
2.5.1.1.1　子宮頸癌の疫学及び病態 6
2.5.1.1.2　子宮頸癌の治療の現状 7
2.5.1.1.3　子宮頸癌と VEGF を介した血管新生 9
2.5.1.2　臨床開発計画 9
2.5.1.2.1　海外での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.2.2　日本での臨床開発の経緯及び計画 10
2.5.1.3　臨床データパッケージ 10
2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.4　有効性の概括評価 13
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 13
2.5.4.2　全生存期間（OS） 16
2.5.4.3　無増悪生存期間（PFS） 19
2.5.4.4　奏効率 21
2.5.4.5　HRQoL 22
2.5.4.6　有効性成績のまとめ 23
2.5.5　安全性の概括評価 25
2.5.5.1　全般的な曝露状況 25
2.5.5.2　比較的よく見られる有害事象 26
2.5.5.3　死亡 30
2.5.5.4　その他の重篤な有害事象 31
2.5.5.5　その他の重要な有害事象 31
2.5.5.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.5.5.6.1　本剤に特徴的な有害事象 32
2.5.5.6.1.1　出血（Grade 3 以上） 32
2.5.5.6.1.2　うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3 以上） 32
2.5.5.6.1.3　発熱性好中球減少症（Grade 3 以上） 32
2.5.5.6.1.4　瘻孔／膿瘍（消化管以外） 32
2.5.5.6.1.5　消化管穿孔（SMQ） 32
2.5.5.6.1.6　高血圧（Grade 3 以上） 33
2.5.5.6.1.7　可逆性後白質脳症症候群 33

2.5.5.6.1.8　蛋白尿（Grade 3 以上）　33
2.5.5.6.1.9　動脈血栓塞栓症　33
2.5.5.6.1.10　静脈血栓塞栓症（Grade 3 以上）　33
2.5.5.6.1.11　創傷治癒遅延による合併症（Grade 3 以上）　33
2.5.5.6.2　医学的レビュー後の本剤に特徴的な有害事象　34
2.5.5.6.2.1　瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ）　34
2.5.5.6.2.2　動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3 以上）　35
2.5.5.6.2.3　可逆性後白質脳症症候群　35
2.5.5.6.3　既承認癌腫での本剤に特徴的な有害事象の発現状況と GOG-0240 試験での発現状況の比較　35
2.5.5.7　市販後経験　40
2.5.5.8　安全性成績のまとめ　40
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論　42
2.5.6.1　ベネフィット　42
2.5.6.2　リスク　43
2.5.6.3　臨床上の位置付け　44
2.5.7　参考文献　45

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL（以下，本剤）は，米国の Genentech 社により創製された遺伝子組換え抗ヒト VEGF（vascular endothelial growth factor）モノクローナル抗体のベバシズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする。

本剤は，従来の化学療法とは異なる新規作用機序を有する血管新生阻害剤として，世界で初めて臨床的に有用性が立証された。本邦では，既に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果（5 mg/kg 又は10 mg/kg 2週間隔投与の用法・用量）で，2007年4月に承認されている。更に，同効能の新用法・用量（7.5 mg/kg 3週間隔投与）の追加承認を2009年9月に，「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の新効能・効果（15 mg/kg 3週間隔投与）の承認を2009年11月に，「手術不能又は再発乳癌」の新効能・効果（10 mg/kg 2週間隔投与）の承認を2011年9月に，「悪性神経膠腫」の新効能・効果（10 mg/kg 2週間隔投与又は15 mg/kg 3週間隔投与）の承認を2013年6月に，「卵巣癌」の新効能・効果（15 mg/kg 3週間隔投与）の承認を2013年11月にそれぞれ取得している。

米国 Gynecologic Oncology Group（以下，GOG）が実施した Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）において，標準化学療法への本剤の併用により，主要評価項目である全生存期間（以下，OS）を有意に延長することが認められ，安全性についても忍容性が確認された。

また，国内で実施された Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者を対象とした第 II 相臨床試験（JO29569試験）の結果から，日本人子宮頸癌患者でも本剤と化学療法併用での忍容性が確認された。

以上のことから，「進行・再発の子宮頸癌」の新効能・効果（15 mg/kg 3週間隔投与）の追加を目的とした承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 子宮頸癌の疫学及び病態

子宮頸癌は，世界では女性で4番目に多い癌であり，2012年に52.8万人が新たに診断され，26.6万人が子宮頸癌により死亡している[1)]。

本邦における子宮頸癌の罹患数は，1999年に6,936人であった罹患者数は2011年には11,378人まで増加している[2)]。また，2025年～2029年の罹患者数は12,600人と推計されており[3)]，今後も増加傾向が続くと考えられる。年齢別の罹患者数は，20代後半から増加し，30代半ば～40代半ばが最も多く，それ以降の年齢では減少する傾向が認められる。多くの癌では年齢とともに罹患者数が増加するのに比べ，子宮頸癌は比較的若年層の患者が多いことが特徴である[2)]。

本邦における子宮頸癌による死亡者は，1970年代前半から一貫して増加傾向にあり，1970年代前半に約1,500人であった死亡者数は2013年には2,656人まで増加している[2)]。2025年～2029年の死亡者数は2,800人と推計されており[3)]，子宮頸癌による死亡者数は，今後も現在と同程度か増加傾向が続くと考えられている。

子宮頸癌はウイルス感染が主要原因であり，子宮頸癌予防ワクチンが世界120カ国以上で承認されている。子宮頸癌予防ワクチンの接種者の増加に伴い子宮頸癌患者の減少が期待されるが，実際に罹患率や死亡率の減少が確認されるまでには，10～30年程度の期間を要すると報告されている[4)]。本邦でも子宮頸癌予防ワクチンは2剤が承認され，2013年4月からは定期接種化されている。しかし，現在は副作用への懸念から積極的な接種勧奨が一時差し控えられており，本邦でも子宮頸癌患者の減少が確認されるまでには長期間を要すると想定される。

子宮頸癌の原因となるウイルスは，ヒトパピローマウィルス（human papillomavirus; HPV）であることが明らかになっている[4),5)]。HPV は100種類以上存在するが，主に HPV-16及び HPV-

18などの高リスク型 HPV が子宮頸癌の発症に関与する。HPV による発癌機序は，HPV が子宮頸部上皮を構成する基底層の基底細胞に感染することにより始まり，3段階の異形成と呼ばれる病変（軽度異形成，中等度異形成，高度異形成）及び上皮内癌を経て浸潤癌に至る。これら異形成及び上皮内癌は，子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia; CIN）と呼ばれ，子宮頸癌の前癌病変と考えられている。

HPV は主に性交渉により感染することから，多くの女性が感染するリスクを有するが，ほとんどの場合 HPV は免疫系により排除されるため，一過性の感染にとどまり発癌には至らない。軽度異形成から浸潤癌に至るまでには数年から数十年を要し，発癌まで至る割合は約10%である[5)]。

子宮頸癌の病期分類は世界的に International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下，FIGO）分類が用いられており[6),7)]，本邦でも日本産科婦人科学会が FIGO 分類に基づき作成した病期分類［子宮頸癌進行期分類（日産婦2011，FIGO 2008）］に沿って治療されている[8)]。

2.5.1.1.2　子宮頸癌の治療の現状

子宮頸癌に対する治療は，Stage IA1～Stage IVA では手術療法，放射線療法，同時化学放射線療法から選択される。国内外で手術療法，同時化学放射線療法の適応 Stage や放射線療法の照射法に若干の違いが認められるものの，基本的な治療方針は国内外でほぼ同様である。根治的治療が可能であるため治療成績は比較的良好であり，本邦における調査[9)]では，2005年に治療を開始した子宮頸癌患者の5年生存率は，Stage I で91.3%，Stage II で77.8%，Stage III で56.9%，Stage IVA で42.7%と報告されている。

一方，遠隔転移を有する Stage IVB 及び再発の子宮頸癌の治療成績は決して満足できるものではなく，Stage IVB の5年生存率は15～22.7%[9),10)]，再発の5年生存率は5%未満と報告されており[11)]，極めて予後不良である。

Stage IVB 及び再発の子宮頸癌の治療は，国内外とも再発部位，放射線療法の治療歴，年齢や全身状態，癌の広がりなどを総合的に考慮し，手術療法，放射線療法，化学療法，緩和医療から選択されるが，化学療法が重要な役割を果たしている。本邦の子宮頸癌治療ガイドライン[12)]でも，全身状態が良好かつ臓器機能が保たれている Stage IVB 症例に対する治療の第一選択は全身化学療法を推奨しており，また，手術や放射線治療により根治が望めない再発癌に対し，症状緩和と延命を図る手段として全身化学療法の有用性が期待されると記載されている。

進行・再発の子宮頸癌に対する化学療法は，シスプラチン（以下，Cis）に関する報告が多く，単剤投与で20～30%の奏効率を示すことから，20年以上にわたり key drug として用いられている[12)]。表 2.5.1.1.2-1に Stage IVB 及び再発子宮頸癌を対象とした化学療法のランダム化試験の成績を示す。子宮頸癌に対する化学療法のエビデンスの多くは，GOG が実施した臨床試験の結果に基づいている。

Cis 単剤投与における投与量と投与スケジュールを検討した GOG-0043試験[13)]の結果から，50 mg/m^{2}の3週間隔投与が標準療法と考えられていた。しかし，Cis 単剤での OS 期間の中央値が約7カ月と短いため，その後 Cis を中心に多剤併用療法が検討された。

GOG-0110試験[14)]及び GOG-0149試験[15)]では，イホスファミド（以下，Ifo），ミトラクトール（以下，Mit），ブレオマイシン（以下，Ble）の併用効果が検討され，Cis と Ifo の併用では Cis 単独投与と比べて無増悪生存期間（以下，PFS）及び奏効率で統計学的に有意な差が認められたが，Ifo の併用で高頻度に顆粒球減少，血小板減少，悪心及び嘔吐が認められた。

GOG-0169試験[16)]では，単剤で比較的良好な有効性を認めたパクリタキセル（以下，Pac）と Cis との併用効果が検討された。Cis と Pac の併用で Cis 単独投与と比べて PFS 及び奏効率に統計学的に有意な差が認められた。更に本試験では前向きでの quality of life（以下，QOL）評価が実施され，2剤併用療法と単独療法の比較にもかかわらず，両群で QOL スコアに違いは認められなかった。

GOG-0179試験[17)]では，トポテカン（以下，Top）との併用効果が検討された。Cis と Top の

併用で Cis 単独投与と比べて OS，PFS 及び奏効率に統計学的に有意な差が認められた。しかし，対照群である Cis 単独投与群の奏効率が13%，OS は6.5カ月とこれまで報告された試験成績と比べて治療成績が悪く，これは Cis 単独投与群の56%が同時化学放射線療法歴を有していたことが理由であると考察されている。

GOG-0169試験及び GOG-0179試験の結果から，Cis との併用薬として Pac 及び Top が有効であることが示されたが，これらを直接比較するため GOG-0204試験[18]が実施された。GOG-0204試験では，Cis との併用薬として，Pac，Top 以外にゲムシタビン（以下，Gem）及びビノレルビン（以下，Vin）が選択され，4群での比較試験として実施された。その結果，OS では4群に統計学的な有意差は認められず，安全性については発現率に差がある有害事象は認められたものの，全体としては大きな違いはないと結論付けられた。また，QOL 評価でも4群に大きな違いは認められなかった。OS において Pac との併用は統計学的に有意ではないものの，OS, PFS 及び奏効率のいずれでも他の3群より良好な成績であったため，Cis と Pac の併用が最も有用なレジメンと結論付けられた。

一方，Japan Clinical Oncology Group（以下，JCOG）は Cis と Pac 併用療法を対照として，カルボプラチン（以下，Car）と Pac 併用療法の臨床的有用性を評価するため，第 III 相ランダム化試験である JCOG-0505試験[19]を実施した。その結果，主要評価項目である OS について Car と Pac 併用療法の Cis と Pac 併用療法に対する非劣性が証明され，安全性についても大きな違いは認められなかった。

本邦の子宮頸癌治療ガイドライン[12]では，全身状態が良好で臓器機能が保たれている再発子宮頸癌患者には全身化学療法がグレード B（有効性を示すランダム化比較試験又はよくデザインされた非ランダム化比較試験のエビデンスが原則として少なくとも一つあり，行うよう奨められる）として推奨され，そのレジメンは上述の GOG 試験成績を主な根拠として Cis（又はその他白金製剤）を中心とした単剤若しくは2剤併用療法をグレード B として推奨している。また，Stage IVB の子宮頸癌では，全身状態が良好で臓器機能が保たれている場合は，治療の第一選択は原則として全身化学療法と記載されているが，その推奨の基準はグレード C1（行うことを考慮してもよいが，いまだ科学的根拠が十分ではない）である。

海外では，National Comprehensive Cancer Network（以下，NCCN）の子宮頸癌ガイドライン[6]において，Stage IVB 及び再発子宮頸癌に対する化学療法として Cis と Pac の併用が category 1（高レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）として推奨され，Car と Pac，Cis と Top，Top と Pac などの併用療法が category 2A（比較的低レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）として推奨されている。なお，米国では本申請のパッケージに含まれる GOG-0240試験の成績に基づき，2014年8月に本剤の子宮頸癌に対する適用が承認され，NCCN の子宮頸癌ガイドラインで，本剤と Cis と Pac の併用及び本剤と Top と Pac の併用が category 1として推奨されている。予後不良な子宮頸癌においては，新たな治療選択肢として有効な治療薬の開発が強く望まれている。特に本邦では，本剤のように海外既承認の薬剤の一部が未承認であることから，欧米と同様の薬剤選択が可能となることが期待されている。

表 2.5.1.1.2-1　Stage IVB 及び再発子宮頸癌を対象とした化学療法のランダム化試験の成績

試験番号	レジメン	N	OS（月）	PFS（月）	奏効率（%）
GOG-0043	Cis 50 mg/m^2	150	7.1	3.7	20.7
	Cis 100 mg/m^2	166	7.0	4.6	31.4* [a]
	Cis 20 mg/m^2 × 5 days	128	6.1	3.9	25.0
GOG-0110	Cis 50 mg/m^2	140	8.0	3.2	17.8
	Cis 50 mg/m^2 + Ifo 5 g/m^2	151	8.3	4.6* [b]	31.1* [b]
	Cis 50 mg/m^2 + Mit 180 mg/m^2（Day2-6）	147	7.3	3.3	21.1
GOG-0149	Cis 50 mg/m^2 + Ifo 5 g/m^2	146	8.5	4.6	32.2
	Cis 50 mg/m^2 + Ifo 5 g/m^2 + Ble 30U	141	8.4	5.1	32.1
GOG-0169	Cis 50 mg/m^2	134	8.8	2.8	19
	Cis 50 mg/m^2 + Pac 135 mg/m^2	130	9.7	4.8*	36*
GOG-0179	Cis 50 mg/m^2	146	6.5	2.9	13
	Cis 50 mg/m^2 + Top 0.75 mg/m^2/day（Day1-3）	147	9.4*	4.6*	27*
GOG-0204	Cis 50 mg/m^2 + Pac 135 mg/m^2	103	12.9	5.8	29.1
	Cis 50 mg/m^2 + Top 0.75 mg/m^2（Day1-3）	111	10.3	4.6	23.4
	Cis 50 mg/m^2 + Gem 1000 mg/m^2（Day1, 8）	112	10.3	4.7	22.3
	Cis 50 mg/m^2 + Vin 30 mg/m^2（Day1, 8）	108	10.0	4.0	25.9
JCOG-0505	Cis 50 mg/m^2 + Pac 135 mg/m^2	123	18.3	6.9	58.8
	Car 5 mg/mL/min (AUC) + Pac 175 mg/m^2	121	17.5*	6.2	62.6

*：統計学的有意
a：vs Cis 50 mg/m^2，b：vs Cis 50 mg/m^2
Cis：シスプラチン，Ifo：イホスファミド，Mit：ミトラクトール，Ble：ブレオマイシン，Pac：パクリタキセル，Top：トポテカン，Gem：ゲムシタビン，Vin：ビノレルビン，Car：カルボプラチン

［文献13)～19)より作成］

2.5.1.1.3　子宮頸癌と VEGF を介した血管新生

近年，子宮頸癌の発症と進行に血管新生が重要な役割を果たすという知見が報告されている。高リスク型 HPV の E6蛋白は，VEGF 抑制作用を有するがん抑制遺伝子 p53を不活化すること，及び VEGF の転写因子である hypoxia-inducible factor 1α（HIF-1α）を安定化させることにより，VEGF 発現を亢進し，腫瘍中の血管新生に関与することが報告された[20)]。更に，子宮頸癌患者111名を対象とした試験において，Cox 多変量回帰分析の結果から，腫瘍の血管新生（腫瘍の微小血管密度を指標とした）が予後不良因子であることが報告されている[21)]。

