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）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
BPI	brief pain inventory	簡易疼痛調査票
Bv	bevacizumab	ベバシズマブ
Chemo	chemotherapy	化学療法
CI	confidence interval	信頼区間
Cis	cisplatin	シスプラチン
CR	complete response	完全奏効
Crb	carboplatin	カルボプラチン
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
Doc	docetaxel	ドセタキセル
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	世界産婦人科連合
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
HRQoL	heath-related quality of life	健康関連の生活の質
IV	intravenous	静脈内投与
Nav	navelbine	ナベルビン
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
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定基準
RT	radiation therapy	放射線療法
SD	stable disease	安定
Tax	taxane	タキサン
Top	topotecan	トポテカン

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.1.1 GOG-0240 試験 4
2.7.3.1.1.2 JO29569 試験 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 GOG-0240 試験 8
2.7.3.2.2 JO29569 試験 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 10
2.7.3.3.1.2 ベースライン時における疾患特性 12
2.7.3.3.1.3 中止理由の内訳 14
2.7.3.3.1.4 前治療状況及びプロトコール規定以外の治療状況 14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 16
2.7.3.3.2.1 全生存期間（OS） 16
2.7.3.3.2.2 無増悪生存期間（PFS） 21
2.7.3.3.2.3 奏効率 26
2.7.3.3.2.4 HRQoL 26
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 29
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 34
2.7.3.6 付録 34
2.7.3.7 参考文献 34

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

子宮頸癌に対する治療は，初期の Stage では外科的手術による円錐切除や子宮全摘出，放射線療法，同時化学放射線療法が選択され，根治が可能である。一方，遠隔転移を有する Stage IVB 又は再発の子宮頸癌に対する治療は，再発部位，放射線療法治療歴，年齢，全身状態，癌の広がり等を総合的に考慮し，化学療法や緩和医療が選択されているが，長期生存率は不良であり，難治性の疾患である。

国内外において，Stage IVB 又は再発の子宮頸癌を対象とした標準化学療法はあるものの，治療成績[1)]は生存期間の中央値が10～13カ月に留まっており，治療成績の向上のための新しい治療薬が求められている。

本概要では，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試験の成績を評価した。

これら評価に用いた2試験の概略を表 2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験概略

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

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

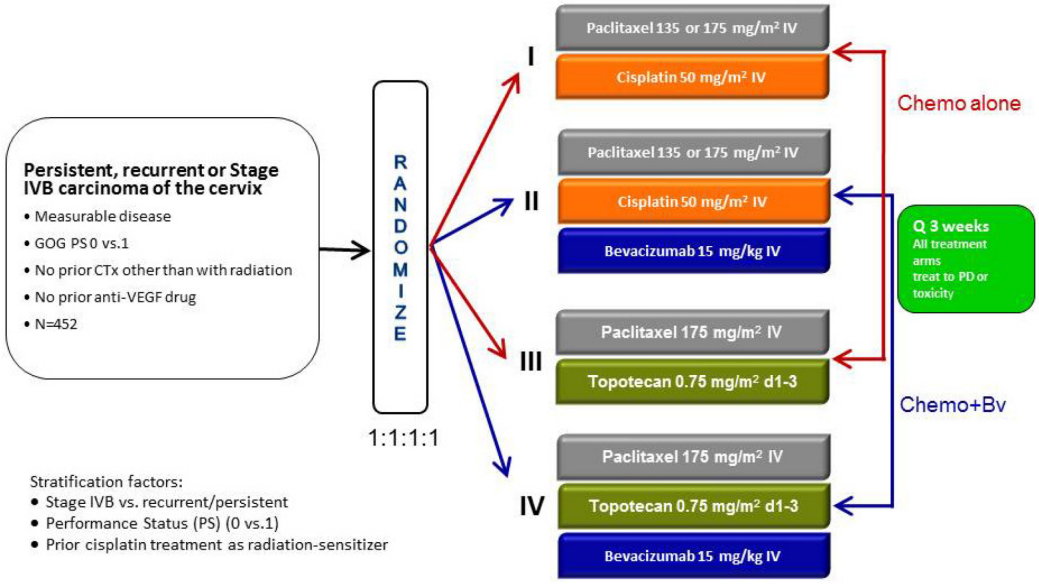
本項では，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象として，海外で実施された第 III 相臨床試験の GOG-0240試験及び国内で実施された第 II 相臨床試験の JO29569試験の概要を記載した。

2.7.3.1.1.1　GOG-0240試験

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，GOG PS）が0又は1の患者を対象とした（計452例）。本試験は，全生存期間（以下，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 2.7.3.1.1.1-1に示す。

図 2.7.3.1.1.1-1　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

[5.3.5.1-1 Figure 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 2.7.3.1.1.1-1）。

表 2.7.3.1.1.1-1　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

[5.3.5.1-1 Table 3を改変]

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，各群の無増悪生存期間（以下，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シスプラチン（以下，Cis）をトポテカン（以下，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 + パクリタキセル（Pac）又は Top + Pac）に本剤を併用した場合の OS における優越性であり，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た，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）又は部分奏効（以下，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%信頼区間（以下，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。

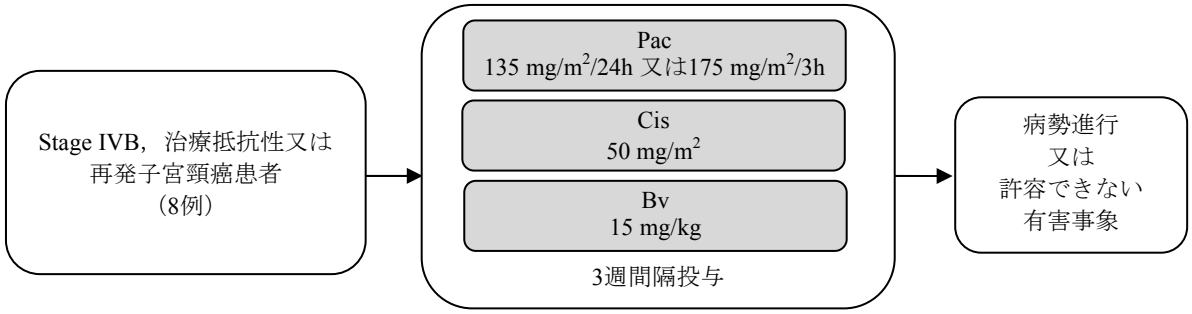
271イベント時点における第2回有効性解析は，2012年12月12日にデータカットオフが行われた。その結果，主要評価項目である OS については，本剤を化学療法に併用することにより化学療法単独に比べて有意な延長効果が再び認められた。271イベント発生時点で実施した GOG による解析の主要な結果が GOG により公表されたことから，F. Hoffmann-La Roche 社（以下，Roche 社）が本剤の子宮頸癌に対する適応拡大申請を行うことを決定した。その後，本剤の承認申請のための解析を実施するために GOG から Roche 社にデータが移管された。GOG は，データカットオフ後も継続し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。

2.7.3.1.1.2　JO29569試験

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。

JO29569試験における試験デザインの概略を図 2.7.3.1.1.2-1に示す。

図 2.7.3.1.1.2-1　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

[5.3.5.2-1 図9.1.1.1-1を改変]

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 2.7.3.1.1.2-1），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 2.7.3.1.1.2-1　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

[5.3.5.2-1 9.4.1.1項より作成]

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[2)]」及び「抗癌剤併用探索的試験ガイドライン[3)]」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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　GOG-0240試験

本試験では，登録された452例全例を ITT 集団として，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）及び白金製剤治療歴（有 vs 無）を層別因子とした。いずれの群も3週間隔で病勢進行又は許容できない有害事象が発現するまで治療を継続した。CR に至った患者は，医師の判断により治療中止まで更に2～3サイクルの治療を継続できることとした。追跡調査は患者が死亡するまで実施した。

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。

この内，化学療法群に対する本剤併用群では主要評価項目及び副次的評価項目で統計学的に有意な結果が得られた。

主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における結果の要約を表 2.7.3.2.1-1に示す。

主要評価項目である OS の層別ハザード比は，化学療法群（Cis + Pac 群及び Top + Pac 群）に対して本剤併用群（Cis + Pac + Bv 群及び Top + Pac + Bv 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。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。また，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。その結果，主解析の頑健性が確認された（2.7.3.3.2.1項参照）。

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，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）。

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 の差は認められなかった（2.7.3.3.2.4項参照）。

白金製剤含有化学療法及び白金製剤非含有化学療法の有効性に関する比較について，主解析時（2012年12月12日データカットオフ）における結果の要約を表 2.7.3.2.1-2に示した。

OS の層別ハザード比は，白金製剤含有化学療法群（Cis + Pac ± Bv 群）に対して白金製剤非含有化学療法群（Top + Pac ± Bv 群）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）。

副次的評価項目である PFS の層別ハザード比は，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）。また，副次的評価項目である奏効率は，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）。副次的評価項目の HRQoL については，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）。

表 2.7.3.2.1-1　GOG-0240試験における有効性成績の要約（化学療法群及び本剤併用群の比較）［ITT 集団］

			化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
主要評価項目	OS	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)	
副次的評価項目	PFS	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)	
	奏効率の要約	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	

[5.3.5.1-1 Table 14を改変]

表 2.7.3.2.1-2　GOG-0240試験における有効性成績の要約（白金製剤含有化学療法群及び白金製剤非含有化学療法群の比較）［ITT 集団］

			Cis + Pac ± Bv 群 (n = 229)	Top + Pac ± Bv 群 (n = 223)
主要評価項目	OS	イベント数 (%)	141 (61.6)	147(65.9)
		非イベント数 (%)	88 (38.4)	76 (34.1)
		中央値（月）	15.5	13.3
		P 値 (層別 log-rank 検定)	0.2326	
		層別ハザード比 (95%CI)	1.15 (0.91, 1.46)	
副次的評価項目	PFS	イベント数 (%)	192 (83.8)	193 (86.5)
		非イベント数 (%)	37 (16.2)	30 (13.5)
		中央値（月）	7.9	5.8
		P 値 (層別 log-rank 検定)	0.0290	
		層別ハザード比 (95%CI)	1.26 (1.02, 1.54)	
	奏効率の要約	奏効例 (%)	103 (45.0)	76 (34.1)
		奏効率の95%CI	38.4, 51.7	27.9, 40.7
		奏効率の差	−10.90	
		奏効率の差の95%CI	−20.1, −1.7	
		P 値 (χ^2検定)	0.0179	

