

## 2013年度薬物治療塾 D コース 後期第 5 回勉強会要旨

開催日時: 2013 年 9 月 22 日 13:10~16:20

場所: タワーホール船堀

対象医薬品: ベバシズマブ (商品名: アバスチン®)

参考資料: ベバシズマブ承認審査報告書(H19.3.6, H21.10.9)、医薬品 IF(第 9 版)、評価文献(N Engl J Med 2011;365:2473-83.)

### ①ベバシズマブ PK 特徴づけ

F	Ae (%)	fuB (%)	CL (mL/day/kg)	Vd (mL/kg)	B/P
該当しない	記載なし	記載なし	3.61	60.26	記載なし

Ae:

fuB:

CL: 3.61mL/day/kg (IF P37 10mg/kg の単回点滴静注投与)

(本薬単独投与時のデータ(国内 JO08157 試験))

Vd: 60.26 mL/kg (IF P37 10mg/kg の単回点滴静注投与)

(本薬単独投与時のデータ(国内 JO08157 試験))

JO18157試験において本薬単独投与時のAUC<sub>inf</sub> は投与量に比例して増加し、クリアランス(CL)は一定であったことから、線形性が認められた。(H19.3.6 審査結果報告書のP46より)

血清中ベバシズマブ濃度は一相性又は二相性に消失し、0.1, 0.3mg/kg群の血清中濃度は1~10mg/kg群より急速に低下した。ベバシズマブのCLは1~10mg/kg群に比べて0.1, 0.3mg/kg群で大きく、V<sub>c</sub>は血清容積と同程度であり、V<sub>c</sub>、V<sub>ss</sub>は用量によらず一定であった。CLおよびV<sub>c</sub>は1~10mg/kgの範囲で変動せず、線形性が認められた。(H19.3.6 審査結果報告書 P.47参照)

B/P:

#### 【特徴づけ】

ベバシズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、血漿蛋白と結合する可能性は低いと考えられる。また生体内の異化により消失すると考えられることより、肝消失型として取り扱う。

fuB は >0.2 と考えられることから binding insensitive として取り扱う。このことから総濃度測定値の変化をそのまま遊離形濃度の変化とみる。

CL= 3.61mL/day/kg より 60kg 換算して =216.6 mL/day ÷ 9mL/h ÷ 0.15mL/min

EH=0.15 ÷ 800=0.0001875 < 0.3 capacity limited \* B/P が出ていなくても特徴を見誤ることはない。

Vd=60.26 mL/kg より 60kg 換算して =3615.6mL ÷ 3.6L < 20L 70%以上細胞外液に存在しているものと考えられる。\* B/P が出ていなくても特徴を見誤ることはない。

Kel=9mL/h ÷ 3615.6mL ÷ 0.0025/h

$T_{1/2}=278\text{h}$ (およそ 12 日)

### 【各パラメーターの決定因子】

$V_d=V_p$

$CL_{tot}=f_u B \cdot CL_{intH}$

$AUC_{iv}=D / (f_u B \cdot CL_{intH})$

$K_{el}=f_u B \cdot CL_{intH} / V_p$

$C_{pss}=R_{inf} / (f_u B \cdot CL_{intH})$

$T_{1/2}=0.693 \cdot V_p / (f_u B \cdot CL_{intH})$

### 【蓄積率】

BEV10mg/kg の点滴静注を 3 週間サイクルで繰り返し投与した場合の検討を行った。

$\tau = 504\text{h}$   $T_{1/2}=278\text{h}$  より  $n \doteq 1.2$  これより蓄積率  $1 / \{1 - (1/2)^{1.8}\} \doteq 1.4$

### 【定常状態到達時間】

上記計算値の  $T_{1/2}$  の値より、定常状態到達時間は  $T_{1/2}$  のおよそ 5 倍の約 60 日位とみることができ、これは他の抗癌性腫瘍薬との併用における繰り返し投与時のデータとほぼ一致している。(IF の P38~39)

国内外の臨床試験で併用化学療法レジメンは異なるものの、いずれの試験でも血清中本薬濃度は 64 日目に定常状態に達し、また定常状態における血清中本薬濃度はほぼ同等であった。( H21.10.9 審査結果報告書 P14 より)