本剤の単独療法での有効性及び忍容性を検討するため，GOG は1又は2レジメンの化学療法歴を有する治療抵抗性又は再発の扁平上皮子宮頸癌患者46例を対象とした第 II 相臨床試験（GOG-0227C 試験[22)]）を実施した。本剤15 mg/kg の3週間隔投与により，23.9%の患者で6カ月以上の無増悪生存が認められ，10.9%の患者が部分奏効（以下，PR）を示し，奏効期間の中央値は6.21カ月，PFS 及び OS の中央値はそれぞれ3.40カ月及び7.29カ月であった。忍容性に問題はなく，GOG で実施されたその他の臨床試験と比較しても良好な結果であった。

これらの知見は，子宮頸癌の発症と進行に VEGF を介した血管新生が関与するとともに，本剤が子宮頸癌の治療薬となりうることを示唆している。

2.5.1.2　臨床開発計画

2.5.1.2.1　海外での臨床開発の経緯及び計画

GOG-0227C 試験の結果を踏まえ，子宮頸癌に対する本剤の開発は GOG が主体となり実施した。医師主導臨床試験である GOG-0240試験が計画され，2009年4月より開始された。GOG-0240試験は，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者452例を対象とした非盲検ランダム

化4群比較海外第 III 相臨床試験であり，米国及びスペインで実施された。本試験は，OS を主要評価項目として，化学療法単独（Cis + Pac 又は Top + Pac）に対する本剤と化学療法併用［Cis + Pac + ベバシズマブ（以下，Bv）又は Top + Pac + Bv］の優越性の検証及び白金製剤含有化学療法（Cis + Pac ± Bv）に対する白金製剤非含有化学療法（Top + Pac ± Bv）の優越性の検証を目的とした2 × 2要因の試験として計画された。

GOG-0240試験の成績に基づき，米国では Genentech 社が2014年4月に承認申請を行い，priority review として審査され，2014年8月に承認された。EU においては F. Hoffmann-La Roche 社（以下，Roche 社）が2014年6月に承認申請を行い，2015年3月に承認された。

2.5.1.2.2　日本での臨床開発の経緯及び計画

GOG-0240試験の結果を踏まえ，国内では申請者が[redacted]年[redacted]月に臨床開発計画について医薬品医療機器総合機構と対面助言を行った。対面助言の結果を受け，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者6例に Pac，Cis 及び本剤を投与し，各症例の1サイクル目の忍容性を主要評価項目とする第 II 相臨床試験（JO29569試験）を実施することとした［1.13.2 治験相談記録（写）］。本試験の安全性は，最終症例の1サイクル観察終了時点までのデータを集計し，検討することとした。

[redacted]年[redacted]月から JO29569試験を開始し，日本人の進行・再発子宮頸癌患者に対する本剤と化学療法併用の忍容性が確認されたため，今般，GOG-0240試験の成績とともに承認申請を行うこととした。

また，本剤は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に希少疾病用医薬品の指定申請を行った。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

今回の承認申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。

本申請の有効性及び安全性の評価資料として，海外第 III 相臨床試験である GOG-0240試験及び国内第 II 相臨床試験である JO29569試験を用いた。

表 2.5.1.3-1　本申請で用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録 例数	群構成	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
海外	GOG-0240	III (GOG)	ランダム化 非盲検 4群	Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者	452	Cis + Pac 群 Cis + Pac + Bv 群 Top + Pac 群 Top + Pac + Bv 群	OS	5.3.5.1-1 <評価>
国内	JO29569	II (中外)	非盲検 単群	Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者	8	Cis + Pac + Bv 群	忍容性	5.3.5.2-1 <評価>

Cis：シスプラチン，Pac：パクリタキセル，Bv：ベバシズマブ，Top：トポテカン

2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の海外臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。また，国内臨床試験も，ヘルシンキ宣言，医薬品医療機器等法14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は，点滴静注用製剤であることから，ヒトにおけるバイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

子宮頸癌患者で，Bv 及び併用化学療法の薬物動態は検討されていないが，これまでに承認申請を行ってきた他癌腫で，Bv の薬物動態において，人種差は認められていない。また，同じ化学療法を用いた薬物動態の結果より，Bv は Pac 及び Cis の薬物動態に影響を与えないことが示されている。

以下に詳細を示す。なお，これらの知見は「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「手術不能又は再発乳癌」の承認事項一部変更承認申請時資料に基づき記載したものである。

(1)　人種差について

進行・再発の非小細胞肺癌患者の一次治療例を対象として，Car／Pac（CP）療法に本剤を併用した時の薬物動態検討が海外第 II 相臨床試験（AVF0757g 試験）及び国内第 II 相臨床試験（JO19907試験）で実施された。また，化学療法治療歴を有する転移性乳癌患者を対象として，本剤単独投与時の薬物動態検討が海外第 II 相臨床試験（AVF0776g 試験）で，化学療法未施行の転移・再発乳癌の患者を対象として，Pac と本剤を併用した時の薬物動態検討が国内第 II 相臨床試験（JO19901試験）で実施された。

本剤15 mg/kg を3週間隔で投与した AVF0757g 試験と JO19907試験の比較及び本剤10 mg/kg を2週間隔で投与した AVF0776g 試験と JO19901試験の比較より，国内外試験での平均血清中 Bv 濃度に明確な差はないと判断されている。

(2)　薬物間相互作用について

AVF0757g 試験の結果，CP 群及び本剤15 mg/kg（BV15）+ CP 群の初回投与後64日目の血漿中 Pac 濃度の $AUC_{0\text{-}3h}$（Mean ± SD）はそれぞれ7.75 ± 1.38及び7.98 ± 2.08 μg•h/mL であった。両群の $AUC_{0\text{-}3h}$ 及び Pac 平均投与量に差異がなく，本剤併用により Pac の薬物動態は影響を受けないと考えられた。

進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者の一次治療例を対象として，Gem／Cis（GC）療法に本剤を併用した時の薬物動態検討が海外第 III 相臨床試験（BO17704試験）で実施された。BO17704試験では，本剤7.5 mg/kg（BV7.5）又は BV15を3週間隔で併用投与した時の Cis の薬物動態を検討した。初回投与後1日目のプラセボ + GC 群，BV7.5 + GC 群及び BV15 + GC 群の血漿中総白金濃度の AUC_{last}（Mean ± SD）はそれぞれ197 ± 28.7，184 ± 35.4及び181 ± 44.6 μg•h/mL であった。いずれの群間においても血漿中総白金濃度はほぼ同等の値を示し，AUC_{last} の比の90%信頼区間（以下，CI）は，0.858～1.099（BV15 + GC 群 vs. BV7.5 + GC 群），0.781～1.048（BV15 + GC 群 vs. プラセボ + GC 群），0.807～1.076（BV7.5 + GC 群 vs. プラセボ + GC 群）であった。よって，本剤併用により Cis の薬物動態は影響を受けないと考えられた。

なお，10試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果，併用化学療法は血清中 Bv 濃度に影響を与えるものではなかった（1.13.1-4）。また，他癌腫における各種試験において，併用化学療法の薬物動態が本剤により明らかな影響を受けたという報告はない。

以上のように，これまでに得られている他癌種のデータから，本剤の薬物動態に明確な人種差がないことから，子宮頸癌患者においても本剤の薬物動態に人種差はないと考えられた。また，併用する Pac 及び Cis を含む併用化学療法の薬物動態に対しても本剤投与が影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に対して，海外で実施された GOG-0240試験及び本邦で実施された JO29569試験の成績から評価した。

本項では臨床試験の概略を2.5.4.1項，有効性成績を2.5.4.2項，2.5.4.3項，2.5.4.4項及び2.5.4.5項に記載する。また，2.5.4.6項に有効性成績のまとめを記載する。

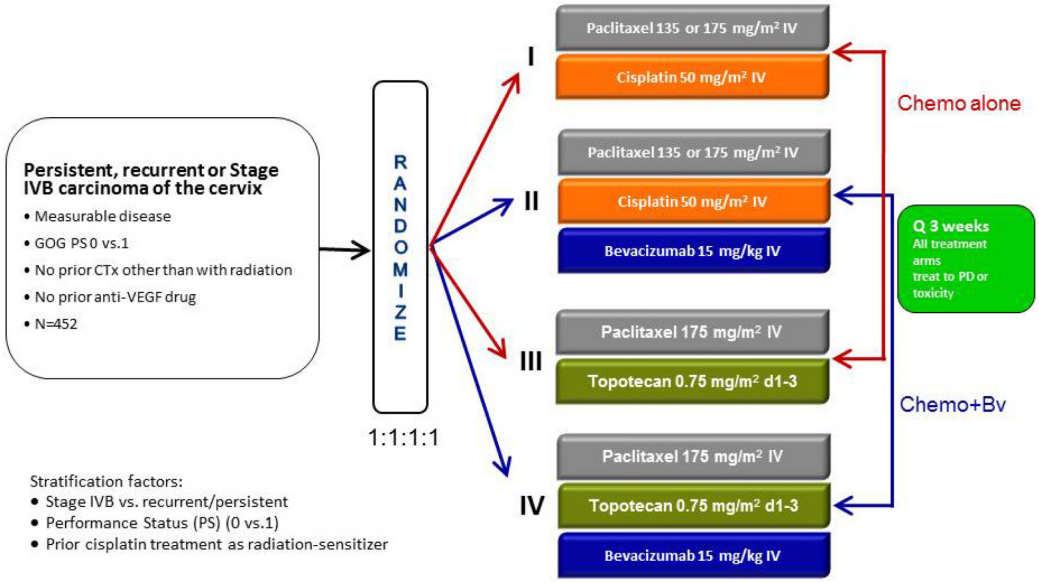
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

(1) 海外第 III 相臨床試験［5.3.5.1-1：GOG-0240試験（主解析時データカットオフ日：2012年12月12日），5.3.5.1-1 Addendum：同試験（追加解析時データカットオフ日：2014年3月7日）］

本試験は，手術又は放射線療法（同時化学放射線療法を含む）による根治療法の対象とならない Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者（扁平上皮癌，腺扁平上皮癌及び腺癌）の内，測定可能病変をひとつ以上有し，GOG Performance Status（以下，PS）が0又は1の患者を対象とした（計452例）。本試験は，OS を主要評価項目として，化学療法単独に対する本剤と化学療法併用における OS の優越性の検証及び白金製剤含有化学療法に対する白金製剤非含有化学療法における OS の優越性の検証を目的とした2 × 2要因の非盲検ランダム化4群比較海外第 III 相臨床試験であり，2009年4月から開始され，米国（159施設）及びスペイン（6施設）で実施された。

GOG-0240試験における試験デザインの概略を図 2.5.4.1-1に示す。

図 2.5.4.1-1　GOG-0240試験における試験デザインの概略



CTx = chemotherapy; GOG = Gynecologic Oncology Group; IV = intravenous; PD = disease progression; PS = performance status; Q 3 weeks = every 3 weeks; VEGF = vascular endothelial growth factor

Cisplatin 50 mg/m^2+Paclitaxel 135 mg/m^2 or 175 mg/m^2+/-Bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks

Topotecan 0.75 mg/m^2, Days 1–3+Paclitaxel 175 mg/m^2+/- Bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks

[図 2.7.3.1.1.1-1を再掲]

各群で用いられた用法・用量は以下のとおりである（表 2.5.4.1-1）。

表 2.5.4.1-1　GOG-0240試験の用法・用量

［レジメン I（Cis + Pac 群）］ 以下の3つのオプションから治験責任医師又は治験分担医師が，患者ごとにひとつ選択し，3週間隔で投与した。 オプション1：各サイクルで，Day 1に Pac 135 mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与。 オプション2：各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与。 オプション3：各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 1に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与。
［レジメン II（Cis + Pac + Bv 群］ 以下の3つのオプションから治験責任医師又は治験分担医師が，患者ごとにひとつ選択し，3週間隔で投与した。 オプション1：各サイクルで，Day 1に Pac 135 mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与並びに Day 2に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。 オプション2：各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与並びに Day 2に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。 オプション3：各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 1に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与並びに Day 1に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。
［レジメン III（Top + Pac）群］ 以下の用法・用量を3週間隔で投与した。 各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 1～Day 3に Top 0.75 mg/m^{2}を30分かけて静脈内投与。
［レジメン IV（Top + Pac + Bv 群）］ 以下の用法・用量を3週間隔で投与した。 各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 1～Day 3に Top 0.75 mg/m^{2}を30分かけて静脈内投与並びに各サイクル Day 1に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。

Pac：パクリタキセル，Cis：シスプラチン，Bv：ベバシズマブ，Top：トポテカン

[表 2.7.3.1.1.1-1を再掲]

本試験では主要目的として，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象に，化学療法単独に対する本剤と化学療法併用における OS の優越性及び白金製剤含有化学療法に対する白金製剤非含有化学療法における OS の優越性を検証した。更に，有害事象の発現頻度及び重症度を評価した（2.7.4項）。副次的目的としては，各群の PFS 及び奏効率を推定し，比較検討した。また，化学療法に本剤を上乗せした場合又は Cis を Top に置き換えた場合において，functional assessment of cancer therapy-cervix trial outcome index（以下，FACT-Cx TOI）で定量化した health-related quality of life（以下，HRQoL）を比較した。毒性プロファイル（特に末梢神経障害）及び疼痛についても比較した。

本試験は，限られた患者集団で以下に示すふたつの異なる仮説を同時に検証するために，2 × 2要因のデザインを採用した。その仮説のひとつは，化学療法（Cis + Pac 又は Top + Pac）に本剤を併用した場合の OS における優越性の検証であり，もうひとつは，白金製剤含有化学療法（Cis + Pac）の単独又は本剤との併用投与した場合と比較して，白金製剤非含有化学療法（Top + Pac）の単独又は本剤との併用投与した場合の OS における優越性の検証である。なお，2 × 2要因デザインの統計学的仮説は，本剤と併用化学療法間に交互作用がないことが前提であった。

すべての登録基準を満たした患者452例全例を ITT 集団として，1：1：1：1の割合で4群に割り付け（Cis + Pac 群114例，Cis + Pac + Bv 群115例，Top + Pac 群111例，Top + Pac + Bv 群112例），有効性解析対象とした。ランダム化には層別置換ブロック法を用い，病期（Stage IVB vs 治療抵抗性又は再発），GOG PS（0 vs 1）及び放射線療法と同時に投与される増感剤としての白金製剤の治療歴（以下，白金製剤治療歴）（有 vs 無）を層別因子とした。

主要評価項目は OS とし，副次的評価項目は PFS，奏効率及び HRQoL とした。OS は，ランダム化から理由を問わない死亡までの期間と定義した。PFS は，ランダム化から最初に病勢進行又は理由を問わない死亡が確認されるまでの期間と定義した。奏効率はベースライン時に測定可能病変を有する患者において，4週間以上離れた2回の主治医による GOG RECIST ver.1.0 に基づく腫瘍評価で完全奏効（以下，CR）又は PR となった患者の割合と定義した。HRQoL の検討は，FACT-Cx TOI，functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group-neurotoxicity 4-item shortened subscale for patients with neurotoxicity（以下，FACT/GOG-Ntx4）のサブスケール及び brief pain inventory（以下，BPI）で評価した疼痛であった。

OS の解析では，本剤と併用化学療法間に交互作用がないことを前提として実施した。それぞれの仮説検定にあたり，各比較には，有意水準を両側0.05（片側0.025）とする層別 log-rank 検定を用いた。層別因子については，病期（Stage IVB vs 治療抵抗性又は再発），GOG PS（0 vs 1）及び白金製剤治療歴（有 vs 無），試験群の割付状況（試験治療 vs 対照治療）とした。非層別 log-rank 検定も実施した。Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値を推定し，Greenwood の公式を用いて95%CI を求めた。治療群間の違いを視覚的に検討するために Kaplan-Meier 曲線を描画した。治療効果は，層別 Cox 回帰モデルにより求めたハザード比（95%CI を含む）を用いて評価した。PFS の解析については，病勢進行は主治医により GOG RECIST ver.1.0を用いて評価した。病勢進行又は死亡に至っていない場合は最後の病変観察日で，ベースライン後の腫瘍評価がない場合はランダム化日で打切りとした。層別因子，PFS 中央値の推定，95%CI 及びハザード比の算出は OS の場合と同様であった。

OS については，174イベント時点における有効性解析及び346イベント時点における最終解析が事前にプロトコールで計画されていた。2012年2月にデータカットオフが実施された第1回有効性解析［174イベント（イベント発生率38%）］の結果が第三者組織であるデータモニタリング委員会（以下，DMC）により評価された。白金製剤非含有化学療法は白金製剤含有化学療法と比較して有効性の低下傾向は認められなかったものの，優越性も示されなかったことが DMC により公表された。一方，本剤の化学療法への上乗せ効果については，第1回有効性解析時点で GOG が事前に規定した有意水準を超えていることが認められたものの，DMC は次の年次会時点における解析（第2回有効性解析）の実施を GOG に勧告している。なお，GOG 及び DMC は，第1回有効性解析時点において本剤を化学療法に併用することによる効果についてはデータを公表していない。