[5.3.5.1-1 Table 16を改変]

2.7.3.2.2　JO29569試験

本試験では，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者8例が登録された。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（5.3.5.2-1 Listing 16.2-2）されたため，以下の結果は，試験治療を受けた7例について記載する。

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，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）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，海外で実施された第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）及び本邦で実施された第 II 相臨床試験（JO29569試験）の2試験の結果を基に，本剤の有効性を特徴付ける下記のデータを比較検討した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

海外第 III 相試験の GOG-0240試験及び国内第 II 相試験の JO29569試験はともに Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象として，化学療法への本剤併用による有用性を検討した。

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

GOG-0240 試験及び JO29569 試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表2.7.3.3.1.1-1に示す。

GOG-0240試験では，人口統計学的特性及びベースライン時特性は化学療法群及び本剤併用群で偏りは認められなかった。

年齢の中央値は化学療法群46.0歳（範囲：20～83歳）及び本剤併用群48.0歳（範囲：22～85歳）であった。両群とも患者の割合は，年齢では65歳超が低かった（化学療法群，本剤併用

群：9.3%，7.5%）。人種では白人の割合が高かった（80.0%，75.3%）。GOG PS では患者の半数以上が0であった（58.7%，57.7%）。喫煙状況に関する3つのカテゴリー（喫煙者，非喫煙者，喫煙経験者）についてはほぼ均等に分布していた。また，両群とも癌病歴がある患者の割合は低かった（4.4%，4.8%）。

JO29569試験における年齢の中央値は61.0歳（範囲：34～69歳）であった。GOG PS は0が6例，1が1例であった。

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン時特性（GOG-0240試験及び JO29569試験）

	GOG-0240試験		JO29569試験
	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)	本剤併用群 (n = 7)
年齢 (歳)			
n	225	227	7
平均 (SD)	48.2 (12.10)	48.3 (11.69)	57.6 (11.5)
中央値	46.0	48.0	61.0
範囲	20 − 83	22 − 85	34 − 69
年齢区分 (歳)			
n	225	227	7
< 50	131 (58.2%)	125 (55.1%)	1 (14.3%)
50 − 65	73 (32.4%)	85 (37.4%)	4 (57.1%)
> 65	21 (9.3%)	17 (7.5%)	2 (28.6%)
人種			
n	225	227	NR
アメリカインディアン／在来のアラスカ人	2 (0.9%)	3 (1.3%)	
アジア人	7 (3.1%)	12 (5.3%)	
黒人	24 (10.7%)	36 (15.9%)	
在来のハワイ人／他の太平洋諸島の住民	1 (0.4%)	0 (0%)	
不明	9 (4.0%)	5 (2.2%)	
白人	180 (80.0%)	171 (75.3%)	
Missing	2 (0.9%)	0 (0%)	
民族			
n	225	227	NR
ヒスパニック	28 (12.4%)	26 (11.5%)	
非ヒスパニック	185 (82.2%)	189 (83.3%)	
不明	12 (5.3%)	12 (5.3%)	
身長 (cm)			
n	225	227	7
平均 (SD)	162.776 (7.1634)	162.008 (7.7762)	157.7 (2.9)
中央値	162.560	162.000	158.0
範囲	147.30 – 180.34	135.00 – 180.00	154 − 162
体重 (kg)			
n	225	227	7
平均 (SD)	76.297 (23.5382)	74.636 (23.4776)	56.0 (5.9)
中央値	73.000	70.000	54.0
範囲	37.00 – 197.30	37.27 – 185.07	50 − 67
GOG PS			
n	225	227	7
0	132 (58.7%)	131 (57.7%)	6 (85.7%)
1	93 (41.3%)	96 (42.3%)	1 (14.3%)
国名			
n	225	227	NR
スペイン	11 (4.9%)	7 (3.1%)	

	GOG-0240試験		JO29569試験
	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)	本剤併用群 (n = 7)
USA	214 (95.1%)	220 (96.9%)	
喫煙状況			
n	225	227	NR
喫煙者	59 (26.2%)	69 (30.4%)	
非喫煙者	85 (37.8%)	77 (33.9%)	
喫煙経験者	79 (35.1%)	79 (34.8%)	
Missing	2 (0.9%)	2 (0.9%)	
癌病歴			NR
n	225	227	
無	215 (95.6%)	216 (95.2%)	
有	10 (4.4%)	11 (4.8%)	

NR: not reported

[5.3.5.1-1 Table 9，5.3.5.2-1 Table 15.1-5を改変]

2.7.3.3.1.2　ベースライン時における疾患特性

GOG-0240試験のベースライン時における疾患特性を表 2.7.3.3.1.2-1に示す。なお，JO29569試験は，GOG-0240試験と収集した項目が一部異なるため，表 2.7.3.3.1.2-1には示さず本文中に記載した。

GOG-0240試験では，ベースライン時における疾患特性は化学療法群及び本剤併用群で偏りは認められなかった。

両群とも患者の割合は，組織型では扁平上皮癌（化学療法群，本剤併用群：67.1%，69.6%），臨床病期では治療抵抗性又は再発（83.6%，82.8%）が高かった。また，白金製剤投与終了後から増悪までの期間では6カ月未満（27.5%，35.6%）に比べて，6カ月以上（72.5%，64.4%）が高かった。

表 2.7.3.3.1.2-1　ベースライン時における疾患特性（GOG-0240試験）

	GOG-0240試験	
	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
組織型		
n	225	227
腺癌，非特異的	45 (20.0%)	42 (18.5%)
腺扁平上皮癌	21 (9.3%)	23 (10.1%)
明細胞癌	3 (1.3%)	1 (0.4%)
類内膜腺癌	1 (0.4%)	0 (0%)
粘液性腺癌	2 (0.9%)	2 (0.9%)
漿液性腺癌	1 (0.4%)	1 (0.4%)
扁平上皮癌	151 (67.1%)	158 (69.6%)
未分化癌	1 (0.4%)	0 (0%)
FIGO 病期分類		
n	219	222
I	61 (27.9%)	52 (23.4%)
II	65 (29.7%)	59 (26.6%)
III	55 (25.1%)	58 (26.1%)
IV	38 (17.4%)	53 (23.9%)
臨床病期		
n	225	227
Stage IVB	37 (16.4%)	39 (17.2%)
治療抵抗性／再発	188 (83.6%)	188 (82.8%)
初回手術		

	GOG-0240試験	
	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
n	225	227
子宮部分摘出術	0 (0%)	0 (0%)
広汎性子宮全摘出術	35 (15.6%)	26 (11.5%)
子宮全摘出術	15 (6.7%)	15 (6.6%)
広汎性子宮頸部摘出術	4 (1.8%)	3 (1.3%)
両側卵管卵巣摘出術	32 (14.2%)	29 (12.8%)
片側卵管卵巣摘出術	4 (1.8%)	5 (2.2%)
大網切除術	5 (2.2%)	3 (1.3%)
子宮頚部円錐切除術	16 (7.1%)	11 (4.8%)
傍大動脈リンパ節サンプリング／郭清	26 (11.6%)	29 (12.8%)
骨盤リンパ節サンプリング／郭清	51 (22.7%)	50 (22.0%)
その他	130 (57.8%)	150 (66.1%)
転移数		
n	225	227
1 – 2	162 (72.0%)	173 (76.2%)
> 2	63 (28.0%)	54 (23.8%)
転移部位		
腹水	10 (4.4%)	1 (0.4%)
膀胱	8 (3.6%)	5 (2.2%)
骨	17 (7.6%)	14 (6.2%)
子宮頸部	81 (36.0%)	83 (36.6%)
中枢神経系／脳	0 (0%)	0 (0%)
大腸	7 (3.1%)	0 (0%)
子宮内膜	4 (1.8%)	6 (2.6%)
肝臓	30 (13.3%)	27 (11.9%)
肺	61 (27.1%)	59 (26.0%)
リンパ節	113 (50.2%)	128 (56.4%)
卵巣	5 (2.2%)	3 (1.3%)
子宮傍浸潤	6 (2.7%)	6 (2.6%)
腹膜	25 (11.1%)	16 (7.0%)
肋膜	2 (0.9%)	1 (0.4%)
胸水	6 (2.7%)	2 (0.9%)
皮膚	0 (0%)	1 (0.4%)
子宮	14 (6.2%)	14 (6.2%)
その他	90 (40.0%)	77 (33.9%)
最初の再発／病勢進行までの期間		
n	190	194
6カ月未満	30 (15.8%)	40 (20.6%)
6～18カ月	81 (42.6%)	82 (42.3%)
18カ月超	79 (41.6%)	72 (37.1%)
白金製剤投与終了後から増悪までの期間		
n	153	160
6カ月未満	42 (27.5%)	57 (35.6%)
6カ月以上	111 (72.5%)	103 (64.4%)
放射線照射区域内の再発		
n	181	181
無	88 (48.6%)	99 (54.7%)
有	93 (51.4%)	82 (45.3%)

[5.3.5.1-1 Table 10を改変]

JO29569試験では，子宮頸癌の組織型は，扁平上皮癌が3例，腺癌が2例，扁平上皮癌及び腺癌が1例，その他（小細胞癌）が1例であった（5.3.5.2-1 11.2項参照）。初発時の病期分類は，IB1期が1例，IIIB 期が3例，IVB 期が3例であった。また，登録時は初発例が3例，再発例が4例であった（5.3.5.2-1 Table 15.1-6）。再発例の内，放射線治療歴のある患者は3例であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-7）。

2.7.3.3.1.3　中止理由の内訳

GOG-0240試験における中止理由の内訳を表 2.7.3.3.1.3-1に示す。

GOG-0240試験のデータカットオフ日（2012年12月12日）時点において，中止例は化学療法群では217例（96.4%）及び本剤併用群では206例（90.7%）であった。中止理由の多くは両群とも病勢進行であったが，病勢進行による中止例は化学療法群116例（51.6%）に比べて，本剤併用群87例（38.3%）で少なかった。一方，有害事象，副作用又は合併症による中止例は化学療法群38例（16.9%）に比べて，本剤併用群58例（25.6%）が多かった。