### 【ピーク濃度、トラフ濃度】

CP 療法により BEV15mg/kg の点滴静注を 3 週間間隔で繰り返し投与の場合を検討したところ、以下の数値となり、これは IF の P38 のデータとほぼ一致している。

$C_{pss \max} = 15 \times 60 / 3616 \{1 / (1 - e^{-0.0025 \cdot 504})\} \doteq .350 \mu\text{g/mL}$

$C_{pss \min} = 350 \times e^{-0.0025 \cdot 504} \doteq 99 \mu\text{g/mL}$

### 【化学療法剤併用時の BEV の PK について】

国内 JO18157 試験結果より

本薬の CL 及び  $V_c$  の (5-FU+I-LV 併用) / (単剤投与) の比 (推定値) は 0.899 及び 1.093 であり、5-FU の併用により BEV の CL は低下傾向、 $V_d$  は上昇傾向を示すが、その程度は小さく PK の影響は小さいと考察。(H19.3.6 審査結果報告書 P46 より)

本薬の PK に併用化学療法レジメン (CP レジメン、GC レジメン) による明らかな差異は認められていない。(H21.10.9 審査結果報告書 P15 より)

**【投与量の違いによる BEV の PK について】**

BEV7.5mg+CP 群と BEV15mg+CP 群における本薬の AUC<sub>inf</sub> の比は用量比とほぼ同様であり、CL、V<sub>1</sub>、t<sub>1/2</sub>、MRT に用量間での差異は認められなかった。(海外 AWF0757g 試験結果、(H21.10.9 審査結果報告書 P11 より))

投与群	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ )	MRT(day)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL(mL/day/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
BEV7.5+CP	2,950±1,085	16.2±5.12	11.2±3.55	2.98±1.39	42.9±9.1
BEV15+CP	6,162±1,897	15.5±3.81	10.7±2.64	2.75±1.16	39.4±8.69

**【CBDCA(血漿中の総白金濃度)の PK について】**

CP 群および BEV+CP 群の AUC 0-3h は 1 日目と 64 日目で同様の値を示し、両群ともに CBDCA の反復投与による血漿中総白金の蓄積は認められなかった。(海外 AWF0757g 試験結果、(H21.10.9 審査結果報告書 P11 より))

投与群	AUC <sub>0-3h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot/\text{mL}$ )	
	1 日目	64 日目
CP	60.53±16.08	60.33±15.24
BEV+CP	81.02±26.16	81.52±20.64

CBDCAの投与量:

CP群 580mg、BEV+CP群 738.2mg

**【PTX の PK について】**

64日目における両投与群のAUC<sub>0-3h</sub>及び平均投与量に差は認められなかった。

(海外 AWF0757g 試験結果、(H21.10.9 審査結果報告書 P11 より))

投与群	AUC 0-3h( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	
	1 日目	64 日目
CP	6.44±1.74	7.75±1.38
BEV+CP	9.04±5.49	7.98±2.08

**【VEGF 濃度を指標とした薬力学的検討】**

本薬は VEGF に結合し、リガンドの受容体への結合を阻害する結果、血管新生および腫瘍の増殖を誌害するため、バイオマーカーとして血清/血漿中総 VEGF 濃度が検討された。(国内外の各臨床試験における VEGF 定量法は十分バリデートされたものではない旨が、申請者より示されている)(H19.3.6 審査結果報告書の P49 より)

## ②基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer

(N Engl J Med 2011;365:2473-83.)