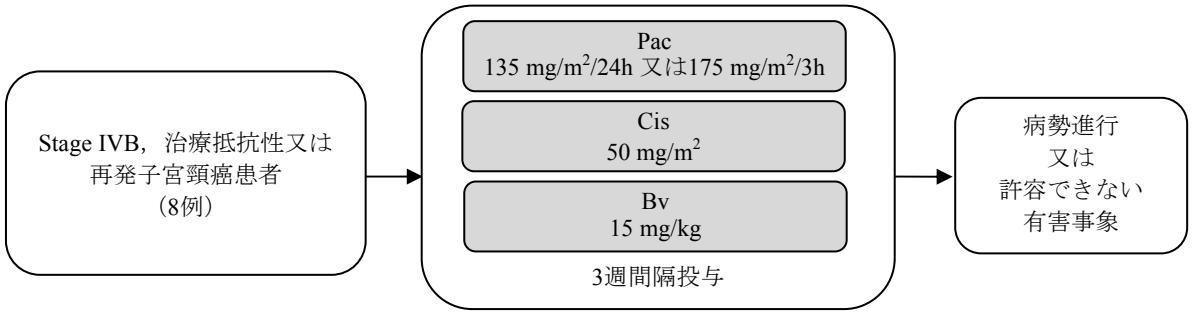
271イベント時点における第2回有効性解析は，2012年12月12日にデータカットオフが行われた。その結果，主要評価項目である OS については，本剤を化学療法に併用することにより化学療法単独に比べて有意な延長効果が再び認められた。271イベント発生時点で実施した GOG による解析の主要な結果が GOG により公表されたことから，Roche 社が本剤の子宮頸癌に対する適応拡大申請を行うことを決定した。その後，本剤の承認申請のための解析を実施するために GOG から Roche 社にデータが移管された。GOG は，データカットオフ後も継続してデータを収集していたために Roche 社に移管されたデータベースには，データカットオフ時点までに認められた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 Roche 社により実施された。このため，α 消費関数（$\alpha(t^*) = \alpha t^2$）が再計算され，棄却限界値（5.3.5.1-1 Table 36参照）については第2回有効性解析では片側有意水準が0.0140，最終解析では片側有意水準が0.0173となった。Roche 社では，当該解析を GOG-0240試験における主解析とし，解析結果をまとめた総括報告書（5.3.5.1-1）が[redacted]年[redacted]月に作成された。また，プロトコールで規定された346イベント発生時点（2014年3月7日データカットオフ）における解析が追加解析として実施され，追加解析結果をまとめた総括報告書補遺（5.3.5.1-1 Addendum）が[redacted]年[redacted]月に作成された。

(2) 国内第 II 相臨床試験［5.3.5.2-1：JO29569試験（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］

本試験は，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象として，化学療法に本剤を上乗せした場合の忍容性，安全性及び有効性を検討する非盲検単群国内第 II 相臨床試験であり，[redacted]年[redacted]月から開始され，国内計8施設で実施された。なお，登録された8例の内，1例については治験薬投与開始前に中止された（5.3.5.2-1 Listing 16.2-2）。

JO29569試験における試験デザインの概略を図 2.5.4.1-2に示す。

図 2.5.4.1-2　JO29569試験における試験デザインの概略



Pac：パクリタキセル，Cis：シスプラチン，Bv：ベバシズマブ

[図 2.7.3.1.1.2-1を再掲]

Pac，Cis 及び Bv の併用レジメンは以下の3つのオプションから治験責任医師又は治験分担医師が，患者ごとに選択し（表 2.5.4.1-2），投与開始後は変更不可とした。投与順序は，Pac→Cis→Bv の順に静脈内投与することとした。

表 2.5.4.1-2　JO29569試験の用法・用量

オプション1：各サイクルで，Day 1に Pac 135 mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与並びに Day 2に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。 オプション2：各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与並びに Day 2に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。 オプション3：各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与及び Day 1に Cis 50 mg/m^{2}を静脈内投与並びに Day 1に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。

Pac：パクリタキセル，Cis：シスプラチン，Bv：ベバシズマブ

[表 2.7.3.1.1.2-1を再掲]

本試験では，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン[23)]」及び「抗癌剤併用探索的試験ガイドライン[24)]」を参考に，忍容性の確認に必要と考えられる6例を目標例数として設定した。

本試験では，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌8例が登録され，7例に試験治療が実施された。本試験は，Pac，Cis 及び本剤の併用療法における忍容性の検討を主要目的，安全性の検討を副次的目的とし，これらの結果の概要については2.7.4項に示した。もうひとつの副次的目的は有効性の検討であり，安全性評価と同様に最終登録症例の1サイクル観察終了時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）で RECIST ver.1.1に基づいて，主治医の腫瘍評価により腫瘍縮小効果を求めた。

2.5.4.2　全生存期間（OS）

(1) OS の主解析

GOG-0240試験の主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における主要評価項目である OS の解析として，化学療法群に対する本剤併用群の OS の優越性を検討した。結果の要約を表 2.5.4.2-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-1に示す。

主解析時点におけるイベント数は化学療法群147件（65.3%），本剤併用群141件（62.1%）であった。化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は，0.74（95%CI 0.58～0.94）であり，化学療法群に対し，本剤併用群で有意な OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P = 0.0132）。化学療法への本剤併用により，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者の死亡リスクが26%低下した。

Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の12.9カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.9カ月延長した。

なお，本剤と併用した化学療法間の交互作用は認められず（P = 0.9286，5.3.5.1-1

eicoxd_10_I001参照），選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。

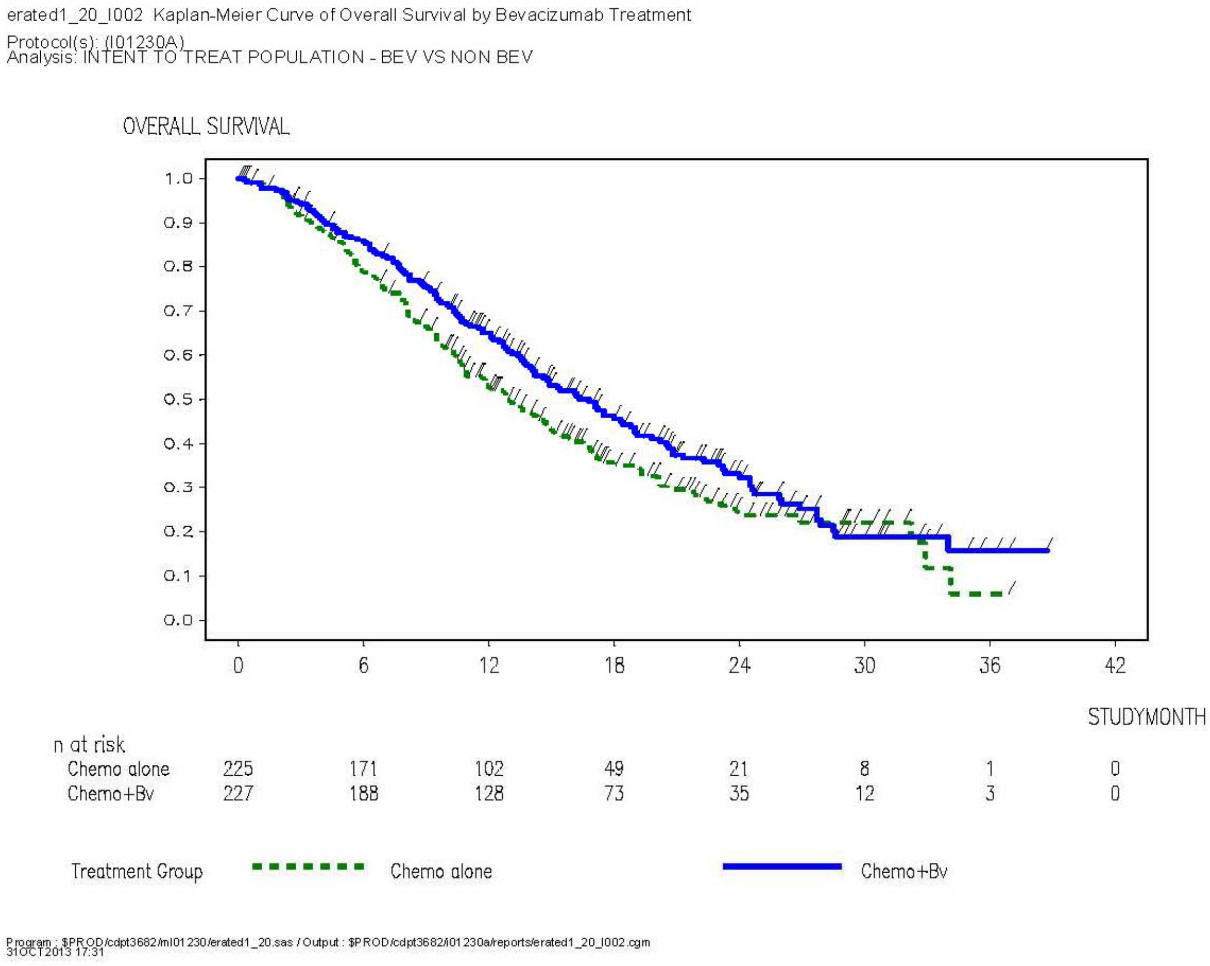
本試験では OS の統計学的解析として，層別 log-rank 検定に加えて，非層別 log-rank 検定も実施した。その結果，化学療法群に対する本剤併用群の OS の非層別ハザード比は，0.79（95%CI 0.63～1.00）であった。

表 2.5.4.2-1　GOG-0240試験における OS の解析結果（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）[ITT 集団]

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
イベント数 (%)	147 (65.3)	141 (62.1)
非イベント数 (%)	78 (34.7)	86 (37.9)
中央値 (月)	12.9	16.8
P 値 (層別 log-rank 検定)	0.0132	
層別ハザード比 (95%CI)	0.74 (0.58, 0.94)	
P 値 (非層別 log-rank 検定)	0.0471	
非層別ハザード比 (95%CI)	0.79 (0.63, 1.00)	

[表 2.7.3.3.2.1-1を再掲]

図 2.5.4.2-1　GOG-0240試験の OS の Kaplan-Meier 曲線（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）[ITT 集団]



[図 2.7.3.3.2.1-1を再掲]

本試験では棄却限界値に対する感度分析として，両側有意水準2.5%の下，O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いたより保守的な状況を想定した感度解析を実施した。その結果，主解析時では棄却限界値（0.0123，5.3.5.1-1 Table 36参照）を超えなかったものの，化学療法群に対する本剤併用群のハザード比は0.74であり，化学療法に本剤を上乗せすることで臨床的に意義のある OS の延長が確認されており，この感度分析結果が最終結論に影響を与えることはないと考えた。

主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における OS の解析として，もうひとつの主要評価項目である白金製剤含有化学療法群に対する白金製剤非含有化学療法群の OS の優越性を検討した。結果の要約を表 2.7.3.2.1-2に示した。

白金製剤含有化学療法群に対する白金製剤非含有化学療法群の OS の層別ハザード比は1.15（95%CI 0.91～1.46）であり，白金製剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群の間に統計学的に有意な OS の延長は認められなかった（層別 log-rank 検定，P = 0.2326）。

主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における化学療法別の本剤の併用効果，及び本剤併用の有無別の Cis + Pac 療法に対する Top + Pac 療法の有効性について，OS 部分集団解析の結果を表 2.7.3.3.2.1-2に示した。

OS の中央値は，Cis + Pac 群では14.3カ月，Cis + Pac + Bv 群では17.5カ月，Top + Pac 群では11.9カ月，Top + Pac + Bv 群では14.9カ月であった。Cis + Pac 群に対する Cis + Pac + Bv 群及び Top + Pac 群に対する Top + Pac + Bv 群の OS の層別ハザード比は，0.72（95%CI 0.51～1.02）及び0.76（95%CI 0.55～1.06）であった。なお，本剤と併用した化学療法間の交互作用は認められず（P = 0.9286，5.3.5.1-1 eicoxd_10_I001参照），選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。Cis + Pac 群に対する Top + Pac 群及び Cis + Pac + Bv 群に対する Top + Pac + Bv 群の OS の層別ハザード比は，1.15（95%CI 0.82～1.61）及び1.13（95%CI 0.81～1.57）であった。

主解析で得られた OS の成績の頑健性を確認するための感度分析として，打切りまでの期間の解析及び多変量 Cox 回帰分析を行った。

感度分析の結果は，OS の主解析結果の頑健性を支持していた（2.7.3.3.2.1項参照）。

(2) OS の追加解析

GOG-0240試験の追加解析時（2014年3月7日データカットオフ）における OS の解析として，化学療法群に対する本剤併用群の OS の優越性を検討した。結果の要約を表 2.5.4.2-2に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-2に示す。

追加解析時点におけるイベント数は化学療法群180件（80.0%），本剤併用群170件（74.9%）であった。化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は，0.76（95%CI 0.62～0.94）であり，本剤併用群では主解析時と一貫性のある OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P = 0.0126）。化学療法への本剤併用により，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌の死亡リスクが24%低下した。

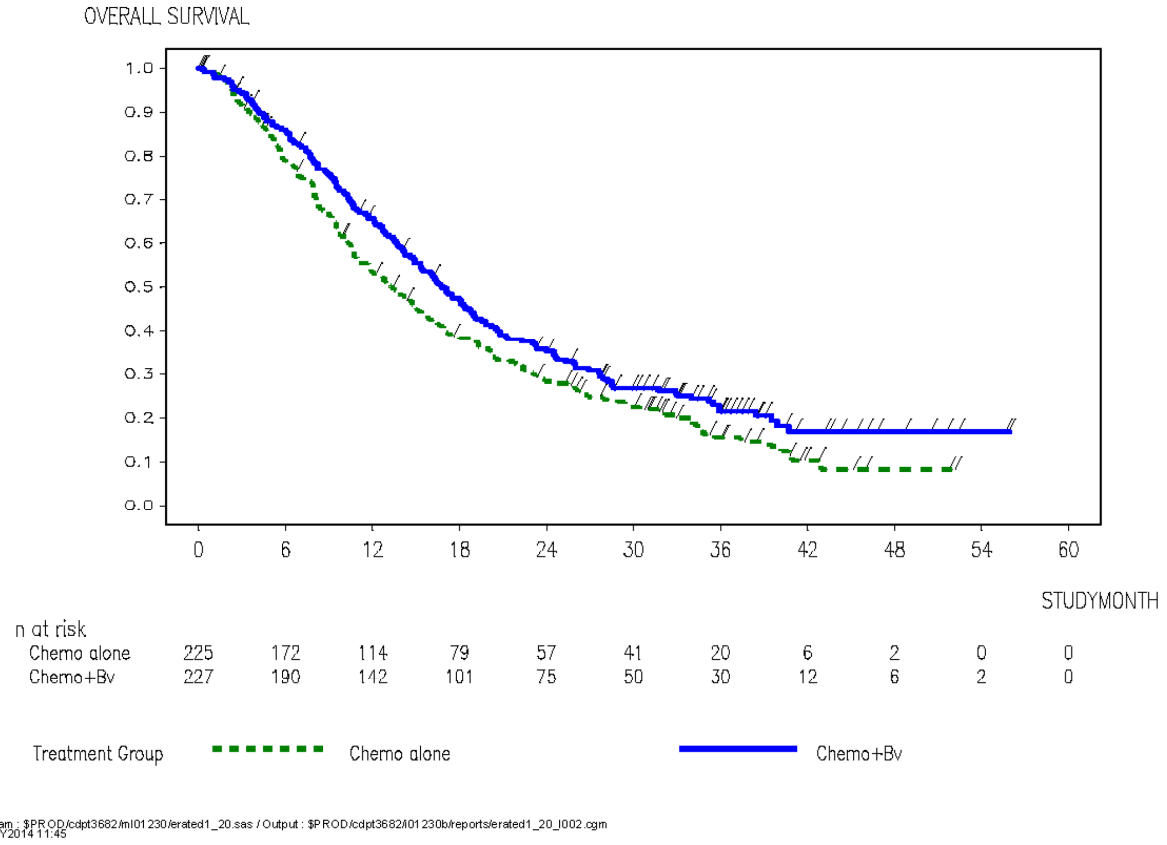
Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の13.3カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.5カ月延長した。

表 2.5.4.2-2　GOG-0240試験における OS の解析結果（追加解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
イベント数 (%)	180 (80.0)	170 (74.9)
非イベント数 (%)	45 (20.0)	57 (25.1)
中央値 (月)	13.3	16.8
P 値 (層別 log-rank 検定)	0.0126	
層別ハザード比 (95%CI)	0.76 (0.62, 0.94)	

[表 2.7.3.3.2.1-4を再掲]

図 2.5.4.2-2　GOG-0240試験の OS の Kaplan-Meier 曲線（追加解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］



[図 2.7.3.3.2.1-3を再掲]