表 2.7.3.3.1.3-1　中止理由の内訳（GOG-0240試験）

	GOG-0240試験	
	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
中止例	217 (96.4%)	206 (90.7%)
有害事象／副作用／合併症	38 (16.9%)	58 (25.6%)
死亡	5 (2.2%)	6 (2.6%)
病勢進行	116 (51.6%)	87 (38.3%)
その他	24 (10.7%)	25 (11.0%)
他の合併症	2 (0.9%)	4 (1.8%)
治療拒否	32 (14.2%)	26 (11.5%)

[5.3.5.1-1 Table 6を改変]

JO29569試験では，データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において，治験薬の投与開始後に治験を中止した患者は認められなかった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-2）。

2.7.3.3.1.4　前治療状況及びプロトコール規定以外の治療状況

GOG-0240試験及び JO29569試験における前治療状況，GOG-0240試験における病勢進行前のプロトコール規定以外の治療状況及び病勢進行後のプロトコール規定以外の治療状況について，以下に示す。なお，JO29569試験ではプロトコール規定以外の治療は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 15.1-4，Listing 16.2-10）。

(1) 前治療の状況

GOG-0240試験における前治療の状況を表 2.7.3.3.1.4-1に示す。

前治療として，両群とも多くの患者は全身化学療法（放射線増感剤としての化学療法のみ許容）［化学療法群，本剤併用群；165例（73.3%），169例（74.4%）］，放射線療法［181例（80.4%），181例（79.7%）］が施行されていたが，ホルモン療法を受けた患者は少なく［1例（0.4%），4例（1.8%）］，免疫療法を受けた患者は認められなかった。

表 2.7.3.3.1.4-1　前治療の状況（GOG-0240試験）

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
全身化学療法		
無	60 (26.7%)	58 (25.6%)
有	165 (73.3%)	169 (74.4%)
ホルモン療法		
無	224 (99.6%)	223 (98.2%)
有	1 (0.4%)	4 (1.8%)
放射線療法		
無	44 (19.6%)	46 (20.3%)
有	181 (80.4%)	181 (79.7%)
免疫療法		
無	225 (100%)	227 (100%)

[5.3.5.1-1 Table 11を改変]

JO29569試験における前治療の状況を5.3.5.2-1 Listing 16.2-6，Listing 16.2-7，Listing 16.2-8に示した。

前治療として，手術療法が3例，全身化学療法（放射線増感剤としての化学療法のみ許容）が2例及び放射線療法が3例に施行された。

(2) 病勢進行前のプロトコール規定以外の治療状況

GOG-0240試験における病勢進行前のプロトコール規定以外の治療状況を表 2.7.3.3.1.4-2に示す。

病勢進行前のプロトコール規定以外の治療を受けた患者数は両群とも少なく，化学療法群9例（4.0%）及び本剤併用群10例（4.4%）であった。

表 2.7.3.3.1.4-2　病勢進行前のプロトコール規定以外の治療状況（GOG-0240試験）

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
患者数	9 (4.0%)	10 (4.4%)
アバスチン療法		
Bv	1 (0.4%)	0 (0%)
Cis + Doc + Bv	0 (0%)	1 (0.4%)
白金製剤中心の化学療法		
Cis	1 (0.4%)	0 (0%)
Cis + Doc + Bv	0 (0%)	1 (0.4%)
Cis + RT	0 (0%)	1 (0.4%)
Cis + Top	0 (0%)	1 (0.4%)
Crb + Tax	2 (0.9%)	0 (0%)
放射線療法		
Cis + RT	0 (0%)	1 (0.4%)
RT	2 (0.9%)	3 (1.3%)
手術療法		
手術	1 (0.4%)	0 (0%)
他の化学療法		
Gem	1 (0.4%)	0 (0%)
Nav	0 (0%)	1 (0.4%)
Tax	0 (0%)	1 (0.4%)
Top	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Top + Tax	0 (0%)	1 (0.4%)

Bv：ベバシズマブ，Doc：ドセタキセル，Cis：シスプラチン，RT：放射線療法，Top：トポテカン，Crb：カルボプラチン，Tax：タキサン，Gem：ゲムシタビン，Nav：ナベルビン

[5.3.5.1-1 Table 12を改変]

(3) 病勢進行後のプロトコール規定以外の治療状況

GOG-0240試験における病勢進行後のプロトコール規定以外の治療状況を表 2.7.3.3.1.4-3に示す。

病勢進行後のプロトコール規定以外の治療を受けた患者は，本剤併用群88例（38.8%）に比べて化学療法群108例（48.0%）で多かった。最も割合が高かった治療は両群とも白金製剤を中心とした化学療法であった（化学療法群，本剤併用群：20.4%，19.4%）。次に割合が高かった治療はその他の化学療法であった（16.0%，11.5%）。アバスチン療法を受けた患者の割合は両群とも低かったものの，本剤併用群（3.1%）に比べて化学療法群（6.7%）で約2倍高かった。

表 2.7.3.3.1.4-3　病勢進行後のプロトコール規定以外の治療状況（GOG-0240試験）

	化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
患者数	108 (48.0%)	88 (38.8%)
アバスチン療法	15 (6.7%)	7 (3.1%)
白金製剤中心の化学療法	46 (20.4%)	44 (19.4%)
放射線療法	14 (6.2%)	16 (7.0%)
手術療法	3 (1.3%)	2 (0.9%)
その他の化学療法	36 (16.0%)	26 (11.5%)

[5.3.5.1-1 Table 13を改変]

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では，GOG-0240試験の有効性成績を評価項目ごとに記載した。JO29569試験についてはRECIST ver.1.1に基づいて実施した各患者における腫瘍縮小効果の結果を記載した。

2.7.3.3.2.1　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 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 2.7.3.3.2.1-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-1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。

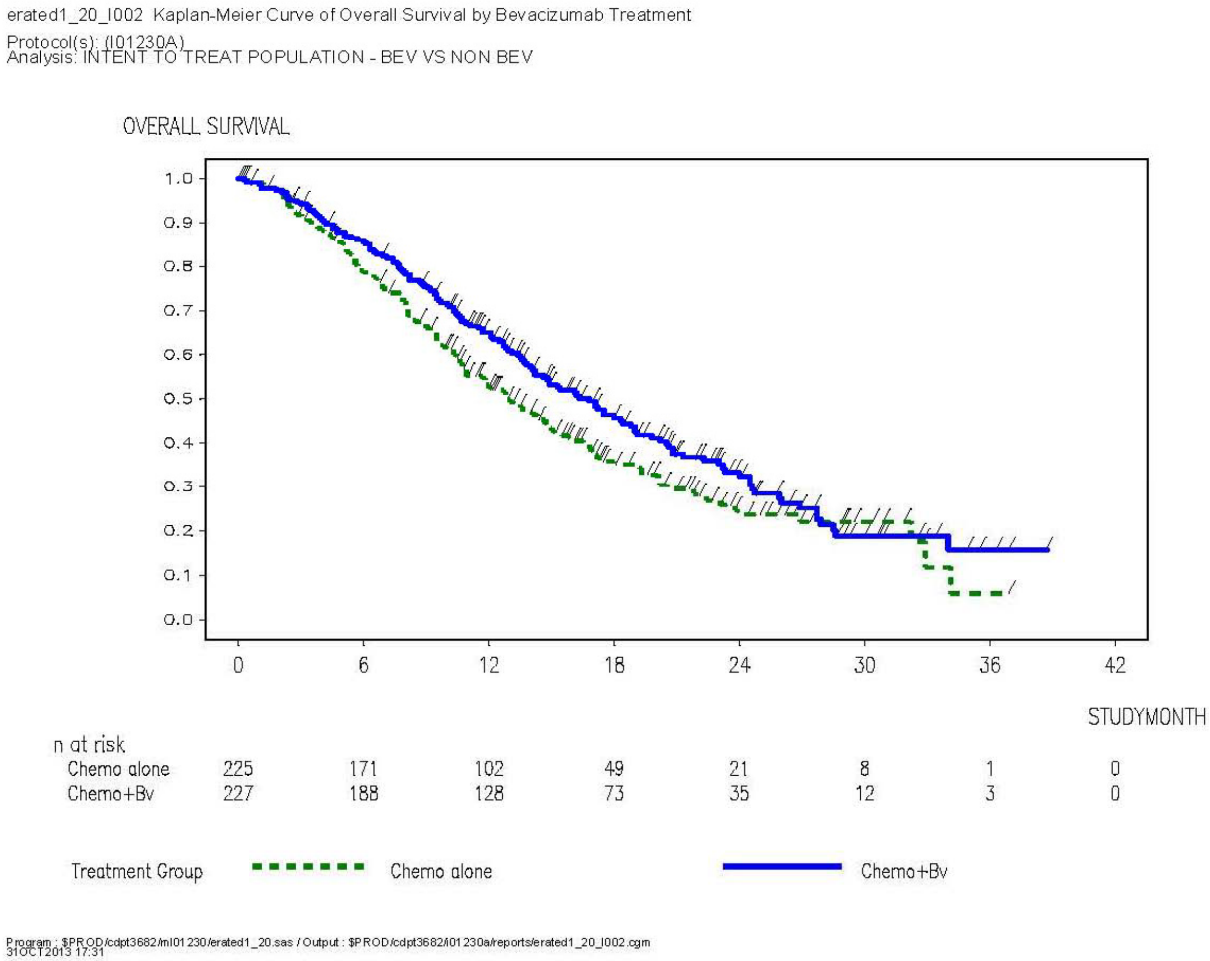
本試験では OS の統計学的解析として，層別 log-rank 検定に加えて，非層別 log-rank 検定も実施した。その結果，化学療法群に対する本剤併用群の OS の非層別ハザード比は，0.79（95%CI 0.63～1.00）であった。

表 2.7.3.3.2.1-1　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)	

[5.3.5.1-1 Table 15を改変]

図 2.7.3.3.2.1-1　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］



[5.3.5.1-1 Figure 3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。一方，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に示す。