研究者（論文著者）は以下の項目について述べているか。

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	目的について説明が十分になされていない  初回TC療法にベバシズマブ(以下 Bev)の上乗せ効果があるかの検討であるが、論文中で明確に目的としての明確な記載がされていない
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について明瞭に述べているか  定義が明確にされているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・ Primary endpoint →PFS <定義> RECISTに基づく <期間> 登録後からのイベント発生まで *当初は全生存期間であったが、試験中に PFS へ変更となっている <PFS から進行の基準> RESISTに基づく画像上の進行を認められた時点で進行、CA125 の上昇、健康状態の悪化、死亡。 CA125 のみによる進行は化学療法終了後のみ Secondary endpoints ・ OS、RR ・ FACT-O TOI スコア ・ 副作用 など
3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか  年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2477 Table1 注意点として ・ 白人に偏りあり ・ serous 群が主である ・ 日本人に比較的多いとされる予後不良の clear cell はほとんど含まれない ・ 悪性度が高い(Grade3) 患者群が多い
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べているか（最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定しているか）	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	control vs Bev 併用 Δ=23% 23%の臨床的な意義について触れていない
5. 目標症例数とその根拠が記載されているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	1800人 ( $\alpha=2.5\%$ 、 $\beta=10\%$ 、 $\Delta=23\%$ 、SD = 不明、脱落者の見積もり不明) 不明確な点もあるが、大きな問題なしと判断
6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか  用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<試験> ダブルブラインド、プラセボ、第Ⅲ相試験、 <レジメン内容> 3 レジメンの較試験、それぞれ全 22 サイクル 3 週間レジメン。 共通レジメン：1-6 サイクル TC (TPX175mg/m <sup>2</sup> 、CBDCA AUC6) プラセボ (コントロール)：2 サイクル目から 22 サイクル Bev 開始群：15mg/kg 2-6 サイクル+プラセボ 7-22 サイクル 全 Bev 治療：2-22 サイクル <治療中止基準>

		<p>PD、許容出来ない副作用の出現、22 サイクル施行、脱落  &lt;その他&gt;  ・安全性モニターは各サイクルの間  ・G-CSFはFN、7日以上Grade4の好中球減少症時、その後の予防投与に施行  ・抹消神経障害、過敏症の対応：PTXをDTX(75mg/m<sup>2</sup>)へ変更  ・アバスチンの投与量の変更基準：体重の10%以上の変動  ・アバスチンの休業・中止基準：高血圧、尿蛋白、消化管穿孔、白質脳症、動脈静脈血栓症、凝固障害、過敏症  &lt;問題点&gt;  ・併用薬についての情報なし  ・サプリメントの情報なし  ・クロスオーバーや2次治療についての情報なし</p>
<p>7、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べているか</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・Appendix に記述を譲っている部分が多い  ・本論文では除外基準については明確に記載されておらず、また組み入れ基準についての情報についても少し情報不足感を感じ論文を読む際に支障が生じると思われる。</p> <p><b>(組み入れ)</b>  ・optimal,suboptimal の StageIII、Stage IVの患者(未治療、エントリー12週以内に最大減量効果のある標準外科手術を受けた後、GOG 病理委員会で組織学的に上皮卵巣癌、一次性腹膜癌、卵管癌と確認)  ・PSが0~2  ・血管イベントや腸閉塞の臨床的既往がない患者  ・当初、StageIIIの腫瘍残存≦1cmは除外されていたが、プロトコル変更後に組み入れとなっている</p> <p><b>(除外)</b> Appendixに記載  境界悪性腫瘍に分類される患者、手術のみ受けた再発浸潤性の上皮卵巣癌、一時性腹膜癌、卵管癌、以前に腹部や骨盤に放射線治療を受けた患者、以前に上皮卵巣癌、一時性腹膜癌、卵管癌のために術前化学療法を受けた患者、同時期の一次性子宮体癌または過去に一次性子宮体癌の病歴ある患者、18歳未満</p>
<p>8、ブラインド (患者、介入者、評価者、データ解析者) の方法等について述べているか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>詳細については記述されていないが、PIII、ダブルブラインド、プラセボであることから問題ないと判断</p>
<p>9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2482  National cancer institute and genentechのサポートについて記載あり。基金の有無についての記載はされていないが、記載は必要と思われる。</p>
<p><b>方法</b></p>		
<p>10、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか  データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か  後ろ向き試験・・・データの収集源(電子カルテ、各種データベース)は適切か</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>&lt;ベースライン&gt;  1 サイクル施行開始前：腹部と卵巣の CT or MRI、CA125、身体所見  &lt;効果判定&gt;  治療中：3,6,10,14,18,22 に評価。  CA125、身体所見は 1-22 サイクル中に施行  治療終了後：2 年間は 3 か月ごと、その後 3 年間は 6 か月ごと、その後は 1 年ごとの評価  FACT-O を用いた QOL 評価：1,4,7,13,22 サイクルの実施前、その後は 6 か月ごと  &lt;疑問点&gt;  QOL 評価の評価期間が少しずつ間隔が長くなることは結果に影響を与えないのか。</p>
<p>11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>PFSの比較</p>