追加解析時（2014年3月7日データカットオフ）における化学療法別の本剤の併用効果について，OS 部分集団解析の結果の要約を5.3.5.1-1 Addendum Table 7に示した。

OS の中央値は，Cis + Pac 群では15.0カ月，Cis + Pac + Bv 群では17.5カ月，Top + Pac 群では12.0カ月，Top + Pac + Bv 群では16.2カ月であった。Cis + Pac 群に対する Cis + Pac + Bv 群及び Top + Pac 群に対する Top + Pac + Bv 群の OS の層別ハザード比は，0.75（95%CI 0.55～1.01）及び0.79（95%CI 0.59～1.07）であり，主解析時と一貫性のある結果であった。選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。

2.5.4.3　無増悪生存期間（PFS）

GOG-0240試験の主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における副次的評価項目で

ある PFS の解析として，化学療法群に対する本剤併用群の PFS の優越性を検討した。結果の要約を表 2.5.4.3-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-1に示す。

主解析時点におけるイベント数は化学療法群195件（86.7%），本剤併用群190件（83.7%）であった。化学療法群に対する本剤併用群の PFS の層別ハザード比は0.66（95%CI 0.54～0.81）であり，化学療法群に対し，本剤併用群で有意な PFS の延長が認められた（層別 log-rank 検定, P < 0.0001）。

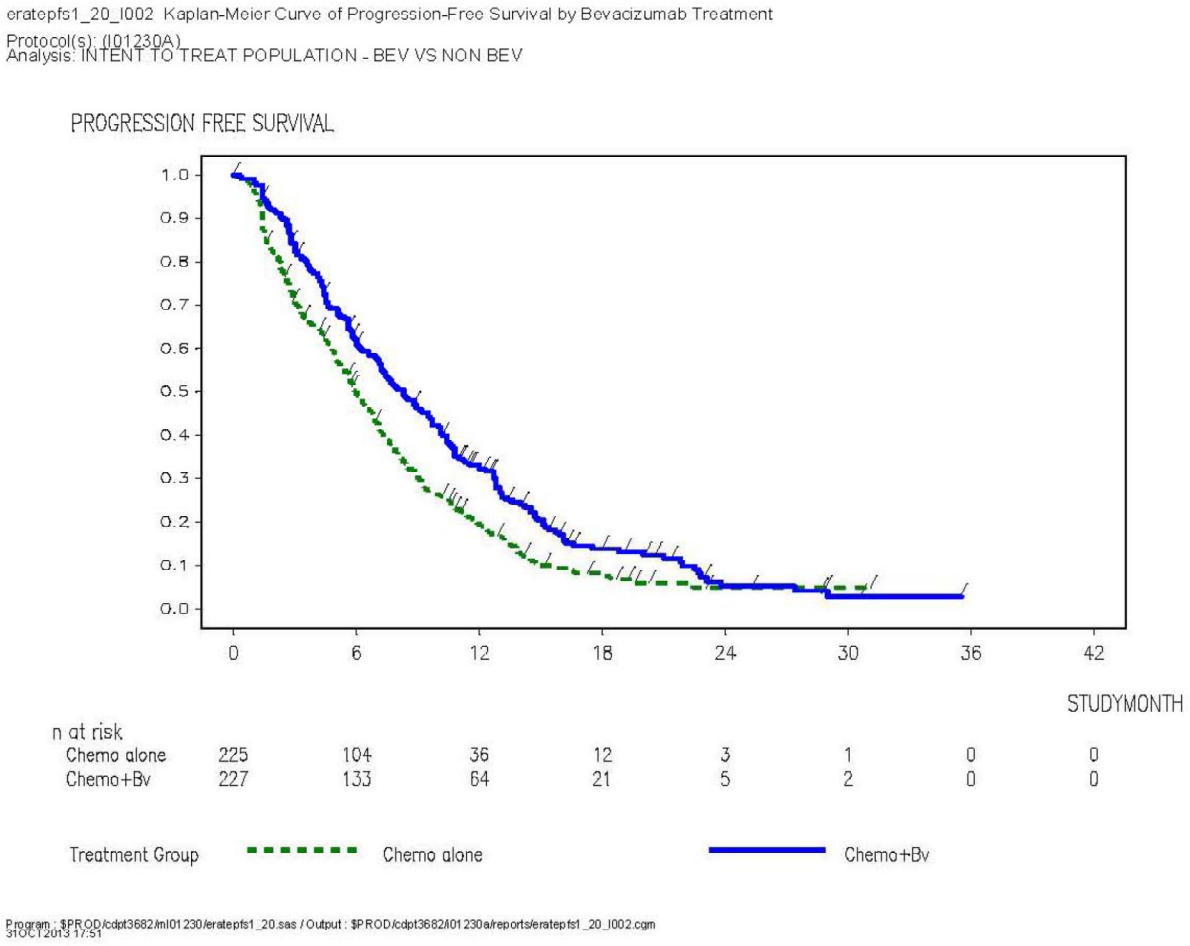
Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は，化学療法群の6.0カ月に対して本剤併用群では8.3カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて2.3カ月延長した。

表 2.5.4.3-1　GOG-0240試験における PFS の解析結果（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
イベント数 (%)	195 (86.7)	190 (83.7)
非イベント数 (%)	30 (13.3)	37 (16.3)
中央値 (月)	6.0	8.3
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
層別ハザード比 (95%CI)	0.66 (0.54, 0.81)	

[表 2.7.3.3.2.2-1を再掲]

図 2.5.4.3-1　GOG-0240試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）[ITT 集団]



[図 2.7.3.3.2.2-1を再掲]

白金製剤含有化学療法群に対する白金製剤非含有化学療法群の PFS の優越性を検討した。結果の要約を表 2.7.3.2.1-2に示した。

白金製剤含有化学療法群に対する白金製剤非含有化学療法群の PFS の層別ハザード比は1.26（95%CI 1.02～1.54）であり，PFS は白金製剤含有化学療法群の方が長かった（層別 log-rank 検定，P = 0.0290）。

主解析で得られた PFS の成績の頑健性を確認するための感度分析として，病勢進行前に試験治療以外の治療を実施した場合は後治療開始前の最終画像評価日で打切りとした PFS の解析，病勢進行以外の理由による治療の早期中止が結果に影響を与えるか評価するための治療成功期間の解析，及び前治療に白金製剤含有化学療法を受けた患者と受けていない患者に対して，白金製剤抵抗性の影響を検討するために化学療法別の PFS の解析を行った。

感度分析の結果は，PFS の主解析結果の頑健性を支持していた(2.7.3.3.2.2項参照)。

2.5.4.4　奏効率

GOG-0240試験の主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における副次的評価項目である奏効率の解析として，化学療法群に対する本剤併用群の奏効率の優越性を検討した。結果の要約を表 2.5.4.4-1に示す。

奏効率は，化学療法群の33.8%（76例／225例）に対して本剤併用群では45.4%（103例／227例）であり，本剤併用群では化学療法群に比べて11.6%（95%CI 2.4%～20.8%）高く，統計学的に有意であった（χ^2検定，P = 0.0117）。

表 2.5.4.4-1　GOG-0240試験における奏効率の要約（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
奏効例 (%)	76 (33.8)	103 (45.4)
奏効率の95%CI	27.6, 40.4	38.8, 52.1
奏効率の差	11.60	
奏効率の差の95%CI	2.4, 20.8	
P 値 (χ^2検定)	0.0117	
CR (%)	9 (4.0)	19 (8.4)
PR (%)	67 (29.8)	84 (37.0)
SD (%)	74 (32.9)	62 (27.3)
PD (%)	56 (24.9)	29 (12.8)
Missing (No response assessment) (%)	19 (8.4)	33 (14.5)

[表 2.7.3.3.2.3-1を再掲]

白金製剤含有化学療法群に対する白金製剤非含有化学療法群の奏効率の優越性を検討した。結果の要約を表 2.7.3.2.1-2に示した。

奏効率は，白金製剤含有化学療法群の45.0%（103例／229例）に対して白金製剤非含有化学療法群では34.1%（76例／223例）であり，白金製剤含有化学療法群の方が高かった（χ^2検定，P = 0.0179）。

JO29569試験では，副次的評価項目として腫瘍縮小効果を設けた。治験薬が投与された7例は，全例がベースライン時に RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変を有していた。最終登録症例の1サイクル観察終了時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）における最良総合効果の内訳は，PR が1例，安定（以下，SD）が3例及び評価不能（以下，NE）が3例であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-22）。なお，これら全例とも治験が継続中であった（5.3.5.2-1 Table 15.1-2）。

2.5.4.5　HRQoL

GOG-0240試験の主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における副次的評価項目である HRQoL の評価は，FACT-Cx，FACT/GOG-Ntx4及び BPI を用いて行った。実施時期はベースライン時（Cycle 1），Cycle 2（Cycle 1から3週間後），Cycle 5（Cycle 1から12週間後），Cycle 1から6カ月後及び Cycle 1から9カ月後であった。検査遵守の状況は化学療法群と本剤併用群で同様であった（5.3.5.1-1 efctg_13_I002参照）。

(1) FACT-Cx 及び FACT-Cx TOI の記述統計

FACT-Cx スコア及び FACT-Cx TOI スコアの要約を表 2.7.3.3.2.4-1に示した。

ベースライン時の FACT-Cx スコアは化学療法群及び本剤併用群で同様であり，その後のすべての評価時点において，ベースラインからの平均変化量は両群で同程度であった。ベースライン時の FACT-Cx TOI スコアは両群で同様であった。FACT-Cx TOI スコアは両群ともベースラインからの平均変化量が低下したが，Cycle 5（Cycle 1から12週間後）以降では化学療法群に比べて本剤併用群がその低下の程度が大きかった。

FACT-Cx TOI スコアについて，混合効果モデルによる解析も実施した。結果の要約を5.3.5.1-1 Table 30に示した。ベースライン時のスコア，時点，治療群，及び治療群と時点の交互作用

を調整した下で，群間差は−1.84（95%CI −3.53～−0.16，P = 0.0322）であった。時点ごとにみると，Cycle 5（Cycle 1から12週間後）で群間差が最も大きく，−3.23（95%CI −5.90～−0.56，P = 0.0178）であった。FACT-Cx TOI の臨床的に意義のある最小の差は4～5と推定されていることから（5.3.5.1-1 3.8.2.1項参照），これらの差は臨床的に意義のある差ではなかった。

(2) FACT/GOG-Ntx4の記述統計

FACT/GOG-Ntx4スコアの要約を表 2.7.3.3.2.4-2に示した。

ベースライン時の FACT/GOG-Ntx4スコアは化学療法群及び本剤併用群で同様であり，その後のすべての評価時点において，ベースラインからの平均変化量は両群とも同様に低下した。両群とも Cycle 2（Cycle 1から3週間後）以降では FACT/GOG-Ntx4における臨床的に意義のある最小変化量の推定値1.5～2.0（5.3.5.1-1 3.8.2.2項参照）を超えた。

FACT/GOG-Ntx4スコアについて，混合効果モデルによる解析も実施した。結果の要約を5.3.5.1-1 Table 32に示した。ベースライン時のスコア，時点，治療群，及び治療群と時点の交互作用を調整した下で，群間差は0.12（95%CI −0.38～0.61）であり，有意差は認められなかった（P = 0.6448）。

(3) BPI の記述統計

BPI スコアの要約を表 2.7.3.3.2.4-3に示した。

ベースライン時の BPI スコアの平均値は化学療法群（4.65）及び本剤併用群（4.50）で同様であり，両群とも中等度の痛みと考えられた。両群とも Cycle 2（Cycle 1から3週間後）以降すべての評価時点でベースラインと比べて平均スコアが低下した。最終評価時点ではベースラインからの平均変化量は化学療法群（−0.30）及び本剤併用群（0.05）であり，両群とも同様であった。

BPI スコアについて，混合効果モデルによる解析も実施した。結果の要約を5.3.5.1-1 Table 34に示した。ベースライン時のスコア，時点，治療群，及び治療群と時点の交互作用を調整した下で，群間差は0.42（95%CI 0.07～0.76，P = 0.0186）であった。時点ごとにみると，Cycle 1から6カ月後で群間差が最も大きく，0.93（95%CI 0.28～1.57，P = 0.0048）であった。BPI の臨床的に意義のある最小の差は2.0と推定されていることから（5.3.5.1-1 3.8.2.3項参照），この平均変化量の差は臨床的に意義のある差ではなかった。

なお，白金製剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群では，それぞれの調査票において化学療法群と本剤併用群の比較で得られた結果と同様であった（5.3.5.1-1 5.4項参照）。

2.5.4.6　有効性成績のまとめ

Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象として，海外で実施された第 III 相臨床試験の GOG-0240試験における有効性成績を以下に総括した。

本試験は，ふたつの異なる仮説（化学療法単独に対する本剤と化学療法併用における優越性，並びに白金製剤含有化学療法に対する白金製剤非含有化学療法における優越性）を検証するために2 × 2要因のデザインが採用された。

- 主解析時（2012年12月12日データカットオフ）において，主要評価項目である OS の層別ハザード比は，化学療法群に対して本剤併用群が0.74（95%CI 0.58～0.94）であり，本剤併用群では統計学的に有意な OS の延長が認められ（層別 log-rank 検定，P = 0.0132），死亡のリスクを26%低下させた。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の12.9カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.9カ月延長した。本剤と併用した化学療法間の交互作用は認められず（P = 0.9286），選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。一方，白金製剤含有化学療法群に対して白金製剤非含有化学療法群の OS の層別ハザード比が1.15（95%CI 0.91～1.46）であり，白金製

剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群の間に統計学的に有意な OS の延長は認められなかった（層別 log-rank 検定，P = 0.2326）。

- 追加解析時（2014年3月7日データカットオフ）においても化学療法群に対して本剤併用群の OS の層別ハザード比が0.76（95%CI 0.62～0.94）であり，本剤併用群では主解析時と一貫性のある OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P = 0.0126）。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の13.3カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.5カ月延長した。
- 副次的評価項目である PFS の層別ハザード比は，化学療法群に対して本剤併用群が0.66（95%CI 0.54～0.81）であり，本剤併用群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は，化学療法群の6.0カ月に対して本剤併用群では8.3カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて2.3カ月延長した。また，白金製剤含有化学療法群に対して白金製剤非含有化学療法群の PFS の層別ハザード比が1.26（95%CI 1.02～1.54）であり，PFS は白金製剤含有化学療法群の方が長かった（層別 log-rank 検定，P = 0.0290）。
- 副次的評価項目である奏効率は，化学療法群の33.8%に対して本剤併用群では45.4%であり，本剤併用群では化学療法群に比べて11.6%（95%CI 2.4%～20.8%）高かった（χ^2検定，P = 0.0117）。また，白金製剤含有化学療法群の45.0%に対して白金製剤非含有化学療法群では34.1%であり，白金製剤含有化学療法群の方が高かった（χ^2検定，P = 0.0179）。
- 副次的評価項目である HRQoL の評価は，FACT-Cx，FACT/GOG-Ntx4及び BPI を用いて行った。実施時期はベースライン時（Cycle 1），Cycle 2（Cycle 1から3週間後），Cycle 5（Cycle 1から12週間後），Cycle 1から6カ月後及び Cycle 1から9カ月後であった。検査遵守の状況は化学療法群と本剤併用群で同様であった。いずれの時期においても化学療法群に比べて本剤併用群では臨床的に意義のある HRQoL 指標の差はみられず，化学療法に本剤を併用することによる HRQoL への影響は認められなかった。

Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象として，国内で実施された第 II 相臨床試験の JO29569試験における化学療法に本剤を併用した場合の有効性成績は以下のとおりであった。

本試験では，副次的評価項目として腫瘍縮小効果を設けた。治験薬が投与された7例は，全例がベースライン時に RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変を有していた。最終登録症例の1サイクル観察終了時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）における最良総合効果の内訳は，PR が1例，SD が3例及び NE が3例であった。なお，これら全例とも治験が継続中であった。

2.5.5　安全性の概括評価

Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に対して，海外で実施された GOG-0240試験及び本邦で実施された JO29569試験の成績から評価した。

GOG-0240試験の安全性評価は，OS 主解析時（2012年12月12日データカットオフ）の安全性データを用い，主に化学療法群（Cis + Pac 及び Top + Pac）と本剤併用群（Cis + Pac + Bv 及び Top + Pac + Bv）を比較することにより行った。なお，投与群ごと（Cis + Pac，Cis + Pac + Bv，Top + Pac，Top + Pac + Bv）の安全性評価の結果は，5.3.5.1-1 6.11項に，白金製剤含有化学療法（Cis + Pac ± Bv）と白金製剤非含有化学療法（Top + Pac ± Bv）を比較した安全性の結果は，5.3.5.1-1 6.10項に詳述した。