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。

表 2.7.3.3.2.1-2　GOG-0240試験の化学療法別の本剤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 療法の有効性における OS の部分集団解析結果（主解析時，ITT 集団）

Treatment Comparison	Other Factor	Hazard Ratio (95% CI) Median OS (months); p-values
Bevacizumab vs. No Bevacizumab	Topotecan+Paclitaxel	0.76 (0.55, 1.06) 14.9 vs. 11.9; p=0.1061
	Cisplatin+Paclitaxel	0.72 (0.51, 1.02) 17.5 vs.14.3; p=0.0609
Topotecan+Paclitaxel vs. Cisplatin+Paclitaxel	Bevacizumab	1.15 (0.82, 1.61) 14.9 vs. 17.5; p=0.4146
	No Bevacizumab	1.13 (0.81, 1.57) 11.9 vs.14.3; p=0.4825

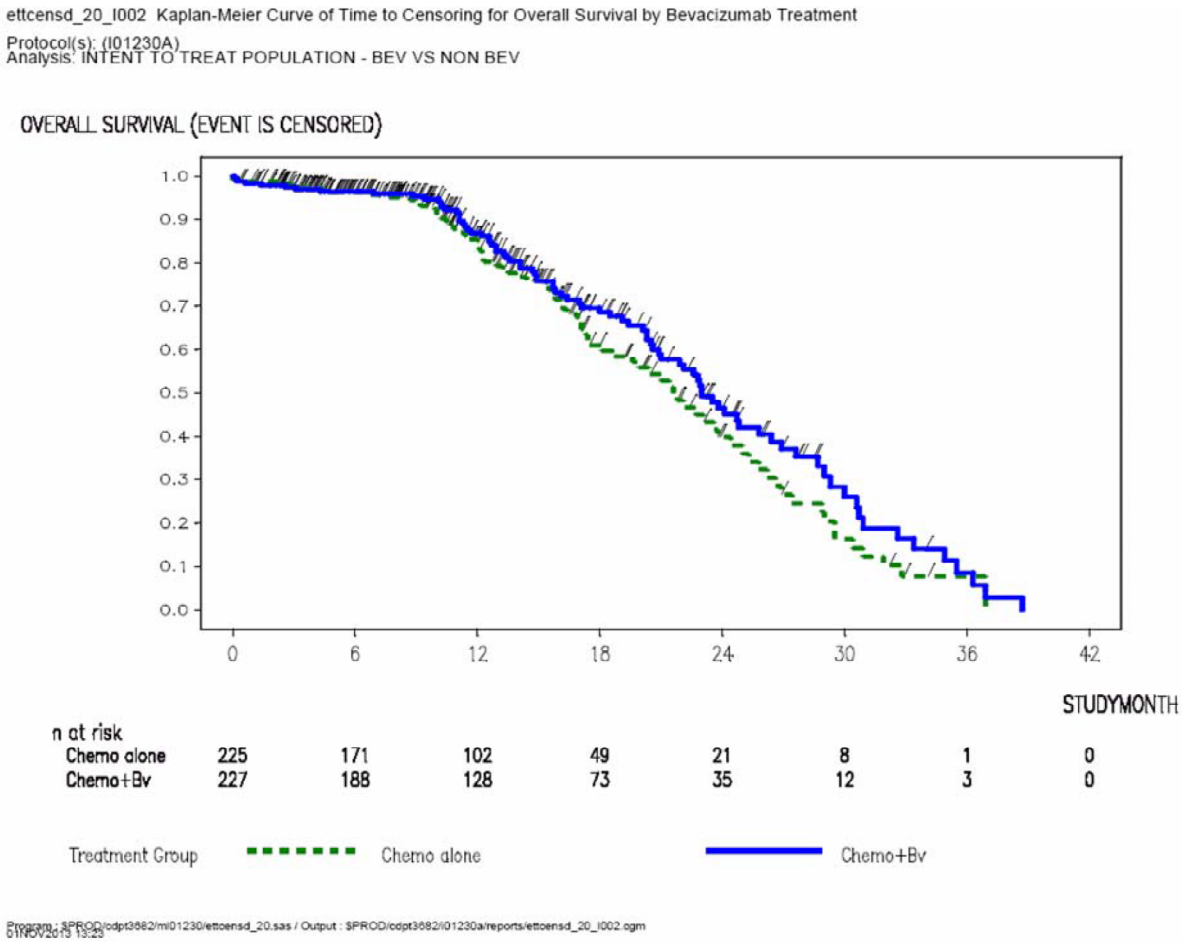
[5.3.5.1-1 Table 18を再掲]

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。

群間のフォローアップの相違を視覚的に検討するために，打切りまでの期間について Kaplan-Meier 曲線を作成し，図 2.7.3.3.2.1-2に示す。

化学療法群及び本剤併用群の曲線は近接していたが，本剤併用群に比べて化学療法群では at risk の患者が少なくなった18カ月時点で離れ始めた。

図 2.7.3.3.2.1-2　GOG-0240試験における打切りまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］



[5.3.5.1-1 Figure 5を再掲]

本剤の有無及び OS に関連があると考えられるベースライン時の共変量の影響を調整した多変量 Cox 回帰モデルの要約を表 2.7.3.3.2.1-3に示す。変数選択は行わず，統計学的に有意であるか否かに関わらず，すべての共変量をモデルに含めた。その下で，各因子に対するハザード比の推定値は，ある水準に対するそれ以外の水準として定義された（例：非白人に対する白人のハザード比）。

モデルに含めた共変量の中で，本剤治療，年齢（50～65歳 vs それ以外），GOG PS（1 vs 0），転移数（1～2 vs 2超），初回の再発又は病勢進行までの期間（6～18カ月 vs それ以外），白金製剤投与終了後から増悪までの期間（6カ月未満 vs 6カ月以上）及び白金製剤治療歴（有 vs 無）については，P 値が0.05以下であった。

これらの結果は，OS の主解析結果の頑健性を支持するものであった。

表 2.7.3.3.2.1-3　GOG-0240試験の OS における多変量 Cox 回帰モデルの要約

Protocol(s): (I01230A)
Analysis: INTENT TO TREAT POPULATION - BEV VS NON BEV

Effect/ Covariate included in the Model	Hazard Ratio	95% CI for Hazard Ratio	p-Value
Bevacizumab	0.68	[0.53;0.87]	0.0019
Age (<50 vs all other)	0.66	[0.42;1.01]	0.0562
Age (50-65 vs all other)	0.50	[0.32;0.79]	0.0033
Race (white vs non-white)	0.88	[0.66;1.19]	0.4125
Performance status (1 vs 0)	1.70	[1.32;2.19]	<.0001
Never smoked vs all other	0.80	[0.59;1.08]	0.1448
Past smoker vs all other	0.96	[0.71;1.29]	0.7790
FIGO stage 1 vs all other	0.64	[0.40;1.04]	0.0711
FIGO stage 2 vs all other	0.95	[0.61;1.48]	0.8064
FIGO stage 3 vs all other	0.89	[0.57;1.41]	0.6224
Adenocarcinoma vs all other	1.28	[0.38;4.31]	0.6865
Adenosquamous vs all other	1.95	[0.57;6.72]	0.2909
Squamous Cell Carcinoma vs all other	1.51	[0.46;4.97]	0.4969
Disease status (RC vs Stage IVB)	1.15	[0.50;2.61]	0.7452
Number of metastatic sites (1-2 vs >2)	0.70	[0.53;0.93]	0.0151
Prior syst. chemoth. (yes vs no)	1.20	[0.15;9.60]	0.8603
Prior hormone therapy (yes vs no)	1.41	[0.43;4.64]	0.5738
Prior radiotherapy (yes vs no)	1.13	[0.54;2.38]	0.7448
Prior platinum therapy (yes vs no)	0.89	[0.12;6.67]	0.9076
TT 1st rec/prog (6-18 mo vs all other)	1.62	[1.08;2.43]	0.0194
TT 1st rec/prog (>18 mo vs all other)	0.91	[0.57;1.45]	0.6988
Platinum free intvl (<6 mo vs all other)	1.84	[1.31;2.59]	0.0005
Site rec after radioth (yes vs no/miss)	1.21	[0.93;1.59]	0.1567
Platinum Treated (yes vs no)	0.75	[0.59;0.96]	0.0225

Time to Death [months] (TTMDIED) - Censoring: Overall Survival (CSDIED)

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/emcoxd_10.sas / Output :
$PROD/cdpt3682/i01230a/reports/emcoxd_10_I002.lst
31OCT2013 17:42
Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 19を再掲]

(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 2.7.3.3.2.1-4に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-3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。