指標例)死亡率:粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。 腎機能:体重補正後の腎機能か? 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か?		
12、 $\alpha$ 値を特定しているか:「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	$\alpha=2.5\%$ (片側)
13、統計的検出率 (power) について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	$1-\beta=90\%$
14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。  統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連(間隔、順序、分類尺度) それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか(マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定)。多変量検定も同様(重帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2475 <PFS> 差の検定:Log-rank 検定 相対ハザード比:Proportional hazard model <FACT-O TOI スコア> Linear mixed model (ベースラインのスコア、年齢により調整) $\alpha=1.67\%$ <副作用> Fisher's exact test <有効性> ITT 解析
<b>結果</b>		
15、研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介している。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2→Fig3
16、主要評価項目「全て」について、絶対的(望ましいなら相対的)変化や差異などとして結果を報告しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2 ・PFS にイベント数、HR が記載されていない
17、信頼区間の上限値と下限値を報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主評価項目については記載あり。 サブ解析についての CI の具体的な数値の記載ないが大きな問題とならないと判断
18、解析で得られる P 値全てを報告しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2にて p 値の具体的な数値の記載がない
19、平均値(中央値)を報告する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1
20、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)についてその理由と人数を述べているか  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig1 に記載
21、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)の人数は結果に影響を与えていないか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・Fig1 より脱落者が少ないことが示されている。 ・組み入れ患者のうち 29 人が組み入れ基準を満たしていない患者であったことが後に判明しているが、結果には影響のない数であると判断
22、治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2 詳細は appendix
<b>ディスカッション/結論</b>		
23、臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか  統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Bev throughout 群のプラセボ群に対する 28%の PFS 改善の臨床的意義については記載されていない
24、結果の一般化についてディスカッションしているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<内容> ・Bev の継続投与を適応しておく必要性について言及 <不足点> ・サブ解析の結果も含めて、どのような患者群に治療が適応になるかなどの議論が不

		足している ・ Bev initiation 群とプラセボで PFS に差がないことに対する考察が十分でない
25, 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	■ Y □ N □ NA	<内容> ・生存曲線の Bev 投与終了後に他の曲線と収束していること ・Bev 投与について、TC と非併用の場合を検討していない ・エンドポイントが OS から PFS へ変更したこと <不足点> ・投与期間、費用対効果、などの検討の必要性 ・OS と PFS に一貫性が見られなかったことの議論 ・設定用量が 15mg/kg である根拠 ・腫瘍径 ≤ 1cm のエントリー追加についての議論不足
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	■ Y □ N □ NA	

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果>

OS での結果 (PFS はイベントの数字の記載がないため、算出不能)

	Control	Bev initiation	Bv throughout						
	625	625	623						
	イベントあり	イベントなし	合計	発生率		イベントあり	イベントなし	合計	発生率
Bev initiation	150	475	625	0.24	Bev initiation	308	317	625	0.49
Control	156	469	625	0.25	Control	298	327	625	0.48
	306	944	1250			606	644	1250	
		RR	0.96			RR	1.03		
		RRR	0.04			RRR	-0.03		
		ARR	0.01			ARR	-0.016		
		NNT	100			NNT	-62		
	イベントあり	イベントなし	合計	発生率		イベントあり	イベントなし	合計	発生率
Bv throughout	138	485	623	0.22	Bv throughout	269	354	623	0.43
Control	156	469	625	0.25	Control	298	327	625	0.48
	294	954	1248			567	681	1248	
		RR	0.88			RR	0.91		
		RRR	0.12			RRR	0.09		
		ARR	0.03			ARR	0.05		
		NNT	36			NNT	22		

<参考>

RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)

RRR(相対リスク減少率) = 1-RR

ARR(絶対リスク減少率) = CER-EER =

NNT(治療必要数) = 1/ARR = (小数点以下を切り上げて整数値で表す)

④NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

<結果の評価>

Bev throughout 群については NNT が 30-20 台であるが、統計的有意差は認められていない。

Bev initiation 群については OS 延長に対する効果が期待できないと考えられる。

薬剤費のことも考慮すると効果が十分とはいえないと思われる。

<臨床試験の限界点（上記のチェック項目を参考にして抽出）>

① プロトコールについて

➤ 試験の途中で主要評価項目が OS から PFS に変更された理由・いきさつは確認しておくべきと考える。下記に示した通り、PFS を OS の代用エンドポイントとすることに一定の見解が示されているものの、今回の結果では OS と PFS に必ずしも同じ傾向は認めておらず、結果の解釈が難しいと考えられる。