OS 追加解析時（2014年3月7日データカットオフ）に安全性データもまとめられ，総括報告書補遺として報告されているが，OS 主解析時と比べて大きく変わる内容ではなかったため，OS 追加解析時の安全性データは5.3.5.1-1 Addendum に示した。また，OS 主解析時のデータをもとに消化管穿孔，消化管腟瘻，消化管以外の瘻孔についてまとめた総括報告書補遺が[redacted]年[redacted]月に作成された。本総括報告書補遺は，5.3.5.1-1 Addendum に示した。

JO29569試験の安全性評価は，最終登録症例の1サイクル観察終了時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）をデータカットオフ日として，データカットオフ時点で得られているデータを用いて行った。なお，本試験の主要評価項目である忍容性については，2.7.4.1.1.2 (5)項に示した忍容性評価基準に基づき評価した。

2.5.5.1　全般的な曝露状況

安全性解析対象集団は，GOG-0240試験ではランダム化された患者の内，一度でも治験薬（本剤又は化学療法剤）が投与された集団と定義し，JO29569試験では登録例の内，治験薬が一度も投与されなかった患者を除外した集団と定義した。また，JO29569試験では安全性解析対象集団の内，忍容性評価が可能であった患者を忍容性評価対象集団と定義した。

GOG-0240試験では452例がランダム化され，化学療法群に225例，本剤併用群に227例が割り付けられた。これら患者の内，化学療法群5例，本剤併用群7例は治験薬が投与されなかった。また，本剤併用群の2例は，化学療法は受けたが本剤は一度も投与されなかった。安全性は実際に投与された薬剤に基づき解析，評価することが適切と考え，本剤が投与されなかった本剤併用群の2例は，化学療法群として取り扱ったため，安全性解析対象集団は，化学療法群222例，本剤併用群218例であった。

JO29569試験では8例が登録された。登録例の内，1例は治験薬が投与されなかったため，安全性解析対象集団は7例であった。また，忍容性評価対象集団は7例であった。

GOG-0240試験では，治験薬全体の投与期間の中央値は化学療法群17.9週，本剤併用群20.7週であり，投与サイクル数の中央値は両群とも6であった。本剤併用群における本剤の投与期間の中央値は17.6週，投与サイクル数の中央値は6であった。

化学療法剤ごとの投与期間は，いずれの化学療法剤でも化学療法群に比べ本剤併用群でわずかに長かった。投与サイクル数の中央値は，Pac 及び Top は化学療法群で6，本剤併用群で7，Cis では両群とも7であった。

JO29569試験では，投与期間の中央値（範囲）は，本剤が43.0（22～106）日，Pac が44.0（22～80）日，Cis が44.0（22～79）日であった。

表 2.5.5.1-1　曝露状況の要約

	GOG-0240試験		JO29569試験
	化学療法群	本剤併用群	本剤併用群
治験薬全体			
患者数	222	218	
投与サイクル数			
中央値（範囲）	6（1–30）	6（1–29）	
投与期間			
中央値（範囲）	17.9週（0.1–92.1週）	20.7週（0.1–133.6週）	
Bv			
患者数		218	7
投与サイクル数			
中央値（範囲）		6（1–36）	—
投与期間			
中央値（範囲）		17.6週（0.1–133.3週）	43.0日（22–106日）
累積投与量（mg）			
中央値（範囲）		6534.5（770.0–60438.0）	2358.00（1509.0–3895.0）
用量強度（%）			
中央値（範囲）		93.7（43.3–336.6）	96.92（82.7–98.4）
Pac			
患者数	222	218	7
投与サイクル数			
中央値（範囲）	6（1–30）	7（1–32）	—
投与期間			
中央値（範囲）	17.7週（0.1–92.1週）	20.1週（0.1–115.1週）	44.0日（22–80日）
累積投与量（mg）			
中央値（範囲）	1794.5（7.0–10500.0）	1883.5（211.0–10500.0）	884.00（414.0–1064.0）
用量強度（%）			
中央値（範囲）	92.6（2.5–126.7）	91.1（50.9–115.2）	97.67（83.2–98.8）
Cis			
患者数	113	109	7
投与サイクル数			
中央値（範囲）	7（1–17）	7（1–32）	—
投与期間			
中央値（範囲）	18.1週（0.1–51.3週）	19.1週（0.1–115.1週）	44.0日（22–79日）
累積投与量（mg）			
中央値（範囲）	576.9（79.0–1369.0）	528.0（78.0–2584.0）	255.00（150.0–328.0）
用量強度（%）			
中央値（範囲）	92.1（45.9–104.7）	88.8（43.3–159.5）	97.67（84.0–98.8）
Top			
患者数	107	109	
投与サイクル数			
中央値（範囲）	6（1–30）	7（1–36）	
投与期間			
中央値（範囲）	16.3週（0.1–92.1週）	21.1週（0.1–133.3週）	
累積投与量（mg）			
中央値（範囲）	25.1（1.2–135.0）	25.2（3.3–488.8）	
用量強度（%）			
中央値（範囲）	93.1（38.7–130.0）	91.7（57.0–12500）	

[5.3.5.1-1 Table 37～Table 40，5.3.5.2-1 表 12.1-1～表 12.1-3を改変]

2.5.5.2　比較的よく見られる有害事象

(1) GOG-0240試験

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象及び副作用の集計を表 2.5.5.2-1に示す。

有害事象の発現率は，化学療法群98.6%（219/222例），本剤併用群99.1%（216/218例）であ

り，両群で大きな違いはなかった。

発現率が30%以上の有害事象は，化学療法群では疲労74.8%，末梢性感覚ニューロパチー63.1%，脱毛症62.2%，悪心60.8%，便秘49.5%，下痢35.6%，腹痛32.4%，嘔吐32.0%，本剤併用群では疲労79.8%，悪心62.8%，脱毛症62.4%，末梢性感覚ニューロパチー61.5%，便秘48.6%，下痢37.2%，腹痛34.4%，食欲減退34.4%，嘔吐33.9%であった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に高血圧（化学療法群，本剤併用群：6.3%，28.9%），鼻出血（1.8%，17.0%），体重減少（6.8%，20.6%）であった。

副作用の発現率は，化学療法群97.3%（216/222例），本剤併用群98.2%（214/218例）であり，両群で大きな違いはなかった。

発現率が30%以上の副作用は，化学療法群では疲労73.0%，末梢性感覚ニューロパチー62.6%，脱毛症62.2%，悪心59.0%，便秘45.5%，下痢34.2%，嘔吐30.6%であり，本剤併用群では疲労79.4%，脱毛症61.9%，悪心61.9%，末梢性感覚ニューロパチー60.1%，便秘45.9%，下痢36.7%，嘔吐33.5%，食欲減退33.5%であった。

表 2.5.5.2-1　いずれかの投与群で発現率10%以上の有害事象及び副作用（GOG-0240試験）

aerel10_S002 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Chemo alone N=222	Chemo+Bv N=218	Chemo alone N=222	Chemo+Bv N=218
Total Number of patients with AE	219 (98.6%)	216 (99.1%)	216 (97.3%)	214 (98.2%)
疲労	166 (74.8%)	174 (79.8%)	162 (73.0%)	173 (79.4%)
脱毛症	138 (62.2%)	136 (62.4%)	138 (62.2%)	135 (61.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	140 (63.1%)	134 (61.5%)	139 (62.6%)	131 (60.1%)
悪心	135 (60.8%)	137 (62.8%)	131 (59.0%)	135 (61.9%)
便秘	110 (49.5%)	106 (48.6%)	101 (45.5%)	100 (45.9%)
下痢	79 (35.6%)	81 (37.2%)	76 (34.2%)	80 (36.7%)
腹痛	72 (32.4%)	75 (34.4%)	48 (21.6%)	60 (27.5%)
嘔吐	71 (32.0%)	74 (33.9%)	68 (30.6%)	73 (33.5%)
食欲減退	57 (25.7%)	75 (34.4%)	55 (24.8%)	73 (33.5%)
呼吸困難	53 (23.9%)	50 (22.9%)	46 (20.7%)	43 (19.7%)
高血糖	43 (19.4%)	56 (25.7%)	36 (16.2%)	44 (20.2%)
背部痛	42 (18.9%)	46 (21.1%)	29 (13.1%)	34 (15.6%)
関節痛	39 (17.6%)	48 (22.0%)	36 (16.2%)	45 (20.6%)
低マグネシウム血症	34 (15.3%)	53 (24.3%)	33 (14.9%)	51 (23.4%)
筋肉痛	43 (19.4%)	41 (18.8%)	42 (18.9%)	39 (17.9%)
末梢性浮腫	49 (22.1%)	33 (15.1%)	35 (15.8%)	25 (11.5%)
四肢痛	44 (19.8%)	36 (16.5%)	36 (16.2%)	27 (12.4%)
尿路感染	32 (14.4%)	48 (22.0%)	26 (11.7%)	44 (20.2%)
高血圧	14 (6.3%)	63 (28.9%)	12 (5.4%)	63 (28.9%)
頭痛	29 (13.1%)	47 (21.6%)	26 (11.7%)	47 (21.6%)
不眠症	33 (14.9%)	43 (19.7%)	29 (13.1%)	36 (16.5%)
咳嗽	42 (18.9%)	33 (15.1%)	32 (14.4%)	28 (12.8%)
低カリウム血症	30 (13.5%)	38 (17.4%)	29 (13.1%)	37 (17.0%)
うつ病	34 (15.3%)	29 (13.3%)	24 (10.8%)	24 (11.0%)
低ナトリウム血症	22 (9.9%)	41 (18.8%)	18 (8.1%)	38 (17.4%)
発熱	29 (13.1%)	34 (15.6%)	25 (11.3%)	31 (14.2%)
体重減少	15 (6.8%)	45 (20.6%)	14 (6.3%)	38 (17.4%)
剥脱性発疹	29 (13.1%)	31 (14.2%)	26 (11.7%)	31 (14.2%)
筋力低下	27 (12.2%)	32 (14.7%)	24 (10.8%)	31 (14.2%)
低アルブミン血症	24 (10.8%)	35 (16.1%)	21 (9.5%)	27 (12.4%)
不安	23 (10.4%)	36 (16.5%)	20 (9.0%)	30 (13.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	26 (11.7%)	31 (14.2%)	23 (10.4%)	28 (12.8%)
血中クレアチニン増加	22 (9.9%)	35 (16.1%)	19 (8.6%)	33 (15.1%)
口内炎	22 (9.9%)	33 (15.1%)	22 (9.9%)	32 (14.7%)
低カルシウム血症	23 (10.4%)	31 (14.2%)	19 (8.6%)	25 (11.5%)
膣出血	27 (12.2%)	25 (11.5%)	24 (10.8%)	19 (8.7%)
ほてり	25 (11.3%)	24 (11.0%)	19 (8.6%)	18 (8.3%)
過敏症	25 (11.3%)	24 (11.0%)	25 (11.3%)	24 (11.0%)
疼痛	23 (10.4%)	26 (11.9%)	14 (6.3%)	23 (10.6%)
骨盤痛	18 (8.1%)	30 (13.8%)	13 (5.9%)	23 (10.6%)
浮動性めまい	23 (10.4%)	21 (9.6%)	22 (9.9%)	20 (9.2%)
骨痛	21 (9.5%)	22 (10.1%)	18 (8.1%)	18 (8.3%)
味覚異常	19 (8.6%)	24 (11.0%)	19 (8.6%)	24 (11.0%)
好中球減少症	14 (6.3%)	28 (12.8%)	14 (6.3%)	27 (12.4%)
鼻出血	4 (1.8%)	37 (17.0%)	3 (1.4%)	35 (16.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (6.8%)	23 (10.6%)	13 (5.9%)	22 (10.1%)
リンパ球減少症	12 (5.4%)	25 (11.5%)	11 (5.0%)	23 (10.6%)
消化不良	14 (6.3%)	22 (10.1%)	14 (6.3%)	20 (9.2%)
蛋白尿	7 (3.2%)	22 (10.1%)	6 (2.7%)	22 (10.1%)

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aerel10.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aerel10_S002.out
26JAN2015 2:58　　Page 1 of 1

[表 2.7.4.2.1.1-1を再掲]

いずれかの投与群で2%以上発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用を表 2.5.5.2-2に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，化学療法群57.2%（127/222例），本剤併用群75.7%（165/218例）であり，本剤併用群で高かった。

Grade 3以上の発現率が5%以上の有害事象は，化学療法群では，疲労9.9%，腹痛9.9%，悪心6.8%，尿路感染6.3%，発熱性好中球減少症5.9%，末梢性感覚ニューロパチー5.0%であり，本

剤併用群では疲労14.2%，腹痛11.9%，高血圧11.5%，尿路感染8.3%，血栓症8.3%，好中球減少症7.8%，低カリウム血症7.3%，末梢性感覚ニューロパチー6.4%，感染6.4%，リンパ球減少症6.0%，発熱性好中球減少症5.5%，背部痛5.5%，下痢5.5%，骨盤痛5.5%，悪心5.0%であった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が2%以上高かった Grade 3以上の有害事象は，差が大きい順に高血圧（化学療法群，本剤併用群：0.5%，11.5%），血栓症（2.7%，8.3%），感染（1.8%，6.4%），疲労（9.9%，14.2%），骨盤痛（1.4%，5.5%），痔瘻（0.0%，3.7%），好中球減少症（4.1%，7.8%），脱水（0.5%，4.1%），下痢（2.7%，5.5%），肛門周囲痛（0.0%，2.8%），低カリウム血症（4.5%，7.3%），リンパ球減少症（3.2%，6.0%），蜂巣炎（0.5%，3.2%），低ナトリウム血症（1.4%，3.7%），背部痛（3.2%，5.5%），尿路感染（6.3%，8.3%），腹痛（9.9%，11.9%）であった（5.3.5.1-1 aedfg2_10_S002）。

表 2.5.5.2-2　いずれかの投与群で2%以上発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用（GOG-0240試験）

aerel2g3_S002 Grade 3,4,5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	Chemo alone N=222	Chemo+Bv N=218	Chemo alone N=222	Chemo+Bv N=218
Total Number of patients with AE	127 (57.2%)	165 (75.7%)	87 (39.2%)	142 (65.1%)
疲労	22 (9.9%)	31 (14.2%)	18 (8.1%)	31 (14.2%)
腹痛	22 (9.9%)	26 (11.9%)	9 (4.1%)	11 (5.0%)
尿路感染	14 (6.3%)	18 (8.3%)	9 (4.1%)	14 (6.4%)
悪心	15 (6.8%)	11 (5.0%)	14 (6.3%)	10 (4.6%)
好中球減少症	9 (4.1%)	17 (7.8%)	9 (4.1%)	16 (7.3%)
高血圧	1 (0.5%)	25 (11.5%)	1 (0.5%)	24 (11.0%)
低カリウム血症	10 (4.5%)	16 (7.3%)	7 (3.2%)	13 (6.0%)
発熱性好中球減少症	13 (5.9%)	12 (5.5%)	12 (5.4%)	12 (5.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (5.0%)	14 (6.4%)	10 (4.5%)	14 (6.4%)
血栓症	6 (2.7%)	18 (8.3%)	2 (0.9%)	15 (6.9%)
リンパ球減少症	7 (3.2%)	13 (6.0%)	6 (2.7%)	12 (5.5%)
背部痛	7 (3.2%)	12 (5.5%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
嘔吐	9 (4.1%)	10 (4.6%)	9 (4.1%)	9 (4.1%)
下痢	6 (2.7%)	12 (5.5%)	4 (1.8%)	10 (4.6%)
感染	4 (1.8%)	14 (6.4%)	2 (0.9%)	9 (4.1%)
四肢痛	7 (3.2%)	10 (4.6%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)
骨盤痛	3 (1.4%)	12 (5.5%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)
高血糖	5 (2.3%)	9 (4.1%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
尿管閉塞	6 (2.7%)	6 (2.8%)	-	-
過敏症	6 (2.7%)	5 (2.3%)	6 (2.7%)	5 (2.3%)
塞栓症	6 (2.7%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)
失神	5 (2.3%)	6 (2.8%)	-	1 (0.5%)
低ナトリウム血症	3 (1.4%)	8 (3.7%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)
呼吸困難	3 (1.4%)	7 (3.2%)	-	3 (1.4%)
食欲減退	4 (1.8%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)	6 (2.8%)
脱水	1 (0.5%)	9 (4.1%)	1 (0.5%)	7 (3.2%)
便秘	4 (1.8%)	6 (2.8%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)
血中クレアチニン増加	5 (2.3%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)
痔瘻	-	8 (3.7%)	-	5 (2.3%)
尿路出血	3 (1.4%)	5 (2.3%)	-	2 (0.9%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	7 (3.2%)	1 (0.5%)	7 (3.2%)
膣瘻	3 (1.4%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)
肛門周囲痛	-	6 (2.8%)	-	2 (0.9%)
膣出血	1 (0.5%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。
重症度判定：NCI-CTCAE ver.3.0

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aerel2g3.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aerel2g3_S002.out
26JAN2015 2:59　Page 1 of 1

[表 2.7.4.2.1.1-3を再掲]