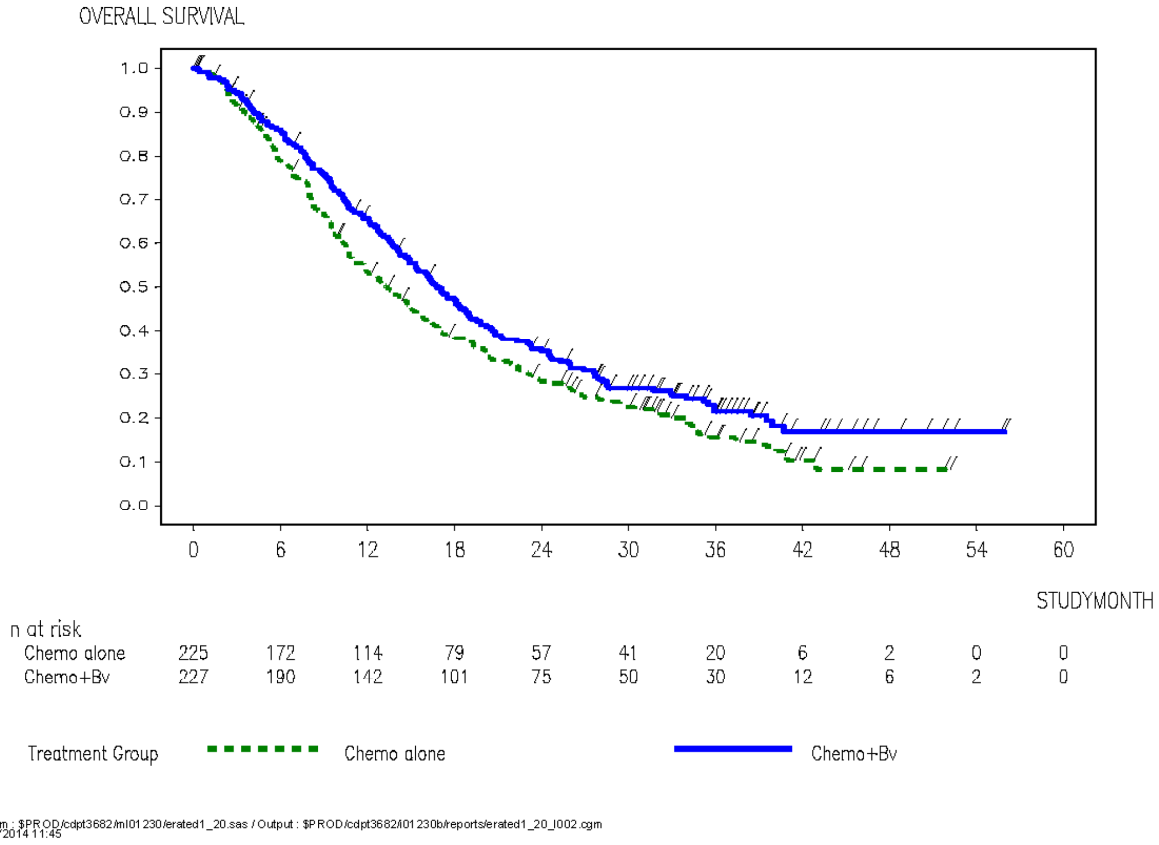
Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の13.3カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.5カ月延長した。

表 2.7.3.3.2.1-4　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)	

[5.3.5.1-1 Addendum Table 5を改変]

図 2.7.3.3.2.1-3　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］



[5.3.5.1-1 Addendum Figure 2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。

2.7.3.3.2.2　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 2.7.3.3.2.2-1に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-1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）。

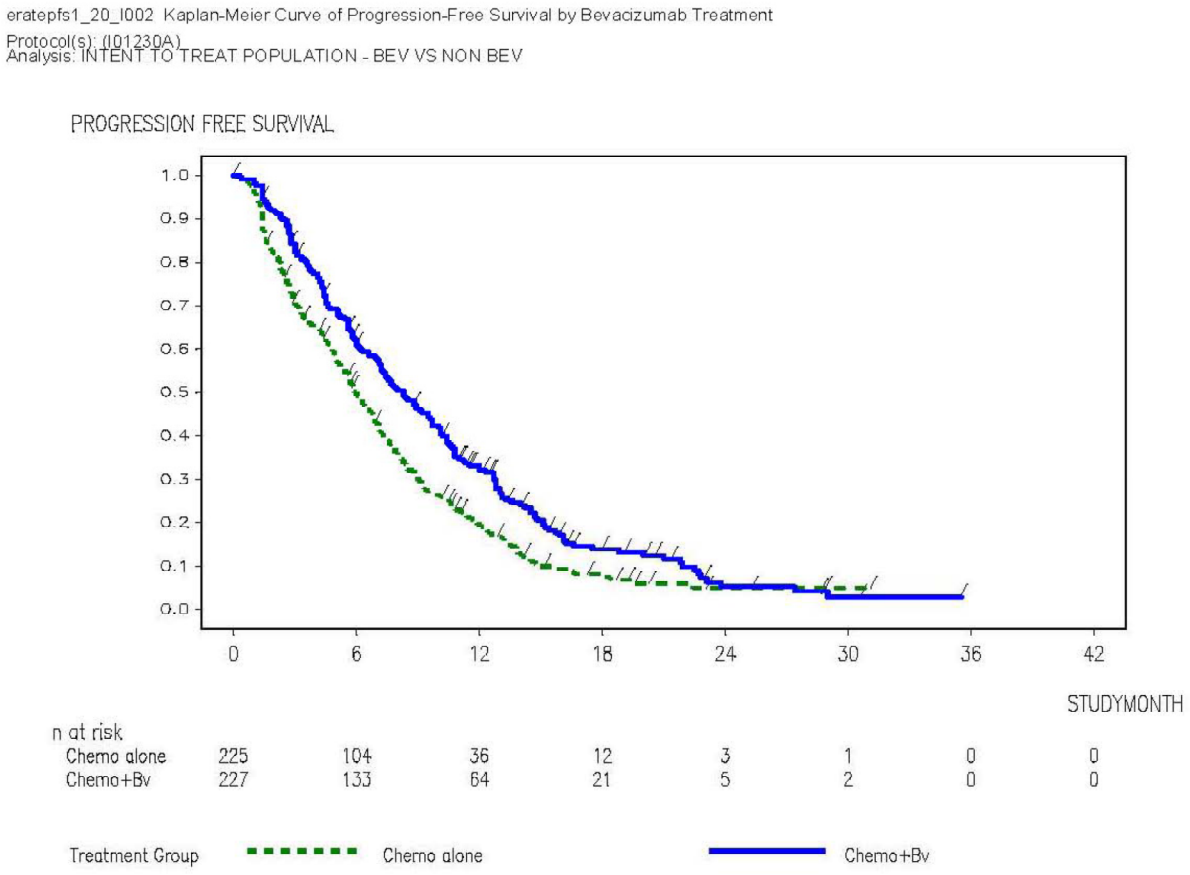
Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は，化学療法群の6.0カ月に対して本剤併用群では8.3カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて2.3カ月延長した。

表 2.7.3.3.2.2-1　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)	

[5.3.5.1-1 Table 20を改変]

図 2.7.3.3.2.2-1　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］



[5.3.5.1-1 Figure 8を再掲]

本試験では主解析結果で得られた PFS の成績の頑健性を確認するために3種類の感度分析を行った。

以下に示すように，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。

(1) 病勢進行前における試験治療以外の治療を打切りとした PFS の解析

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 の解析結果の要約を表 2.7.3.3.2.2-2に示す。

病勢進行前における試験治療以外の治療を打切りとした PFS の結果［非層別ハザード比：0.72（95%CI 0.59～0.89），log-rank 検定 P = 0.0020］については，表 2.7.3.3.2.2-1で示した主解析である病勢進行前における試験治療以外の治療を打切りとしない PFS の結果［層別ハザード比：0.66（95%CI 0.54～0.81），層別 log-rank 検定 P < 0.0001］と同様であった。また，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カ月の延長が認められた。

表 2.7.3.3.2.2-2　GOG-0240試験における病勢進行前の試験治療以外の治療を打切りとした PFS の解析結果

ettcenspfs0_10_I002 Summary of Progression-Free Survival Unstratified Analysis Censored for NPT Prior to Disease Progression by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): (I01230A)
Analysis: INTENT TO TREAT POPULATION - BEV VS NON BEV

	Chemo alone (N=225)		Chemo+Bv (N=227)
Patients with event	180 (80.0 %)		175 (77.1 %)
Patients without events*	45 (20.0 %)		52 (22.9 %)
Time to event (months)			
Median#	6.0		8.3
95% CI for Median#	[5.2;6.9]		[7.1;9.7]
25% and 75%-ile	2.7;9.8		4.3;13.1
Range##	0.0 to 31.1		0.0 to 35.5
p-Value (Log-Rank Test)		0.0020	
Hazard Ratio		0.72	
95% CI		[0.59;0.89]	

Time to CSSPFS [months] (TTMSPFS) - Censoring: First Inv PFS before NPT (Sensi I) (CSSPFS)

* censored
# Kaplan-Meier estimate
including censored observations

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/ettcenspfs0_10.sas / Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/ettcenspfs0_10_I002.lst
25FEB2014 9:43　　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 23を再掲]

(2) 治療成功期間

病勢進行以外の理由による治療の早期中止が，PFS の結果に影響を与えるか評価するために治療成功期間の解析（以下，TTF）を本剤併用の有無ごとに非層別解析により実施した。結果の要約を表 2.7.3.3.2.2-3に示す。

本剤併用の有無による解析結果では，化学療法群に対する本剤併用群の TTF のハザード比は0.83（95%CI 0.69～1.00）であり，化学療法群に対し，本剤併用群で TTF の延長が認められ

た（log-rank 検定，P＝0.0464）。

表 2.7.3.3.2.2-3　GOG-0240試験における治療成功期間の解析

ettf0_10_I002 Summary of Time to Treatment Failure Unstratified Analysis by Bevacizumab Treatment

Protocol(s): (I01230A)
Analysis: INTENT TO TREAT POPULATION - BEV VS NON BEV

	Chemo alone (N=225)		Chemo+Bv (N=227)
Patients included in analysis	225 (100.0 %)		226 (100.0 %)
Patients with event	220 (97.8 %)		217 (96.0 %)
Patients without events*	5 (2.2 %)		9 (4.0 %)
Time to event (months)			
Median#	4.2		4.6
95% CI for Median#	[3.6;5.0]		[4.1;5.3]
25% and 75%-ile	1.7;6.7		2.3;7.5
Range##	0.0 to 21.4		0.0 to 30.9
p-Value (Log-Rank Test)		0.0464	
Hazard Ratio		0.83	
95% CI		[0.69;1.00]	

Time to Treatment Failure [months] (TTMFAIL) - Censoring: Treatment Failure (CSFAIL)

* censored
# Kaplan-Meier estimate
including censored observations

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/ettf0_10.sas / Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/ettf0_10_I002.lst
31OCT2013 18:07

[5.3.5.1-1 ettf0_10_I002を再掲]

(3)　前治療における白金製剤含有化学療法の有無に基づく PFS の解析

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 の非層別解析を実施した。結果の要約を表2.7.3.3.2.2-4に示す。

前治療に白金製剤含有化学療法を受けた患者は受けていない患者よりも多かった。白金製剤含有化学療法の前治療の有無によらず，Cis + Pac ± Bv 群及び Top + Pac ± Bv 群の PFS は同様であった。なお，この解析は比較可能性が担保されていないため，解析結果は注意して解釈しなければならない。