⇒試験開始後、NCCN ガイドラインに Bev が卵巣がんの治療法の一つとして新たに記載されたことにより、プラセボ群に割り当てられた患者群での Bev のクロスオーバーを制限することが難しくなった。このことより OS の正確な評価が難しくなった。また、FDA の抗腫瘍薬諮問委員会 (ODAC) が中心となり、国立癌研究所 (NCI) や米国臨床腫瘍学会 (ASCO) でワークショップを開き卵巣癌の初回治療の主要評価項目はどうあるべきかについて議論を重ねた結果、婦人科領域においては PFS と OS の相関が比較的とれているのでそれを根拠に主要評価項目は PFS にするという決定がされている。(下記の参考文献参照)これも変更を支持するものになっている。

➤ 今回の試験ではプラセボとのダブルブラインドで実施されているため、PFS の評価の客観性・正確性が担保できていると考えられる。

➤ 腫瘍径 $\leq 1\text{cm}$  残存群をプロトコール変更後に組み入れた事に対する影響については注意が必要と思われる。サブ解析の結果を見る限りでは Bev initiation 群とコントロールの比較において StageIII  $\leq 1\text{cm}$  は StageIII  $>1\text{cm}$ 、StageIV と比較して効果が高い傾向にある結果となっている。

② 患者背景

➤ 漿液性の患者群が主に組み込まれた試験となっているため、その他の組織型の患者群に対して試験の結果が適応できるか明確でない

③ 効果・投与量

➤ 試験デザインで Bev の化学療法中のみの併用とその後の継続併用との比較により、化学療法中の併用で十分でないのかに対する見解が得られた意義は大きい。

➤ PFS についてプラセボと比べて 3.8 か月の延長の臨床的意義をどう考えるか。またその費用対効果はどう考えるか

➤ OS に有意差が示されていないことからファーストラインでベバシズマブの治療を行う意義について不明。また、2nd ラインの治療に移行した患者の数についてデータが示されていない点から 2nd ラインの効果がどれほどあるのか予測することも難しい。

➤ Bev を 22 サイクル継続することは PFS 延長に効果を示すことが示されているが、Control vs Bev initiation 群では差がない、もしくは逆に副作用の出現を考慮すると害が大きくなることが考えられ、Bev の継続期間に注意する必要がある。

➤ Bev の治療は PFS の延長に効果を示すものの、Control と比較して QOL は臨床的な意義があるほどの差を認めず、OS にも大きな影響を与えないことから Bev の併用意義はどこにあるのか不明確

➤ Bev の投与量の設定が 15mg/kg/3 週で行われたが、7.5 mg/kg/3 週間との効果の差について明確でない

(参考)

Gynecol Oncol.2007 Nov;107(2):173-6.

**Clinical trial endpoints in ovarian cancer: report of an FDA/ASCO/AACR Public Workshop.**

**OBJECTIVE:**

The unique characteristics of cancer, particularly issues involving the use of surrogate endpoints in clinical trials, present special challenges in the development of cancer drugs. In response, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has partnered with the American Society of Clinical Oncology, the American Association for Cancer Research, and the American Society of Hematology to conduct public workshops evaluating potential endpoints for drug approvals for the most common tumor types.

**METHODS:**

A workshop evaluating potential endpoints in ovarian cancer drug research was held in Bethesda, Maryland, in April 2006. Invited experts presented research findings and discussed endpoints in trials of drugs for treatment of Stage III and IV ovarian cancer.

**RESULTS:**

The panel responded to specific questions from FDA, discussing use of progression-free survival as a surrogate for overall survival and use of CA-125 levels as an indicator of response. Panel members also addressed endpoints in first-line therapy, second-line and subsequent therapy, and maintenance therapy.