(2) JO29569試験

忍容性評価対象集団7例において，忍容性評価期間に忍容性評価基準に該当する有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-25）。

有害事象は7例中7例に69件認められ，この内7例46件は副作用であった。2例以上に認められた有害事象は，脱毛症が7例，悪心が4例，便秘，好中球数減少，高血圧及び末梢性感覚ニューロパチーが各3例，倦怠感，疲労，上気道感染，好中球減少症，貧血，食欲減退，脱水及び味覚異常が各2例であった。これらの内，脱毛症，悪心，便秘（3例中1例），好中球数減少，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，疲労，好中球減少症，貧血，食欲減退及び味覚異常は副作用であった（表 2.7.4.7-14，表 2.7.4.7-15）。

Grade 3以上の有害事象は5例に11件認められ，その内訳は，高血圧及び好中球数減少が各2例，歯肉炎，腎盂腎炎，好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，下痢及び脱水が各1例であった。これらの内，高血圧，好中球数減少，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血はいずれも副作用であった（表 2.7.4.7-8，表 2.7.4.7-9）。

2.5.5.3　死亡

(1) GOG-0240試験

試験期間中に死亡した患者の死亡理由の内訳を表 2.5.5.3-1に，死亡した患者の死亡理由の一覧を5.3.5.1-1 dd01_i001に示した。

OS 主解析時までに死亡した患者数は，化学療法群145/222例（65.3%），本剤併用群135/218例（61.9%）であった。両群とも病勢進行による死亡が最も多かった［化学療法群130例（58.6%），本剤併用群119例（54.6%）］。

表 2.5.5.3-1　死亡理由の内訳（GOG-0240試験）

	Chemo alone N = 222 No. (%)	Chemo+Bv N = 218 No. (%)
すべての死亡	145 (65.3)	135 (61.9)
その他の理由	5 (2.3)	1 (0.5)
試験治療	1 (0.5)	4 (1.8)
病勢進行	130 (58.6)	119 (54.6)
病勢進行／その他の理由	3 (1.4)	4 (1.8)
病勢進行／不明	1 (0.5)	1 (0.5)
不明	5 (2.3)	4 (1.8)
不明／その他の理由	0 (0.0)	1 (0.5)
不明／病勢進行	0 (0.0)	1 (0.5)

[表 2.7.4.2.1.2-1を再掲]

有害事象（発現日又は報告日が治験薬の最終投与日から30日以内）により死亡した患者は，化学療法群で5/222例（2.3%），本剤併用群で9/218例（4.1%）であった（表 2.7.4.2.1.2-2）。発現した有害事象の内訳は，化学療法群では骨盤内感染，死亡，肺障害，発熱性好中球減少症，鼻出血が各1例ずつ，本剤併用群では好中球減少症が2例，回腸穿孔，急性呼吸窮迫症候群，呼吸困難，疾患進行，多臓器不全，大腸穿孔，突然死，肺炎，蜂巣炎が各1例ずつであった。なお，好中球減少症と蜂巣炎及び好中球減少症と肺炎はそれぞれ同一患者に発現した。この内，副作用は化学療法群では骨盤内感染，発熱性好中球減少症，本剤併用群では好中球減少症，回腸穿孔，急性呼吸窮迫症候群，大腸穿孔，肺炎，蜂巣炎であった。

(2) JO29569試験

試験期間中に死亡した患者は，データカットオフ時点で認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

2.5.5.4　その他の重篤な有害事象

(1) GOG-0240試験

重篤な有害事象の発現率は，化学療法群36.5%（81/222例），本剤併用群50.9%（111/218例）であり，重篤な副作用の発現率は，化学療法群22.5%（50/222例），本剤併用群44.0%（96/218例）であった（表 2.7.4.2.1.3-1）。重篤な有害事象及び副作用の発現率は，いずれも本剤併用群で高かった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は，差が大きい順に疲労（化学療法群，本剤併用群：0.9%，7.8%），痔瘻（0.0%，4.6%），感染（1.4%，6.0%），血栓症（2.7%，7.3%），腹痛（5.9%，9.6%），悪心（5.0%，8.3%），嘔吐（5.0%，8.3%），便秘（2.3%，5.5%），脱水（0.9%，4.1%）であった。

(2) JO29569試験

重篤な有害事象は，7例中2例に認められた。その内訳は，腎盂腎炎（Grade 3）及び発熱性好中球減少症（Grade 4）が各1例であった（5.3.5.2-1 表 12.3.1.2-1）。この内，発熱性好中球減少症は副作用であった。

2.5.5.5　その他の重要な有害事象

(1) GOG-0240試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，化学療法群18.0%（40/222例），本剤併用群25.7%（56/218例）であり，治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は，化学療法群18.0%（40/222例），本剤併用群24.8%（54/218例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は，いずれも本剤併用群で高かった（表 2.7.4.2.1.4.1-1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，両群とも器官別大分類（SOC）で「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される事象が多く（5.3.5.1-1 ae11dsc_s002），化学療法群では末梢性ニューロパチー（4.1%），本剤併用群では評価不能の事象（4.1%）が最も多かった。本剤併用群で化学療法群より発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，評価不能の事象（化学療法群，本剤併用群：1.8%，4.1%）であった。

なお，GOG-0240試験では，治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の内訳について収集していない。

(2) JO29569試験

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。Pac の投与中止に至った有害事象は7例中1例に認められた。発現した事象は末梢性感覚ニューロパチー（Grade 2）であり，副作用であった。Cis の投与中止に至った有害事象は7例中1例に認められた。発現した事象は血中クレアチニン増加（Grade 2）であり，副作用であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-28～Listing 16.2-30）。

本剤，Cis 及び Pac の投与延期に至った有害事象が3例に認められた。その内訳は，好中球数減少（Grade 2），腎盂腎炎（Grade 3）及び帯状疱疹（Grade 2）が各1例であった。この内，好中球数減少は副作用であった。本剤の投与延期に至った有害事象が1例に認められた。発現した事象は血中クレアチニン増加（Grade 2）であり，副作用であった。Pac の減量に至った有害事象が1例に認められた。発現した事象は発熱性好中球減少症（Grade 4）であり，副作用であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-31～Listing 16.2-33）。なお，治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.6.1　本剤に特徴的な有害事象

GOG-0240試験及び JO29569試験では，本剤に特徴的な有害事象として出血（Grade 3以上），うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上），発熱性好中球減少症（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），可逆性後白質脳症症候群，蛋白尿（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）について集計し，安全性を評価した。

GOG-0240試験の本剤に特徴的な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5.1-1～表 2.7.4.2.1.5.11-1に示した。

2.5.5.6.1.1　出血（Grade 3以上）

GOG-0240試験での Grade 3以上の出血の発現率は，化学療法群4.5%（10/222例），本剤併用群6.9%（15/218例）であった。発現した主な事象は，化学療法群は尿路出血及び直腸出血が各3例，本剤併用群は腟出血及び尿路出血が各5例，直腸出血及び膀胱出血が各3例であった。両群ともほとんどの事象は Grade 3であったが，本剤併用群の2例に発現した腟出血及び上部消化管出血は Grade 4であり，化学療法群の1例に発現した鼻出血は Grade 5であった。

JO29569試験では，Grade 3以上の出血に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.2　うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上）

GOG-0240試験では両群とも，Grade 3以上のうっ血性心不全／左室収縮機能障害に該当する事象は，認められなかった。

JO29569試験では，Grade 3以上のうっ血性心不全／左室収縮機能障害に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.3　発熱性好中球減少症（Grade 3以上）

GOG-0240試験での Grade 3以上の発熱性好中球減少症の発現率は，化学療法群5.9%（13/222例），本剤併用群5.5%（12/218例）であった。本剤併用群ではいずれの事象も Grade 3であったが，化学療法群では3例が Grade 4，1例が Grade 5であった。

JO29569試験では，Grade 3以上の発熱性好中球減少症は7例中1例に認められ，重症度は Grade 4であった。

2.5.5.6.1.4　瘻孔／膿瘍（消化管以外）

GOG-0240試験での瘻孔／膿瘍（消化管以外）の発現率は，化学療法群2.3%（5/222例），本剤併用群4.1%（9/218例）であった。両群とも発現した事象の多くは，腟瘻（化学療法群4例，本剤併用群6例）であった。重症度は Grade 4が本剤併用群の腟瘻1例，Grade 3が化学療法群の腟瘻3例，女性生殖器瘻1例，本剤併用群の腟瘻4例，女性生殖器瘻1例，膀胱瘻1例，Grade 2が化学療法群の腟瘻1例，本剤併用群の腟瘻1例，膀胱瘻1例であった。両群とも Grade 5の事象は認められなかった。

JO29569試験では，瘻孔／膿瘍（消化管以外）に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.5　消化管穿孔（SMQ）

GOG-0240試験での消化管穿孔（SMQ）の発現率は，化学療法群0.5%（1/222例），本剤併用群10.1%（22/218例）であった。化学療法群で発現した事象は，Grade 3の胃腸吻合部漏出1例であった。本剤併用群で発現した事象の多くは，痔瘻（13例）であった。重症度は Grade 5が回腸穿孔1例及び大腸穿孔1例，Grade 3が痔瘻8例，回腸瘻2例，直腸穿孔2例，結腸瘻1例，腹膜炎1例及び小腸穿孔1例であり，それ以外の痔瘻5例は Grade 2又は Grade 1であった。Grade 4の

事象は認められなかった。消化管穿孔（SMQ）を発現した患者は，いずれも骨盤への放射線治療歴を有していた（5.3.5.1-1 ahr11_gip_adders_S001）。

JO29569試験では，消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.6　高血圧（Grade 3以上）

GOG-0240試験での Grade 3以上の高血圧の発現率は，化学療法群0.5%（1/222例），本剤併用群11.5%（25/218例）であった。両群ともすべての事象は Grade 3であり，Grade 4以上の事象は認められなかった。

JO29569試験では，Grade 3以上の高血圧は7例中2例に認められ，重症度はどちらも Grade 3であった。

2.5.5.6.1.7　可逆性後白質脳症症候群

GOG-0240試験では，最終投与日の30日後までに発現した有害事象は NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されている事象名で報告することとしていた。しかし，可逆性後白質脳症症候群は事象名として収載されていないため，両群とも，可逆性後白質脳症症候群は，報告されなかった。

JO29569試験では，可逆性後白質脳症症候群に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.8　蛋白尿（Grade 3以上）

GOG-0240試験での Grade 3以上の蛋白尿の発現率は，本剤併用群1.8%（4/218例）であり，化学療法群では発現が認められなかった。すべての事象は Grade 3であり，Grade 4以上の事象は認められなかった。

JO29569試験では，Grade 3以上の蛋白尿に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.9　動脈血栓塞栓症

GOG-0240試験での動脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群3.2%（7/222例），本剤併用群2.3%（5/218例）であった。両群とも発現した事象の多くは，塞栓症（化学療法群6例，本剤併用群5例）であり，いずれも重症度は Grade 4であった。化学療法群では，1例に Grade 4の急性心筋梗塞の発現が認められた。両群とも Grade 5の事象は認められなかった。

JO29569試験では，動脈血栓塞栓症に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.10　静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）

GOG-0240試験での Grade 3以上の静脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群3.2%（7/222例），本剤併用群8.3%（18/218例）であった。両群とも発現した事象の多くは，血栓症（化学療法群6例，本剤併用群18例）であり，いずれも重症度は Grade 3であった。化学療法群では，1例に Grade 4の肺塞栓症の発現が認められた。Grade 5の事象は認められなかった。なお，肺塞栓症はフォローアップ期間中に発現したため，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されていない事象名である肺塞栓症として報告された。

JO29569試験では，Grade 3以上の静脈血栓塞栓症に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.1.11　創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）

GOG-0240試験での Grade 3以上の創傷治癒遅延による合併症の発現率は，本剤併用群0.9%（2/218例）であり，化学療法群では発現が認められなかった。すべての事象は Grade 3であり，Grade 4以上の事象は認められなかった。

JO29569試験では，Grade 3以上の創傷治癒遅延による合併症に該当する事象は，認められなかった。

2.5.5.6.2　医学的レビュー後の本剤に特徴的な有害事象

GOG-0240試験では，最終投与日の30日後までに発現した有害事象は，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されている事象名で報告することとした。そのため，本剤に特徴的な有害事象を集計する際，直腸瘻として報告された直腸腟瘻が消化管穿孔（SMQ）に分類され，塞栓症として報告された肺塞栓症が動脈血栓塞栓症に分類されるなど，臨床的重要性を十分に反映しない分類で集計された。そこで Roche 社は，消化管穿孔（SMQ），瘻孔／膿瘍（消化管以外），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症に分類された事象については，NCI の有害事象急送報告システム［Adverse Event Expedited Reporting System（以下，AdEERS）］の報告書及び症例報告書に記載された所見をもとに医学的レビューを実施し，患者の臨床症状に即した評価ができるよう再分類した。また，AdEERS を通して報告された有害事象についても医学的レビューを実施した。

2.5.5.6.2.1　瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ）

(1) 瘻孔／膿瘍（消化管以外）

瘻孔／膿瘍（消化管以外）として集計された患者14例（化学療法群5例，本剤併用群9例）について，医学的レビューが実施された。

腟瘻として集計された化学療法群の4例は直腸腟瘻1例，膀胱腟瘻2例，膀胱腟直腸瘻1例，本剤併用群の6例は腟瘻1例，直腸腟瘻3例，膀胱腟瘻2例とそれぞれ判断された。女性生殖器瘻として集計された化学療法群の1例は膀胱腟瘻，本剤併用群の1例は腸腟瘻とそれぞれ判断された。膀胱瘻として集計された本剤併用群の2例は膀胱腟瘻1例，膀胱腟直腸瘻1例とそれぞれ判断された。

なお，直腸腟瘻，膀胱腟直腸瘻及び腸腟瘻は，消化管腟瘻に該当する事象であった。

(2) 消化管穿孔（SMQ）

消化管穿孔（SMQ）として集計された患者23例（化学療法群1例，本剤併用群22例）の内，瘻孔及び吻合部漏出として集計された患者17例について，医学的レビューが実施された。

痔瘻として集計された本剤併用群の13例は直腸腟瘻11例，結腸腟瘻1例，痔瘻1例とそれぞれ判断された。回腸瘻として集計された本剤併用群の2例は回腸直腸腟瘻1例，腸腟瘻1例とそれぞれ判断された。結腸瘻として集計された本剤併用群の1例は膀胱腟直腸瘻と判断された。胃腸吻合部漏出として集計された化学療法群の1例は直腸腟瘻と判断された。

なお，直腸腟瘻，結腸腟瘻，回腸直腸腟瘻，腸腟瘻及び膀胱腟直腸瘻は，消化管腟瘻に該当する事象であった。

(3) 医学的レビュー後の消化管穿孔及び瘻孔・膿瘍

医学的レビュー後の消化管穿孔及び瘻孔・膿瘍の要約を表 2.5.5.6.2.1-1に示す。消化管穿孔関連事象の発現率は，本剤併用群2.8%（6/218例）であり，化学療法群では発現が認められなかった。この内，消化管穿孔の発現率は本剤併用群2.3%（5/218例）であった。

瘻孔・膿瘍の発現率は，化学療法群2.3%（5/222例），本剤併用群10.6%（23/218例）であった。この内，消化管腟瘻の発現率は化学療法群0.9%（2/222例），本剤併用群8.3%（18/218例）であった。消化管腟瘻を発現した患者は，いずれも骨盤への放射線治療歴を有していた。

表 2.5.5.6.2.1-1　医学的レビュー後の消化管穿孔及び瘻孔・膿瘍の要約（GOG-0240試験）

Special Interest / Adverse Event	Chemo alone N = 222 No. (%)	Chemo+Bv N = 218 No. (%)
消化管穿孔関連事象		
Total Pts With at Least one AE	-	6 (2.8)
消化管穿孔	-	5 (2.3)
腹膜炎	-	1 (0.5)
瘻孔・膿瘍		
Total Pts With at Least one AE	5 (2.3)	23 (10.6)
消化管腟瘻	2 (0.9)	18 (8.3)
消化管瘻	-	1 (0.5)
消化管以外の瘻	3 (1.4)	4 (1.8)

[表 2.7.4.2.1.6.1-3を再掲]

2.5.5.6.2.2　動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）

(1) 動脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症として集計された患者12例（化学療法群7例，本剤併用群5例）について，医学的レビューが実施された。

医学的レビューの結果，塞栓症11例（化学療法群6例，本剤併用群5例）はいずれも肺塞栓症と判断された。肺塞栓症は静脈血栓塞栓症に分類されるため，医学的レビュー後の動脈血栓塞栓症は，化学療法群で認められた Grade 4の急性心筋梗塞のみであった（表 2.7.4.2.1.6.2-1）。