表 2.7.3.3.2.2-4　GOG-0240試験における前治療の化学療法別による PFS の解析

Patients who received prior Platinum

	Cis+Pac+/-Bv (N=172)		Top+Pac+/-Bv (N=161)
Patients with event	148 (86.0 %)		142 (88.2 %)
Patients without events*	24 (14.0 %)		19 (11.8 %)
Time to event (months)			
Median#	7.6		5.6
95% CI for Median#	[6.0;8.8]		[4.5;6.4]
25% and 75%-ile	3.6;12.0		2.7;10.8
Range##	0.0 to 35.5		0.0 to 30.6
p-Value (Log-Rank Test)		0.0744	
Hazard Ratio		1.23	
95% CI		[0.98;1.55]	

Time to CSPFS [months] (TTMPFS) - Censoring: First Inv PD or Death (CSPFS)

* censored
# Kaplan-Meier estimate
including censored observations

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/ettpfs0pp_10.sas / Output :
$PROD/cdpt3682/i01230a/reports/ettpfs0pp_10_I003.lst
31OCT2013 18:09

Patients who did not receive prior Platinum

	Cis+Pac+/-Bv (N=57)		Top+Pac+/-Bv (N=62)
Patients with event	44 (77.2 %)		51 (82.3 %)
Patients without events*	13 (22.8 %)		11 (17.7 %)
Time to event (months)			
Median#	8.8		7.9
95% CI for Median#	[7.2;12.5]		[6.3;10.4]
25% and 75%-ile	5.9;15.1		4.2;13.3
Range##	1.0 to 31.1		0.6 to 23.1
p-Value (Log-Rank Test)		0.2112	
Hazard Ratio		1.29	
95% CI		[0.86;1.95]	

Time to CSPFS [months] (TTMPFS) - Censoring: First Inv PD or Death (CSPFS)
* censored
# Kaplan-Meier estimate
including censored observations

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/ettpfs0np_10.sas / Output :
$PROD/cdpt3682/i01230a/reports/ettpfs0np_10_I003.lst
31OCT2013 18:10
(PDRD)

[5.3.5.1-1 Table 26を再掲]

2.7.3.3.2.3　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 2.7.3.3.2.3-1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 2.7.3.3.2.3-1　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)

[5.3.5.1-1 Table 27を改変]

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，SD が3例及び 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）。

2.7.3.3.2.4　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に示す。

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。

表 2.7.3.3.2.4-1　GOG-0240試験における FACT-Cx スコア及び FACT-Cx TOI スコアの要約

QOL Parameter	Chemo alone N=225 n	Median	Mean	SD	95% CI	Chemo+Bv N=227 n	Median	Mean	SD	95% CI
BASELINE										
FACT-CX score	217	22.0	20.62	5.54	(19.88, 21.36)	214	21.5	20.81	4.88	(20.15, 21.47)
FACT-CX TOI score	212	78.0	76.70	17.82	(74.28, 79.11)	210	76.0	75.27	17.12	(72.94, 77.60)
Prior to cycle 2 (3 weeks post cycle 1)										
FACT-CX score	184	22.0	21.49	4.90	(20.78, 22.20)	185	22.0	21.43	4.46	(20.78, 22.08)
Change from Baseline	181	1.0	0.81	3.85	(0.24, 1.37)	179	1.0	0.43	4.69	(-0.26, 1.13)
FACT-CX TOI score	179	79.0	76.99	16.97	(74.48, 79.49)	182	75.1	75.33	16.14	(72.97, 77.69)
Change from Baseline	176	-2.0	-1.19	11.71	(-2.93, 0.56)	174	-1.0	-0.57	14.20	(-2.69, 1.56)
Prior to cycle 5 (12 weeks post cycle 1)										
FACT-CX score	157	24.0	22.52	4.25	(21.85, 23.19)	163	22.0	21.55	4.79	(20.81, 22.29)
Change from Baseline	153	0.0	0.95	4.22	(0.27, 1.62)	157	0.0	0.38	4.62	(-0.35, 1.10)
FACT-CX TOI score	153	80.0	79.96	16.14	(77.38, 82.54)	160	73.0	74.12	17.39	(71.41, 76.84)
Change from Baseline	150	-0.7	-0.76	14.41	(-3.08, 1.57)	153	-5.0	-3.56	16.67	(-6.23, -0.90)
6 months post cycle 1										
FACT-CX score	115	23.0	21.66	4.78	(20.78, 22.55)	130	22.7	21.22	5.50	(20.26, 22.17)
Change from Baseline	113	0.0	0.19	5.17	(-0.78, 1.15)	125	0.0	0.47	5.46	(-0.50, 1.43)
FACT-CX TOI score	112	81.0	78.59	17.82	(75.25, 81.93)	128	73.4	72.04	18.04	(68.89, 75.20)
Change from Baseline	109	-4.0	-3.48	16.07	(-6.53, -0.43)	123	-7.4	-6.09	16.94	(-9.11, -3.06)
9 months post cycle 1										
FACT-CX score	90	22.7	21.75	4.34	(20.84, 22.66)	103	22.0	20.74	5.74	(19.62, 21.86)
Change from Baseline	88	-0.5	0.11	5.14	(-0.98, 1.20)	99	0.0	-0.02	6.15	(-1.25, 1.20)
FACT-CX TOI score	90	83.0	79.72	17.10	(76.14, 83.30)	100	75.0	72.89	20.92	(68.74, 77.04)
Change from Baseline	88	-5.3	-3.33	14.72	(-6.45, -0.21)	95	-2.9	-5.85	18.55	(-9.63, -2.07)
Last Assessment										
FACT-CX score	201	22.0	20.85	5.12	(20.14, 21.56)	204	22.0	20.94	5.59	(20.17, 21.71)
Change from Baseline	197	0.0	-0.03	4.73	(-0.70, 0.63)	197	0.0	0.04	5.69	(-0.76, 0.84)
FACT-CX TOI score	198	74.9	74.39	17.85	(71.88, 76.89)	203	72.0	71.42	19.12	(68.77, 74.07)
Change from Baseline	194	-5.0	-4.10	14.93	(-6.21, -1.98)	193	-5.0	-5.44	18.73	(-8.10, -2.78)

A higher score indicates better quality of life
Change from baseline: positive value means improvement

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/efctg_10.sas / Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/efctg_10_I002.lst
14NOV2013 11:54
(PDRD)

[5.3.5.1-1 Table 29を再掲]

(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に示す。

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）。

表 2.7.3.3.2.4-2　GOG-0240試験における FACT/GOG-Ntx4スコアの要約

QOL Parameter	Chemo alone N=225 n	Median	Mean	SD	95% CI	Chemo+Bv N=227 n	Median	Mean	SD	95% CI
BASELINE										
NTX4 questionnaire	216	16.0	14.15	3.02	(13.74, 14.55)	216	16.0	14.27	2.92	(13.88, 14.66)
Prior to cycle 2 (3 weeks post cycle 1)										
NTX4 questionnaire	181	14.0	12.56	3.82	(12.00, 13.12)	188	14.0	12.62	4.16	(12.02, 13.21)
Change from Baseline	178	0.0	-1.72	4.05	(-2.32, -1.12)	183	0.0	-1.55	4.15	(-2.16, -0.94)
Prior to cycle 5 (12 weeks post cycle 1)										
NTX4 questionnaire	155	12.0	11.36	4.37	(10.66, 12.05)	163	12.0	11.60	4.39	(10.92, 12.28)
Change from Baseline	151	-2.0	-2.85	4.86	(-3.63, -2.07)	160	-2.0	-2.64	4.75	(-3.38, -1.90)
6 months post cycle 1										
NTX4 questionnaire	115	12.0	10.60	4.68	(9.74, 11.47)	130	11.0	10.24	4.70	(9.43, 11.06)
Change from Baseline	113	-2.7	-3.62	4.99	(-4.55, -2.69)	127	-4.0	-4.20	5.32	(-5.13, -3.26)
9 months post cycle 1										
NTX4 questionnaire	90	10.0	9.96	4.54	(9.01, 10.91)	103	10.0	10.29	4.50	(9.41, 11.17)
Change from Baseline	88	-4.0	-4.64	4.69	(-5.64, -3.65)	100	-4.0	-4.27	4.62	(-5.19, -3.36)
Last Assessment										
NTX4 questionnaire	200	11.0	10.43	4.50	(9.80, 11.06)	205	12.0	10.66	4.71	(10.01, 11.31)
Change from Baseline	196	-3.0	-3.81	4.80	(-4.49, -3.14)	200	-3.5	-3.61	5.05	(-4.32, -2.91)

A higher score indicates less neurotoxicity
Change from baseline: positive value means improvement

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/entx4_10.sas / Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/entx4_10_I002.lst
14NOV2013 11:55　　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 31を再掲]

(3) BPI の記述統計

BPI スコアの要約を表 2.7.3.3.2.4-3に示す。

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。

表 2.7.3.3.2.4-3　GOG-0240試験における BPI スコアの要約

QOL Parameter	Chemo alone N=225 n	Median	Mean	SD	95% CI	Chemo+Bv N=227 n	Median	Mean	SD	95% CI
BASELINE										
BPI questionnaire	196	5.0	4.65	3.32	(4.18, 5.12)	201	5.0	4.50	3.36	(4.03, 4.96)
Prior to cycle 2 (3 weeks post cycle 1)										
BPI questionnaire	170	3.0	3.43	3.13	(2.96, 3.90)	175	3.0	3.59	3.30	(3.10, 4.09)
Change from Baseline	161	0.0	-0.93	2.98	(-1.39, -0.47)	168	0.0	-0.81	3.05	(-1.27, -0.35)
Prior to cycle 5 (12 weeks post cycle 1)										
BPI questionnaire	142	2.0	3.01	3.04	(2.50, 3.51)	150	3.0	3.93	3.28	(3.40, 4.46)
Change from Baseline	132	0.0	-0.90	3.34	(-1.48, -0.33)	143	0.0	-0.40	3.10	(-0.91, 0.11)
6 months post cycle 1										
BPI questionnaire	100	2.5	2.96	2.70	(2.42, 3.50)	119	4.0	4.01	3.26	(3.42, 4.60)
Change from Baseline	94	0.0	-0.96	3.51	(-1.68, -0.24)	114	0.0	0.17	3.62	(-0.50, 0.84)
9 months post cycle 1										
BPI questionnaire	76	2.0	3.09	3.07	(2.39, 3.79)	95	3.0	3.79	3.37	(3.10, 4.48)
Change from Baseline	73	-1.0	-0.73	3.53	(-1.55, 0.10)	90	0.0	0.03	3.11	(-0.62, 0.69)
Last Assessment										
BPI questionnaire	186	4.0	3.87	3.09	(3.42, 4.31)	197	4.0	4.36	3.40	(3.88, 4.83)
Change from Baseline	174	0.0	-0.30	3.39	(-0.81, 0.21)	186	0.0	0.05	3.23	(-0.42, 0.52)