**CONCLUSION:**

Expert commentary provided by panel members will inform FDA's draft guidance on clinical endpoints for cancer drug approvals and will be discussed at meetings of the FDA's Oncologic Drugs Advisory Committee. FDA intends to develop a set of principles that can be used to define efficacy standards for drugs used to treat ovarian and other cancers



### ③医薬品の採用検討ベバシズマブ(Bev) 承認審査報告書、検討論文をもとに

#### <承認審査の評価>

##### 1、審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。)

- Stage III、Stage IVは予後不良であり、その延命や治療効果の増強が望まれている。ベバシズマブの使用による上乗せ効果としての位置づけ
- 卵巣がんは固形腫瘍の中でも、血管新生の影響を強く受ける癌腫であることから、血管新生阻害薬である Bev は今ある治療法に更なる有効性を出すという位置づけとして。

##### 2、その位置づけをふまえ審査医薬品を評価するために承認審査報告書に引用されている試験の種類は十分か

- 追加承認が取得できていないため、該当審査報告書はなし。
- 今回の GOG218 試験の重要性は化学療法中の同時併用だけではなく、同時併用後 Bev を単剤で継続投与した際の有効性を比較、確認した点(臨床試験の結果から、同時併用だけでは効果に有意な差がないことが示された。)

##### 3、承認審査時の、機構と申請者間の有効性・安全性評価において問題と思われる点はなかったか。

(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等)

- 今回この項目は検討できない。

#### <実臨床・自施設における治療薬の適応>

臨床試験：今回採用論文や承認審査報告書に記載されているものについて

##### 1、実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か

参考：患者背景(人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など)、治療背景(マンパワー、技術、設備)、疾患的背景など

- 臨床試験での患者背景は疾患背景を代表していると考えられる
- 臨床試験に組み入れられた患者群の組織型が漿液性が主となっているため、その他の組織型に対する適応については注意が必要となる
- Bev の調製、保管方法など複雑な点はないと思われる

##### 2、実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか(予測の可能性、対処法など)、また臨床試験では問題とされなかった副作用で注意しなければならないものはないか。

- 高血圧、イレウスに注意必要だがコントロールは可能と考えられる。
- 進行卵巣癌患者には腹膜播種の割合が多くなるため腹腔内の問題や消化管穿孔の出る可能性が高くなると考えられる。

##### 3、既存治療薬との治療費の比較(薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討)

薬価 100mg/4mL:¥45563 400mg/16mL:¥173511

薬剤費だけの計算で、仮に 2.5mg/kg/週を TC 療法の 2~6 サイクルに併用したとすると、BW55kgとして計算⇒  
 $2.5\text{mg} \times 3 \times 55\text{kg} \times 5 \times ¥455.63 \div ¥94 \text{ 万}$  その後 22 サイクルまで維持療法した場合は  $2.5\text{mg} \times 3 \times 55\text{kg} \times 16 \times ¥455.63 \div ¥300 \text{ 万}$  になり合計¥400 万

GOG0218 試験での 5mg/kg/週なら¥800 万あまりになる。

- 海外の医療経済を検討した文献(JCO 2011:29:10)で今回の試験における Bev の効果は医療経済的に否定的な結果が示唆されている。副作用の出現などに対する問題ではなく、薬剤費が高いことが問題となっている。

4. 新しい治療法を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。

<Risk>

- 投与量(5mg/kg/週か 2.5mg/kg/週か)、投与期間について一定の見解が得られていない。いずれの場合でも費用対効果面から大きな問題あり。
- Bev についてはバイオマーカーがないため、使用する前に効果を予測することで無意味な治療を避けることができるなどの策がなく、高費用をかけて結果はやってみないとわからないという可能性がある。
- 臨床試験で PFS の改善は示されたが OS、QOL の改善、はないことに対して、患者ごとの価値観に照らし合わせて検討する必要がある。
- 特徴の異なる種々の抗悪性腫瘍と併用されることが考えられるため、本医薬品だけの注意だけでなく併用医薬品全てについて熟知している必要がある。
- 消化管穿孔や血栓症という致命的な副作用の増加が示されており、OS の明らかな延長がない中での使用は注意が必要であると考えられる。

<Benefit>

- PFS の延長が患者の QOL に良い影響を与える場合は Benefit と考えられる。
- 薬剤選択の幅ができたこと。

5. 新しい治療法を自施設でと採用するか。その理由について。

PFS の延長が患者の希望にあり、患者の QOL 向上に寄与することが期待される場合→採用

費用対効果の面から→不採用

PFS の延長のみで OS に影響を与えない→不採用

副作用の大きさを上回る効果と認めて良いか不明→不採用