(2) 静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）

Grade 3以上の静脈血栓塞栓症として集計された患者25例（化学療法群7例，本剤併用群18例）について，医学的レビューが実施された。

Grade 3以上の静脈血栓塞栓症として集計された血栓症（化学療法群6例，本剤併用群18例）及び肺塞栓症（化学療法群1例）は，医学的レビューでもそれぞれ血栓症及び肺塞栓症と判断された。

動脈血栓塞栓症として集計され，医学的レビューの結果静脈血栓塞栓症に分類された患者とあわせ，医学的レビュー後の静脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群5.4%（12/222例），本剤併用群10.1%（22/218例）であった（表 2.7.4.2.1.6.2-2）。

2.5.5.6.2.3　可逆性後白質脳症症候群

本剤併用群の1例で Grade 4の錯乱状態及び Grade 3の痙攣として報告された白質脳症の症状を示した症例は，医学的レビューの結果，MRI の所見が可逆性後白質脳症症候群と一致すると判断された。

2.5.5.6.3　既承認癌腫での本剤に特徴的な有害事象の発現状況と GOG-0240試験での発現状況の比較

子宮頸癌患者に対する本剤の安全性プロファイルを検討するために，既承認癌腫の臨床試験での本剤に特徴的な有害事象の発現状況を，GOG-0240試験と比較した。子宮頸癌を含む癌腫ごとの本剤に特徴的な有害事象の発現状況は，EU の医薬品リスク管理計画（EU-RMP）に記載されている。本剤に特徴的な有害事象の分類法，有害事象の収集期間など解析方法の一部は，EU-RMP と総括報告書（5.3.5.1-1）で異なっているが，本項では EU-RMP ver. [redacted]に記載されている解析結果を提示する。

本項では，本剤に特徴的な有害事象として，出血，うっ血性心不全，好中球減少症，消化管以外の瘻孔，消化管穿孔，高血圧，可逆性後白質脳症症候群，蛋白尿，動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症，創傷治癒遅延による合併症について考察した。

検討対象とした他癌腫及び臨床試験を表 2.5.5.6.3-1に示し，他癌腫における本剤に特徴的な有害事象の発現状況を表 2.5.5.6.3-2に示す。

表 2.5.5.6.3-1　検討対象とした他癌腫及び臨床試験

癌腫	試験番号
乳癌	AVF2119g，AVF3693g，BO17708，BO20231
結腸・直腸癌	AVF0780g，AVF2107g*，AVF2192g，NO16966
悪性神経膠腫	AVF3708g，BO21990**
非小細胞肺癌	AVF0757g，BO17704
卵巣癌	AVF3390g**，AVF4095g，BO17707

* 高血圧，蛋白尿，動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症のみ対象
** 日本人症例を含む国際共同試験

(1) 出血

GOG-0240試験における出血の発現率は42.7%であり，他癌腫での発現率の範囲（34.1～42.3%）より高いものの，卵巣癌（42.3%）及び非小細胞肺癌（41.0%）とほぼ同程度であった。GOG-0240試験では多くの事象は Grade 1であり，この傾向は他癌腫と同様であった。

出血について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(2) うっ血性心不全

GOG-0240試験では，うっ血性心不全の発現は認められなかった。他癌腫での発現率は，0.3～3.3%であった。

うっ血性心不全について，GOG-0240試験では発現が認められないことから，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(3) 好中球減少症

EU-RMP では，発熱性好中球減少症のみでの検討は行っておらず，発熱性好中球減少症を含む好中球減少症について集計し，安全性評価を行っている。本項では，好中球減少症について記載する。

GOG-0240試験における好中球減少症の発現率は16.5%であり，他癌腫での発現率（13.6～71.7%）の範囲内であった。GOG-0240試験では多くの事象は Grade 3以下であった。

好中球減少症について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(4) 消化管以外の瘻孔

GOG-0240試験における消化管以外の瘻孔の発現率は3.7%であり，他癌腫での発現率の範囲（0.6～1.4%）と比べて高かった。

EU-RMP では，消化管腟瘻［基本語（以下，PT）：女性生殖器瘻］は消化管以外の瘻孔に分類される。GOG-0240試験において，医学的レビュー後の事象名に基づく，EU-RMP に準じた分類による消化管以外の瘻孔の発現率は10.1%であり，他癌腫での発現率の範囲（0.6～1.4%）と比べて高かった。その大部分が消化管腟瘻（8.3%）であることから，子宮頸癌患者では消化管腟瘻の発現に注意を払う必要があると考えられる。消化管腟瘻については，2.5.6.2項で考察した。

(5) 消化管穿孔

GOG-0240試験における消化管穿孔の発現率は9.2%であり，他癌腫での発現率の範囲（0.8～

2.0%）と比べて高かった。しかし，この GOG-0240試験の発現率は，治験担当医師が報告した事象名に基づき算出しており，医学的レビューにより消化管腟瘻と判断された事象を含んでいる。一方，EU-RMP では，消化管腟瘻［PT：女性生殖器瘻］は消化管穿孔に分類されず，消化管以外の瘻孔に分類される。

医学的レビュー後の事象名に基づく，EU-RMP に準じた分類による消化管穿孔の発現率は3.2%であり，他癌腫での発現率の範囲（0.8～2.0%）と比べて高かったものの，GOG-0240試験で発現した消化管穿孔の多くは Grade 3以下であり，この傾向は他癌腫とほぼ同様であった。GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(6) 高血圧

GOG-0240試験における高血圧の発現率は28.9%であり，他癌腫での発現率（19.3～36.4%）の範囲内であった。GOG-0240試験では多くの事象は Grade 3以下であり，この傾向は他癌腫とほぼ同様であった。

高血圧について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(7) 可逆性後白質脳症症候群

GOG-0240試験における可逆性後白質脳症症候群の発現率は0.5%であり，他癌腫での発現率（0～0.5%）の範囲内であった。GOG-0240試験で発現した可逆性後白質脳症症候群は，医学的レビューの結果1例のみであり，重症度は Grade 1であった。

可逆性後白質脳症症候群について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(8) 蛋白尿

GOG-0240試験における蛋白尿の発現率は10.1%であり，他癌腫での発現率（5.2～16.6%）の範囲内であった。GOG-0240試験では多くの事象は Grade 1であった。

蛋白尿について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(9) 動脈血栓塞栓症

GOG-0240試験における動脈血栓塞栓症の発現率は2.3%であり，他癌腫での発現率（0.6～3.8%）の範囲内であった。

医学的レビューの結果，動脈血栓塞栓症に該当する事象は認められなかった（2.5.5.6.2.2項）。

動脈血栓塞栓症について，GOG-0240試験では発現が認められないことから，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(10) 静脈血栓塞栓症

GOG-0240試験における静脈血栓塞栓症の発現率は9.6%であり，他癌腫での発現率（3.8～11.7%）の範囲内であった。

医学的レビューの結果，静脈血栓塞栓症の発現率は11.5%であり，他癌腫での発現率（3.8～11.7%）の範囲内であった。GOG-0240試験では多くの事象は Grade 3以下であり，この傾向は他癌腫とほぼ同様であった。

静脈血栓塞栓症について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

(11) 創傷治癒遅延による合併症

GOG-0240試験における創傷治癒遅延による合併症の発現率は2.8%であり，他癌腫での発現率（0.6～5.4%）の範囲内であった。GOG-0240試験ではいずれの事象も Grade 3以下であった。他癌腫でも重症度の多くは Grade 3以下であった。

創傷治癒遅延による合併症について，GOG-0240試験での安全性プロファイルは本剤他癌腫のものと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと判断した。

表 2.5.5.6.3-2　他癌腫における本剤に特徴的な有害事象の発現状況

		子宮頸癌	乳癌	結腸・直腸癌	悪性神経膠腫	非小細胞肺癌	卵巣癌
出血	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	93 (42.7)	477 (34.1)	322 (37.4)	229 (36.7)	298 (41.0)	934 (42.3)
	［95%CI］	[36.0–49.5]	[31.6–36.6]	[34.1–40.7]	[32.9–40.6]	[37.4–44.7]	[40.2–44.4]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	80 (86.0)	439 (92.0)	293 (91.0)	208 (90.8)	252 (84.6)	891 (95.4)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	15 (16.1)	62 (13.0)	36 (11.2)	33 (14.4)	49 (16.4)	95 (10.2)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	12 (12.9)	14 (2.9)	20 (6.2)	4 (1.7)	22 (7.4)	40 (4.3)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	2 (2.2)	3 (0.6)	8 (2.5)	10 (4.4)	12 (4.0)	8 (0.9)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	8 (2.7)	3 (0.3)
	SAE 発現例数 (%)	20 (21.5)	20 (4.2)	29 (9.0)	19 (8.3)	40 (13.4)	16 (1.7)
うっ血性心不全	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	−	46 (3.3)	8 (0.9)	2 (0.3)	11 (1.5)	9 (0.4)
	［95%CI］	−	[2.4–4.4]	[0.4–1.8]	[<0.1–1.2]	[0.8–2.7]	[0.2–0.8]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	−	10 (21.7)	1 (12.5)	−	−	1 (11.1)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	−	14 (30.4)	2 (25.0)	−	2 (18.2)	2 (22.2)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	−	22 (47.8)	2 (25.0)	2 (100.0)	6 (54.5)	6 (66.7)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	1 (2.2)	1 (12.5)	−	1 (9.1)	−
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	3 (37.5)	−	3 (27.3)	−
	SAE 発現例数 (%)	−	8 (17.4)	6 (75.0)	1 (50.0)	7 (63.6)	3 (33.3)
好中球減少症	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	36 (16.5)	365 (26.1)	286 (33.2)	85 (13.6)	395 (54.4)	1584 (71.7)
	［95%CI］	[11.8–22.1]	[23.8–28.5]	[30.0–36.4]	[11.0–16.6]	[50.7–58.1]	[69.8–73.6]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	−	13 (3.6)	80 (28.0)	16 (18.8)	63 (15.9)	518 (32.7)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	13 (36.1)	50 (13.7)	208 (72.7)	49 (57.6)	188 (47.6)	960 (60.6)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	24 (66.7)	197 (54.0)	154 (53.8)	29 (34.1)	251 (63.5)	1143 (72.2)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	1 (2.8)	191 (52.3)	74 (25.9)	17 (20.0)	121 (30.6)	873 (55.1)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	2 (5.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (0.3)	6 (0.4)
	SAE 発現例数 (%)	21 (58.3)	141 (38.6)	29 (10.1)	8 (9.4)	45 (11.4)	29 (1.8)
消化管以外の瘻孔	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	8 (3.7)	10 (0.7)	12 (1.4)	4 (0.6)	5 (0.7)	23 (1.0)
	［95%CI］	[1.6–7.1]	[0.3–1.3]	[0.7–2.4]	[0.2–1.6]	[0.2–1.6]	[0.7–1.6]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	2 (25.0)	2 (20.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	−	7 (30.4)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	2 (25.0)	5 (50.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	4 (80.0)	4 (17.4)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	5 (62.5)	2 (20.0)	2 (16.7)	2 (50.0)	1 (20.0)	12 (52.2)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (16.7)	1 (25.0)	−	1 (4.3)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	−	−	−	−
	SAE 発現例数 (%)	7 (87.5)	3 (30.0)	3 (25.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	10 (43.5)

		子宮頸癌	乳癌	結腸・直腸癌	悪性神経膠腫	非小細胞肺癌	卵巣癌
消化管穿孔	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	20 (9.2)	21 (1.5)	14 (1.6)	7 (1.1)	6 (0.8)	45 (2.0)
	［95%CI］	[5.7–13.8]	[0.9–2.3]	[0.9–2.7]	[0.5–2.3]	[0.3–1.8]	[1.5–2.7]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	1 (5.0)	3 (14.3)	1 (7.1)	1 (14.3)	2 (33.3)	2 (4.4)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	5 (25.0)	6 (28.6)	7 (50.0)	−	1 (16.7)	11 (24.4)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	14 (70.0)	12 (57.1)	7 (50.0)	5 (71.4)	2 (33.3)	29 (64.4)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	2 (9.5)	3 (21.4)	−	1 (16.7)	6 (13.3)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	1 (5.0)	2 (9.5)	2 (14.3)	1 (14.3)	−	6 (13.3)
	SAE 発現例数 (%)	17 (85.0)	13 (61.9)	10 (71.4)	5 (71.4)	3 (50.0)	8 (17.8)
高血圧	解析対象例数	218	1399	1363	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	63 (28.9)	270 (19.3)	306 (22.5)	227 (36.4)	215 (29.6)	644 (29.2)
	［95%CI］	[23.0–35.4]	[17.3–21.5]	[20.3–24.8]	[32.6–40.3]	[26.3–33.1]	[27.3–31.1]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	31 (49.2)	99 (36.7)	145 (47.4)	73 (32.2)	65 (30.2)	311 (48.3)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	40 (63.5)	93 (34.4)	122 (39.9)	135 (59.5)	108 (50.2)	346 (53.7)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	25 (39.7)	119 (44.1)	118 (38.6)	59 (26.0)	51 (23.7)	180 (28.0)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	6 (2.2)	6 (2.0)	−	7 (3.3)	6 (0.9)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	−	−	−	1 (0.2)
	SAE 発現例数 (%)	7 (11.1)	11 (4.1)	11 (3.6)	5 (2.2)	19 (8.8)	35 (5.4)
可逆性後白質脳症症候群	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	1 (0.5)	−	−	3 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.2)
	［95%CI］	[<0.1–2.5]	−	−	[0.1–1.4]	[<0.1–0.8]	[0.1–0.5]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	1 (100.0)	−	−	1 (33.3)	−	1 (20.0)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	−	−	−	1 (33.3)	−	2 (40.0)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	−	−	−	−	−	3 (60.0)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	−	−	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (20.0)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	−	−	−	−
	SAE 発現例数 (%)	1 (100.0)	−	−	2 (66.7)	1 (100.0)	3 (60.0)
蛋白尿	解析対象例数	218	1399	1363	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	22 (10.1)	99 (7.1)	226 (16.6)	78 (12.5)	38 (5.2)	156 (7.1)
	［95%CI］	[6.4–14.9]	[5.8–8.5]	[14.6–18.7]	[10.0–15.4]	[3.7–7.1]	[6.0–8.2]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	19 (86.4)	53 (53.5)	196 (86.7)	27 (34.6)	9 (23.7)	88 (56.4)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	8 (36.4)	32 (32.3)	63 (27.9)	39 (50.0)	18 (47.4)	78 (50.0)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	4 (18.2)	21 (21.2)	10 (4.4)	23 (29.5)	14 (36.8)	39 (25.0)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	4 (4.0)	1 (0.4)	3 (3.8)	−	1 (0.6)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	−	−	−	−
	SAE 発現例数 (%)	−	3 (3.0)	1 (0.4)	1 (1.3)	−	2 (1.3)
動脈血栓塞栓症	解析対象例数	218	1399	1363	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	5 (2.3)	8 (0.6)	39 (2.9)	24 (3.8)	24 (3.3)	65 (2.9)
	［95%CI］	[0.7–5.3]	[0.2–1.1]	[2.0–3.9]	[2.5–5.7]	[2.1–4.9]	[2.3–3.7]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	−	−	2 (5.1)	1 (4.2)	1 (4.2)	−
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	−	2 (25.0)	6 (15.4)	3 (12.5)	4 (16.7)	6 (9.2)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	−	3 (37.5)	10 (25.6)	5 (20.8)	14 (58.3)	18 (27.7)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	5 (100.0)	3 (37.5)	16 (41.0)	14 (58.3)	4 (16.7)	39 (60.0)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	7 (17.9)	1 (4.2)	3 (12.5)	5 (7.7)
	SAE 発現例数 (%)	5 (100.0)	6 (75.0)	34 (87.2)	20 (83.3)	20 (83.3)	21 (32.3)
静脈血栓塞栓症	解析対象例数	218	1399	1363	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	21 (9.6)	53 (3.8)	159 (11.7)	42 (6.7)	66 (9.1)	118 (5.3)
	［95%CI］	[6.1–14.3]	[2.9–4.9]	[10.0–13.5]	[4.9–9.0]	[7.1–11.4]	[4.4–6.4]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	−	7 (13.2)	15 (9.4)	−	7 (10.6)	12 (10.2)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	4 (19.0)	16 (30.2)	27 (17.0)	5 (11.9)	21 (31.8)	35 (29.7)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	18 (85.7)	27 (50.9)	109 (68.6)	26 (61.9)	25 (37.9)	64 (54.2)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	7 (13.2)	31 (19.5)	14 (33.3)	21 (31.8)	16 (13.6)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	4 (2.5)	3 (7.1)	3 (4.5)	1 (0.8)
	SAE 発現例数 (%)	16 (76.2)	23 (43.4)	113 (71.1)	29 (69.0)	27 (40.9)	26 (22.0)