A higher score indicates worse pain
Change from baseline: negative value means improvement

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/ebpi_10.sas / Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/ebpi_10_I002.lst
14NOV2013 11:56

[5.3.5.1-1 Table 33を再掲]

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）。

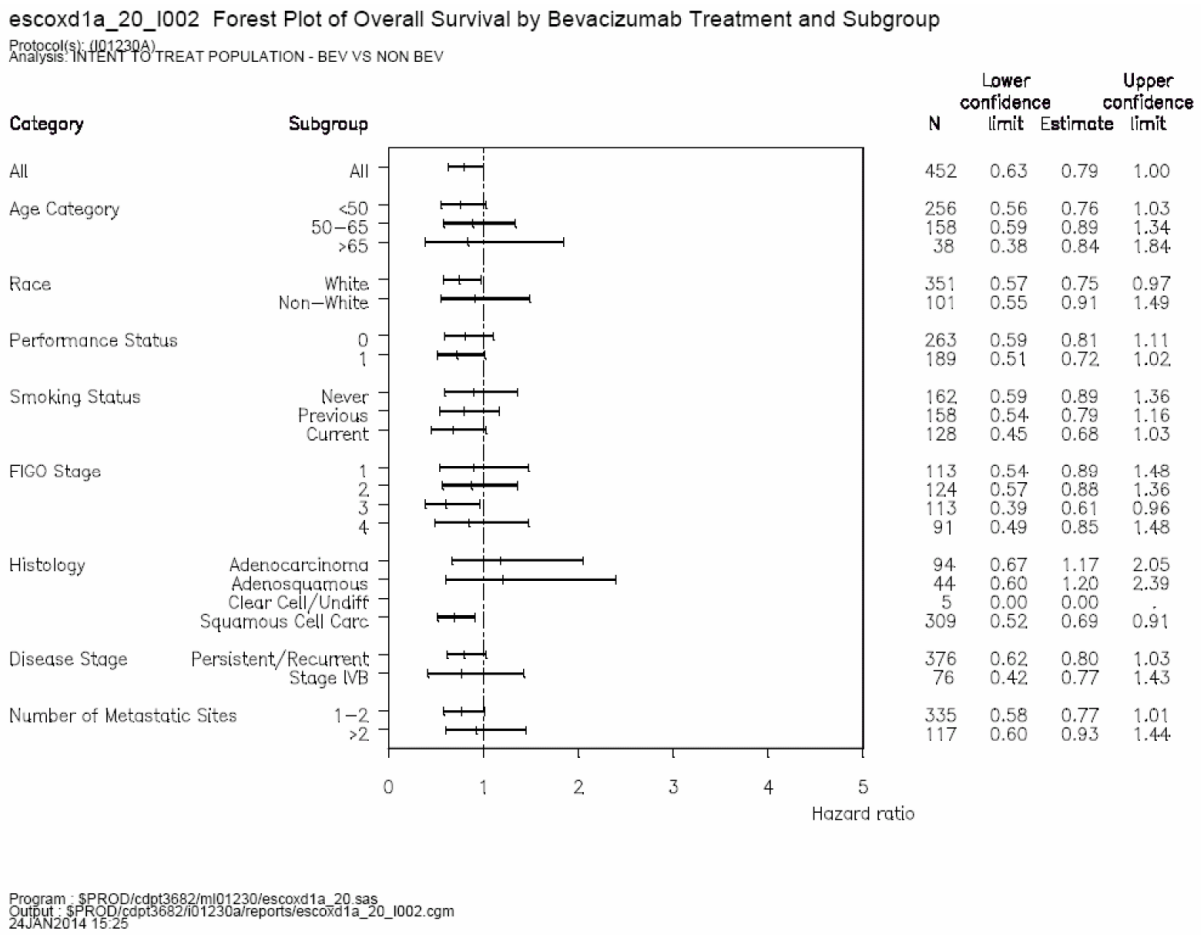
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

(1) OS の各種背景因子による部分集団解析

GOG-0240試験の主解析時（2012年12月12日データカットオフ）において，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による有効性成績の一貫性を検討するために，背景因子に対して OS の部分集団解析を行った。部分集団解析の因子としては，年齢（50歳未満，50歳～65歳，65歳超），人種（白人，白人以外），GOG PS（0，1），喫煙状況（喫煙者，非喫煙者，喫煙経験者），FIGO 病期分類（I 期，II 期，III 期，IV 期），組織型（腺癌，腺扁平上皮癌，明細胞癌，扁平上皮癌），臨床病期（Stage IVB，治療抵抗性／再発），転移数（1～2，2超），全身化学療法の前治療（有，無），ホルモン療法の前治療（有，無），放射線療法の前治療（有，無），白金製剤療法の前治療（有，無），最初の再発又は病勢進行までの期間（6カ月未満，6～18カ月，18カ月超），白金製剤投与終了後から増悪までの期間（6カ月未満，6カ月以上，白金製剤療法未治療），放射線照射区域内の再発（有，無），化学療法コホート（Cis + Pac ± Bv，Top + Pac ± Bv）を用いた。結果を図2.7.3.3.3-1に示す。

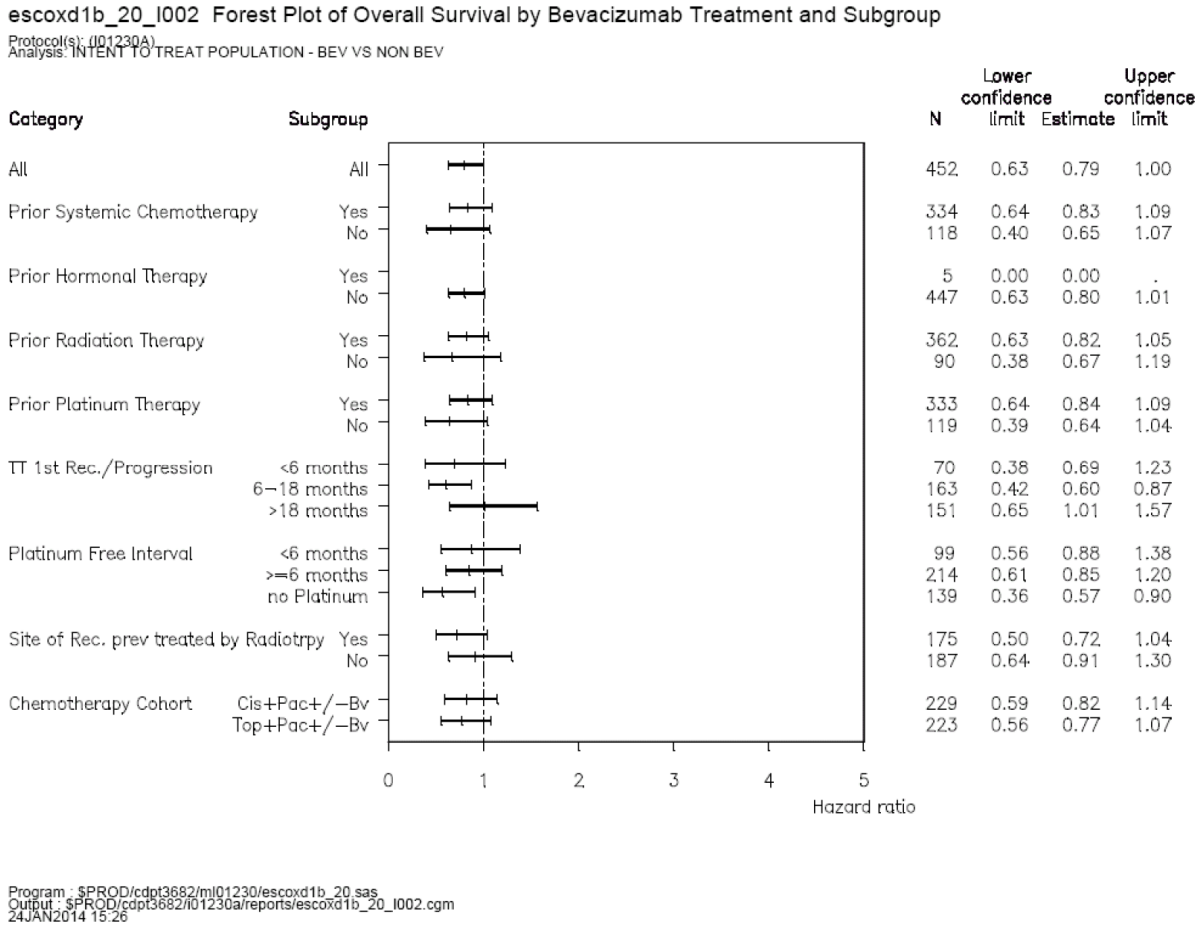
その結果，部分集団における OS の化学療法群に対する本剤併用群のハザード比の点推定値は，組織型における腺癌及び腺扁平上皮癌，並びに最初の再発又は病勢進行までの期間が18カ月超では1を上回ったものの，これら以外の部分集団ではすべて1を下回っており，部分集団の検討でも全体の成績を支持するものであった。

図 2.7.3.3.3-1　GOG-0240試験における OS ハザード比の Forest Plot（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］



[5.3.5.1-1 Figure 6を再掲]

図 2.7.3.3.3-1　GOG-0240試験における OS ハザード比の Forest Plot（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］（続）



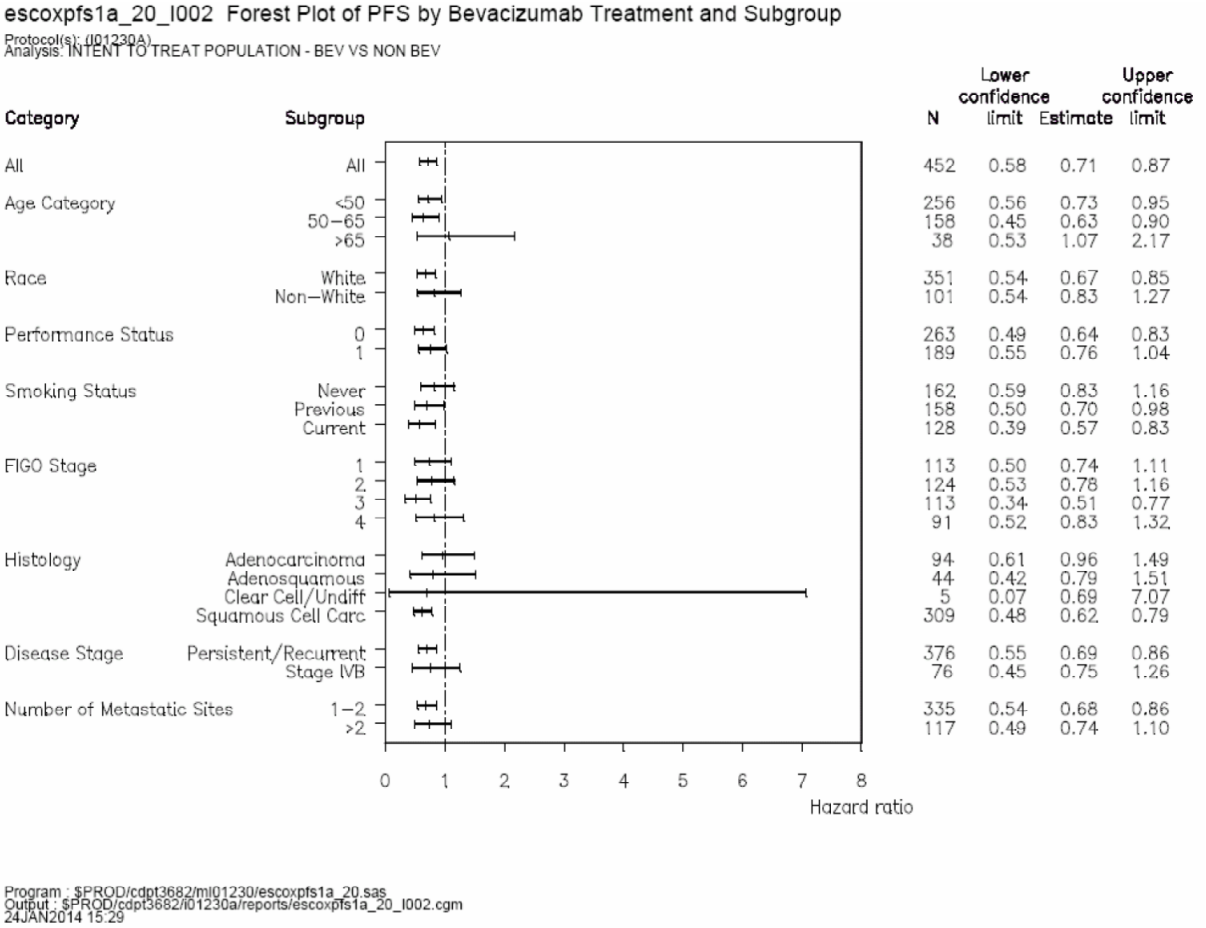
[5.3.5.1-1 Figure 6を再掲]

(2) PFS の各種背景因子による部分集団解析

GOG-0240試験の主解析時（2012年12月12日データカットオフ）において，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による有効性成績の一貫性を検討するために，背景因子に対して PFS の部分集団解析を行った。部分集団解析の因子としては，年齢（50歳未満，50歳～65歳，65歳超），人種（白人，白人以外），GOG PS（0，1），喫煙状況（喫煙者，非喫煙者，喫煙経験者），FIGO 病期分類（I 期，II 期，III 期，IV 期），組織型（腺癌，腺扁平上皮癌，明細胞癌，扁平上皮癌），臨床病期（Stage IVB，治療抵抗性／再発），転移数（1～2，2超），全身化学療法の前治療（有，無），ホルモン療法の前治療（有，無），放射線療法の前治療（有，無），白金製剤療法の前治療（有，無），最初の再発又は病勢進行までの期間（6カ月未満，6～18カ月，18カ月超），白金製剤投与終了後から増悪までの期間（6カ月未満，6カ月以上，白金製剤療法未治療），放射線照射区域内の再発（有，無），化学療法コホート（Cis + Pac ± Bv，Top + Pac ± Bv）を用いた。結果を図 2.7.3.3.3-2に示す。

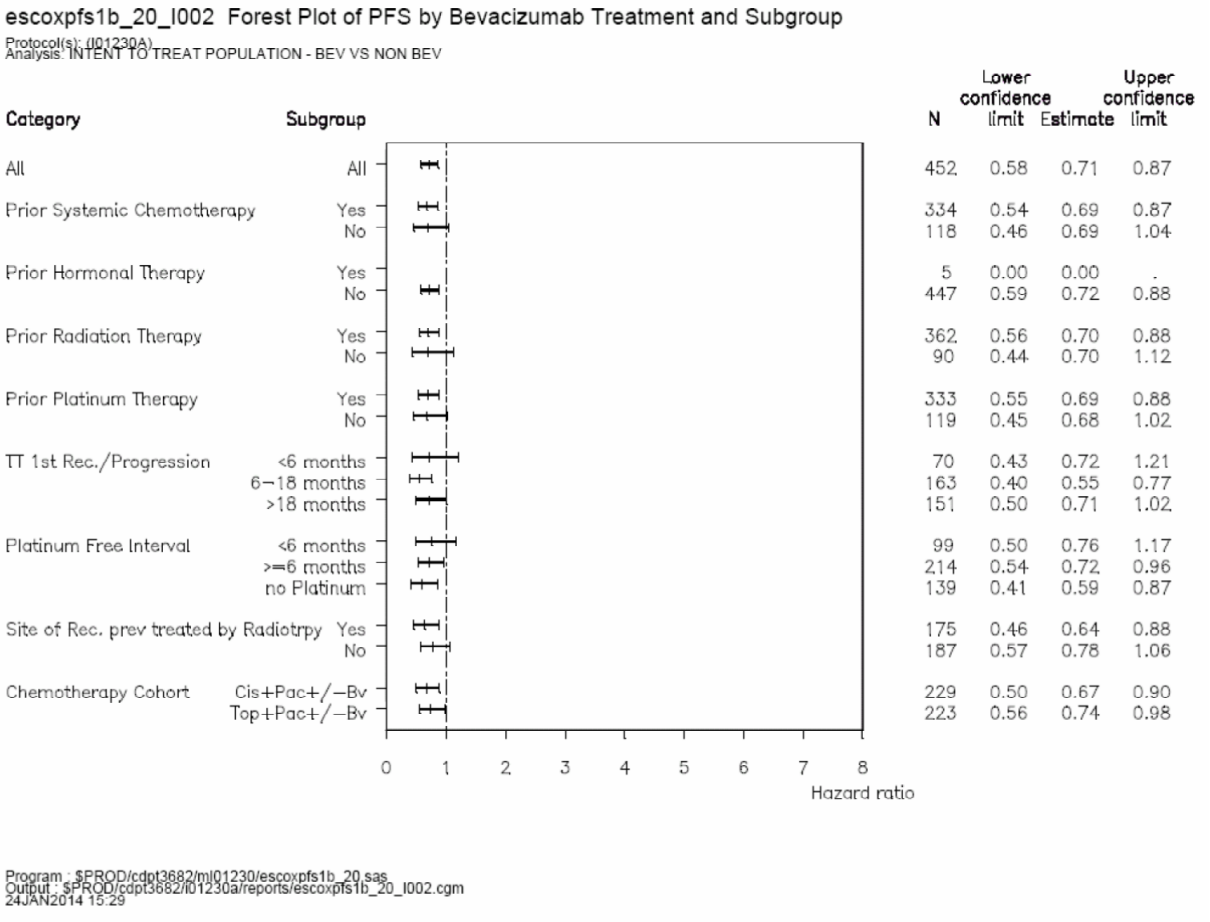
その結果，部分集団における PFS の化学療法群に対する本剤併用群のハザード比の点推定値は，年齢区分における65歳超では1を上回ったものの，これ以外の部分集団ではすべて1を下回っており，部分集団の検討でも全体の成績を支持するものであった。

図 2.7.3.3.3-2　GOG-0240試験における PFS ハザード比の Forest Plot（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］



[5.3.5.1-1 Figure 12を再掲]

図 2.7.3.3.3-2　GOG-0240試験における PFS ハザード比の Forest Plot（主解析時：化学療法群 vs 本剤併用群）［ITT 集団］（続）



[5.3.5.1-1 Figure 12を再掲]

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

これまで，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に対する本剤の的確な用法・用量については確立されていなかった。

Wright ら[4]は，本剤と化学療法を併用投与された再発子宮頸癌患者6例のレトロスペクティブ解析を行い，化学療法（フルオロウラシル又はカペシタビン）と本剤5～15 mg/kg，3週間隔投与により臨床的有用性を示唆する成績が得られ，更に忍容性が確認されたことを報告した。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[5]）を実施した。本剤15 mg/kg，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 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。

GOG-0227C 試験の結果を踏まえ，化学療法未治療の Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌を対象に化学療法との本剤併用による有効性を検討する GOG-0240試験が計画された。GOG-0240試験では，併用する化学療法が3週間隔投与であったことから，本剤15 mg/kg の3週間隔投与（週あたり5 mg/kg に相当）の用法・用量が選択され，実施された。その結果，臨床的に意義のある有効性が示された。また，本剤と併用した化学療法間の交互作用はみられず，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。

以上から，化学療法レジメンによらず，本剤15 mg/kg の3週間隔の併用投与は，本邦の Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者においても十分期待できると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施していない。

2.7.3.6　付録

なし。

2.7.3.7　参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006;103:489-93.
5) 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.