		子宮頸癌	乳癌	結腸・直腸癌	悪性神経膠腫	非小細胞肺癌	卵巣癌
創傷治癒遅延による合併症	解析対象例数	218	1399	862	624	726	2208
	全 Grade AE 発現例数 (%)	6 (2.8)	35 (2.5)	25 (2.9)	34 (5.4)	4 (0.6)	94 (4.3)
	［95%CI］	[1.0–5.9]	[1.7–3.5]	[1.9–4.3]	[3.8–7.5]	[0.2–1.4]	[3.5–5.2]
	Grade 1 AE 発現例数 (%)	3 (50.0)	14 (40.0)	17 (68.0)	15 (44.1)	3 (75.0)	46 (48.9)
	Grade 2 AE 発現例数 (%)	3 (50.0)	17 (48.6)	9 (36.0)	12 (35.3)	−	35 (37.2)
	Grade 3 AE 発現例数 (%)	2 (33.3)	7 (20.0)	4 (16.0)	10 (29.4)	1 (25.0)	32 (34.0)
	Grade 4 AE 発現例数 (%)	−	1 (2.9)	−	1 (2.9)	−	3 (3.2)
	Grade 5 AE 発現例数 (%)	−	−	−	1 (2.9)	−	1 (1.1)
	SAE 発現例数 (%)	1 (16.7)	4 (11.4)	2 (8.0)	11 (32.4)	2 (50.0)	11 (11.7)

[文献25) page154, 166, 171, 177, 183, 191, 196, 202, 206, 211, 217を改変]

2.5.5.7　市販後経験

現在，米国では，転移性結腸・直腸癌の一次治療及び二次治療と本剤の前治療のある二次治療，進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，転移性腎細胞癌，再発膠芽腫，治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌及び白金製剤抵抗性再発卵巣癌において承認されている。EU では，転移性結腸・直腸癌，転移性乳癌の一次治療，進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，進行・転移性腎細胞癌の一次治療，進行卵巣癌の初回治療，白金製剤感受性再発卵巣癌，白金製剤抵抗性再発卵巣癌及び治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌において承認されている。

本邦では，2007年4月18日付で「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認され，その後，2009年9月18日付で同効能における7.5 mg/kg の3週間隔投与の用法・用量追加が，2009年11月6日付で「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能追加が，2011年9月26日付で「手術不能又は再発乳癌」の効能追加が，2013年6月14日付で「悪性神経膠腫」の効能追加が，2013年11月22日付で「卵巣癌」の効能追加が，それぞれ承認されている。

本剤の安全性プロファイルは，本邦のみならず全世界における市販後データベースによって，特性が確認されている。Roche 社の安全性データベースから得た[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの安全性データを2.7.4項にまとめた。国際誕生日（IBD）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの本剤の市販後推定投与患者数は[redacted]例と推定された。

2.5.5.8　安全性成績のまとめ

(1) GOG-0240試験

GOG-0240試験から得られた本剤の安全性の主な結果は，以下のとおりであった。

- 本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似していた。医学的レビュー後の消化管腟瘻の発現率は，化学療法群0.9%，本剤併用群8.3%と本剤併用群で高かった。
- ほとんどの患者（化学療法群98.6%，本剤併用群99.1%）に有害事象が発現した。
- 重篤な有害事象の発現率（化学療法群36.5%，本剤併用群50.9%），Grade 3以上の有害事象の発現率（化学療法群57.2%，本剤併用群75.7%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（化学療法群18.0%，本剤併用群25.7%）は，いずれも化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。
- Grade 5の有害事象を発現した患者は，化学療法群5例（2.3%），本剤併用群9例（4.1%）であった。
- 本剤に特徴的な有害事象の発現率（化学療法群16.7%，本剤併用群39.9%）は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上）に該当する事象の発現は認められなかった。また，可逆性後白質脳症症候群は報告されなかったが，本

剤併用群の1例で Grade 4の錯乱状態及び Grade 3の痙攣として報告された白質脳症の症状を示した症例は，医学的レビューの結果，可逆性後白質脳症症候群の所見と一致すると判断された。発熱性好中球減少症（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群と本剤併用群で大きな違いは認められなかった。出血（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），蛋白尿（Grade 3以上），静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）の発現率は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。

(2) JO29569試験

JO29569試験から得られた本剤の安全性の主な結果は，以下のとおりであった。

- 忍容性評価対象集団7例において，忍容性評価期間に忍容性評価基準に該当する有害事象は認められなかった。
- 有害事象は7例中7例に認められ，2例以上に認められた有害事象は，脱毛症が7例，悪心が4例，便秘，好中球数減少，高血圧及び末梢性感覚ニューロパチーが各3例，倦怠感，疲労，上気道感染，好中球減少症，貧血，食欲減退，脱水及び味覚異常が各2例であった。これらの内，脱毛症，悪心，便秘（3例中1例），好中球数減少，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，疲労，好中球減少症，貧血，食欲減退及び味覚異常は副作用であった。
- 重篤な有害事象は2例に認められ，その内訳は，腎盂腎炎及び発熱性好中球減少症が各1例であった。この内，発熱性好中球減少症は副作用であった。
- Grade 3以上の有害事象は5例に認められ，その内訳は，高血圧及び好中球数減少が各2例，歯肉炎，腎盂腎炎，好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，下痢及び脱水が各1例であった。これらの内，高血圧，好中球数減少，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血はいずれも副作用であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pac の投与中止に至った有害事象が1例（末梢性感覚ニューロパチー），Cis の投与中止に至った有害事象が1例（血中クレアチニン増加）認められた。
- 死亡例は認められなかった。
- 本剤に特徴的な有害事象は，高血圧（Grade 3以上）が2例，発熱性好中球減少症（Grade 3以上）が1例認められた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

- Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象として，海外で実施された第 III 相臨床試験の GOG-0240試験において，主解析時には主要評価項目である OS の層別ハザード比は，化学療法群に対して本剤併用群が0.74であり，死亡リスクが26%低下した。更に，本試験では，本剤併用群に統計学的に有意な OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P = 0.0132）。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の12.9カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.9カ月延長した。十数年来，OS の改善が認められなかった疾患において，化学療法に本剤を併用することにより，統計学的に有意な OS の改善が認められた。また，部分集団解析において，Cis + Pac 群及び Top + Pac 群に対するそれぞれの本剤併用群では，OS の層別ハザード比が0.72及び0.76であり，化学療法レジメンによらない本剤の上乗せ効果が認められた。
- GOG-0240試験の副次的評価項目において，PFS の層別ハザード比は，化学療法群に対して本剤併用群が0.66（95%CI 0.54～0.81）であり，本剤併用群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は，化学療法群の6.0カ月に対して本剤併用群では8.3カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて2.3カ月延長した。奏効率は，化学療法群の33.8%に対して本剤併用群では45.4%であり，本剤併用群では化学療法群に比べて11.6%（95%CI 2.4%～20.8%）高かった（χ^2検定，P = 0.0117）。HRQoL は，化学療法への本剤の併用により，治療期間中及び Cycle 1から9カ月後まで臨床的に意義のある差はないと判断された。
- Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国内臨床試験（JO29569試験）では，最終登録症例の1サイクル観察終了時点における最良総合効果は，PR が1例，SD が3例であった。更に，本剤の既承認適応において，海外臨床試験又は国際共同臨床試験において有効性が認められた場合には，国内の日本人症例でも同程度の有効性を示唆する結果が得られている（表 2.5.6.1-1）。

以上から，化学療法への本剤の併用投与は，本邦においても Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に有効性が十分期待できると考えられる。

表 2.5.6.1-1　既承認適応の試験における本剤有効性の比較

適応	試験番号	相	試験デザイン	主要評価項目	レジメン[a]	N	OS [m]	HR 95%CI	PFS [m]	HR 95%CI	ORR [%]
結腸・直腸癌	NO16966	III	海外二重盲検ランダム化	PFS	XELOX	350	19.2*	0.84 (0.68-1.04)[b]	7.4*	0.77 (0.63-0.94)[b]	48.0
					XELOX + BV	350	21.4*		9.3*		45.7
	JO19380	I/II	国内非盲検単群	奏効率安全性	XELOX + BV (ITT)	58	NE		11.0*		72.4
乳癌	E2100	III	海外非盲検ランダム化	PFS	PTX	354	24.8	0.869 (0.722-1.046)	5.8	0.483 (0.385-0.607)	22.2
					PTX + BV10	368	26.5		11.3		49.8
	JO19901	II	国内非盲検単群	安全性PFS	PTX + BV10	117	NE		12.9		73.5
非小細胞肺癌	E4599	II/III	海外非盲検ランダム化	OS	CP	444	10.3	0.80 (0.69-0.93)	4.8	0.65 (0.56-0.76)	12.9
					BV15 + CP	434	12.3		6.4		29.0
	JO19907	II	国内非盲検ランダム化	安全性PFS	CP	58	23.4	0.99 (0.65-1.50)	5.9	0.61 (0.42-0.89)	31.0
					BV15 + CP	117	22.8		6.9		60.7
悪性神経膠腫	BO21990 (all)	III	国際共同二重盲検ランダム化	PFS OS	Pl + RT/T	463	16.6	0.89 (0.75-1.07)	6.2	0.64 (0.55-0.74)	18.0
					Bv + RT/T	458	16.8		10.6		38.4
	BO21990 (JPN)				Pl + RT/T	25	20.8	0.51 (0.20-1.31)	8.7	0.71 (0.35-1.44)	31.8
					Bv + RT/T	19	NE		12.2		69.2
卵巣癌	GOG-0218 (all)	III	国際共同二重盲検ランダム化	PFS	CPP	625	40.6		10.4		63.4
					CPB15	625	38.8	1.065 (0.908-1.249)	11.8	0.84 (0.73-0.98)	66.2
					CPB15+	623	43.8	0.879 (0.745-1.038)	14.1	0.71 (0.61-0.83)	66.0
	GOG-0218 (JPN)				CPP	20	NE		14.5		50.0
					CPB15	12	NE	1.69 (0.24-12.09)	NE	0.44 (0.09-2.20)	66.7
					CPB15+	12	NE	2.12 (0.29-15.29)	NE	0.71 (0.14-3.77)	66.7

a: XELOX：カペシタビン/オキサリプラチン併用，BV（Bv）：ベバシズマブ，PTX：パクリタキセル，BV10：ベバシズマブ10 mg/kg/2週，CP：カルボプラチン/パクリタキセル併用，BV15：ベバシズマブ15 mg/kg/3週，Pl：プラセボ，RT/T：放射線療法/テモゾロミド併用，CPP：カルボプラチン/パクリタキセル/プラセボ併用，CPB15：カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ15 mg/kg/3週併用，CPB15+：カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ15 mg/kg/3週併用後，ベバシズマブ15 mg/kg/3週単独投与

b: 97.5%CI

*: Day を30.4375で除して算出した

JPN：日本人集団，HR：ハザード比，ORR：奏効率

[1.13.1-4，文献26)より作成]

2.5.6.2　リスク

GOG-0240試験から得られた本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと考えられる（2.5.5.6.3項）。消化管腟瘻については，JO29569試験では発現が認められなかったが，GOG-0240試験における医学的レビュー後の発現率は，化学療法群0.9%（2/222例），本剤併用群8.3%（18/218例）と本剤併用群で高かった。また，直接比較はできないものの，本剤投与の他癌腫では消化管腟瘻が含まれる消化管以外の瘻孔の発現率が0.6～1.4%であることを勘案すると，GOG-0240試験での消化管腟瘻の発現率は高いと考えられる。

消化管腟瘻を発現した患者数は，リスク因子を同定するには少ないが，放射線治療歴がその候補となると考える。子宮頸癌に対する放射線療法の合併症のひとつとして瘻孔はよく知られており[6)]，GOG-0240試験に参加した患者の内，放射線療法歴を有する患者は約80%（5.3.5.1-1 Table 11）であるが，消化管腟瘻を発現した患者は全員が骨盤への放射線療法歴を有していた。一般的に，放射線療法の合併症（閉塞，線維化／壊死，瘻孔）のリスク因子として，照射体積，総線量，1回線量，照射野に含まれる正常組織の固有の放射線感受性などが報告されている[6)]。

消化管腟瘻のリスク要因の詳細検討データはなく，日本人の子宮頸癌患者における消化管腟瘻の発現リスクに関する評価は困難である。しかしながら，一般的に消化管腟瘻は患者のQOL を損なう場合があるものの，消化管穿孔とは異なり致死的な転帰をたどる事象ではない。GOG-0240試験でも消化管腟瘻により死亡した患者は認められなかった。したがって，情報提供及び注意喚起を行ったうえで，癌化学療法に十分な知識・経験がある医師，外科的処置の可能な施設での使用により管理可能と考える。

2.5.6.3　臨床上の位置付け

子宮頸癌に対する治療は，Stage IA1～Stage IVA では手術療法，放射線療法，同時化学放射線療法から選択され，治療成績は比較的良好である。一方，遠隔転移を有する Stage IVB 及び再発の子宮頸癌の治療成績は決して満足できるものではなく，極めて予後不良である。

Stage IVB 及び再発の子宮頸癌の治療では，化学療法が重要な役割を果たしている。本邦の子宮頸癌治療ガイドラインでも，全身状態が良好かつ臓器機能が保たれている Stage IVB 症例に対する治療の第一選択は全身化学療法を推奨しており，また，手術や放射線治療により根治が望めない再発癌に対し，症状緩和と延命を図る手段として全身化学療法の有用性が期待されると記載されている。

進行・再発の子宮頸癌に対する化学療法は，Cis に関する報告が多く，単剤投与で20～30%の奏効率を示すことから，20年以上にわたり key drug として用いられている。海外では NCCN の子宮頸癌ガイドラインにおいて，Cis と Pac の併用は category 1として推奨され，本邦の子宮頸癌治療ガイドラインでも，再発子宮頸癌に対する化学療法として，Cis（又はその他白金製剤）を中心とした単剤若しくは2剤併用療法がグレード B として推奨されている。

海外では，GOG-0240試験の結果に基づき，本剤の子宮頸癌に対する適用が米国では2014年8月，EU では2015年3月に承認された。本剤と Cis + Pac 又は Top + Pac との併用は，NCCN の子宮頸癌ガイドラインで category 1として推奨されている。そのため，本邦でも本剤の子宮頸癌に対する適用が承認され，欧米と同様の薬剤選択が可能となることが強く望まれている。

これまで記載したように，化学療法への本剤の併用投与は，本邦においても Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に有効性が十分期待できると考えられる。一方，安全性についても日本人子宮頸癌患者で問題となる有害事象の発現は認められず，忍容性が確認された。また，GOG-0240試験の結果から懸念される消化管腟瘻をはじめとする各副作用は，十分に注意喚起を行うことにより管理可能であると考えられる。

以上のことから，日本人患者においても，本剤による治療のベネフィットは予想されるリスクを十分上回り，進行・再発の子宮頸癌に対して高い有用性をもたらすと考えられる。そのため，本邦においても本剤と化学療法の併用が新たな標準化学療法となることが期待される。

2.5.7　参考文献

1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 23/Apr/2015.
2) 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計＜アクセス日：2015年4月23日＞Available from : http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
3) がん・統計白書2012−データに基づくがん対策のために（篠原出版新社）／国立がん研究センターがん対策情報センター＜アクセス日：2015年4月23日＞Available from : http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
4) WHO reference number: WHO/RHR/06.11: Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries.
5) 鈴木理絵，宮城悦子. ヒトパピローマウイルスと子宮頸がん. 予防医学 2013;55:41-9.
6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 2. 2015.
7) Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii27-32.
8) 小西郁生，青木陽一. 子宮頸癌，子宮体癌進行期分類の改定について. 日産婦会誌 2012;64:1471-7.
9) 婦人科腫瘍委員会. 第53回治療年報 2005年に治療した子宮頸癌，子宮体癌，卵巣悪性・境界悪性腫瘍の5年治療成績について. 日産婦会誌 2013;65:1147-208.
10) American Cancer Society. Last Revised: 01/31/2014: [Internet] [cited 2015 Apr 23] Available from : http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-survival
11) Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1194-204.
12) 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮頸癌治療ガイドライン. 2011年版. 2版. 東京: 金原出版; 2012.
13) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3:1079-85.
14) Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1997;15:165-71.
15) Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, Mannel RS, Rader JS, Sood AK, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2002;20:1832-7.
16) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2004;22:3113-9.
17) Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2005;23:4626-33.
18) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;27:4649-55.

19）Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015:33:2129-35.
20）Monk BJ, Willmott LJ, Sumner DA. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2010;116:181-6.
21）Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, Roberts SA, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. Clin Cancer Res 1998;4:2795-800.
22）Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2009;27:1069-74.
23）厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン，薬食審査発第1101001号，2005年11月1日.
24）日本癌治療学会 臨床試験委員会. 抗癌剤併用探索的試験ガイドライン#1（いわゆる抗癌剤併用 I/II 相試験のガイドライン）.，癌と化学療法 2004;31(4):657-65.
25）The EU Risk Management Plan for bevacizumab/Avastin® Ver.[redacted]
26）[redacted]. 進行・転移性非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした RO4876646の無作為化比較試験（生存転帰調査データ更新に伴う報告），中外製薬株式会社 社内報告書（JO19907試験），2010.