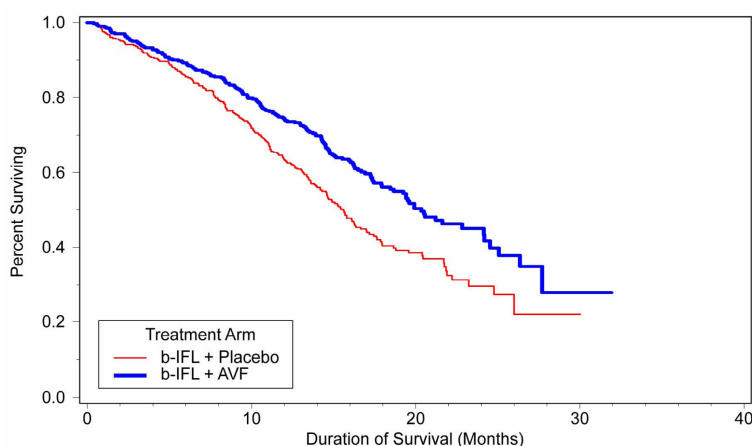


例 No. #X13、#X14)を除いた 923 例 (第一群 411 例、第二群 402 例、第三群 110 例) がランダム化され、有効性解析対象とされ、一次療法が実施されなかった 26 例 (第一群 15 例、第二群 10 例、第三群 1 例) を除外した 897 例 (第一群 396 例、第二群 392 例、第三群 109 例) が安全性解析対象とされた。主要評価項目は OS とされ、解析時点で生存していた症例の生存期間は、最後に生存が確認された日付をもって打ち切りとされた。第一群 (IFL+プラセボ) 第二群 (IFL+本薬) の追跡期間中央値は 21 カ月であった。

有効性について、データカットオフ時点 (20■■年■■月■■日) における OS の中央値は、第一群 15.6 カ月、第二群 20.3 カ月であり、第一群に対して有意な延長が認められた (層別ハザード比 0.660 [95%信頼区間:[0.54, 0.81]], $p < 0.0001$ 、log-rank 検定)。追加提出資料 (カットオフ日: 20■■年■■月■■日) においても、OS の中央値は第一群 15.80 カ月間、第二群 20.37 カ月間であり、IFL 療法と本薬を併用することにより、IFL 療法単独に対して有意な延長差が認められることが確認された (ハザード比 0.714 [95%信頼区間:[0.61, 0.84]], $p < 0.0001$ 、log-rank 検定)。



化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした AVF2107g 試験における全生存期間 (データカットオフ 20■■年■■月■■日、申請者作成、AVF: 本薬)

副次評価項目とされた PFS の中央値は、第一群 6.24 カ月、第二群 10.55 カ月であり (層別ハザード比 0.544 [95%信頼区間:[0.45, 0.66]], $p < 0.0001$ 、log-rank 検定) 奏効割合は各々 34.8% 及び 44.8% ($p = 0.0036$ 、 χ^2 検定) 奏効期間は各々 7.06 カ月及び 10.35 カ月 ($p = 0.0014$ 、log-rank 検定) であった。しかし、一次治療時において Colorectal Cancer Subscale (CCS) に従って測定した QOL が低下するまでの期間は、第一群 2.73 カ月、第二群 2.89 カ月であった (ハザード比 0.916 [95%信頼区間:[0.67, 1.25]], $p = 0.5807$ 、log-rank 検定)。

追加提出資料 (カットオフ日: 20■■年■■月■■日) では、PFS は 6.28 カ月 vs. 10.58 カ月 (ハザード比 0.577 [95%信頼区間: 0.48, 0.69], $p < 0.0001$ 、log-rank 検定) 奏効割合は 34.8% vs. 45.0% ($p = 0.0029$ 、 χ^2 検定) 奏効期間は 7.13 カ月 vs. 10.84 カ月 ($p = 0.0016$ 、log-rank 検定) であった。

安全性について、試験期間中又はフォローアップ調査期間中の死亡は、第一群 307/396 例 (77.3%) 第二群 268/392 例 (68.4%) 及び第三群 86/109 例 (78.9%) に認められた。死因は第一群では病勢進行 283 例、感染症 8 例、その他、不明 各 5 例、心疾患、肺塞栓症 3 例、第二群では病勢進行 247 例、感染症 7 例、その他 6 例、心疾患、不明 各 3 例、出血、

新薬承認情報提供時に置き換えた

肺塞栓 各 1 例、第三群では病勢進行 75 例、心疾患、その他 各 3 例、感染症、不明 各 2 例、肺塞栓症 1 例であった。最終投与後 30 日以内の死亡は、第一群 27/396 例 (6.8%)、第二群 29/392 例 (7.4%) 及び第三群 12/109 例 (11.0%) に認められ、死因は第一群では病勢進行 16 例、感染症 5 例、心疾患 3 例、肺塞栓症、その他、不明 各 1 例、第二群では病勢進行 19 例、感染症 4 例、心疾患 2 例、出血、肺塞栓、その他、不明 各 1 例、第三群では病勢進行 5 例、心疾患 3 例、その他 2 例、肺塞栓症、不明 各 1 例であった。死亡に至った重篤な有害事象は第一群では 11 例 (敗血症 3 例、腹膜炎 1 例、心筋梗塞、肺塞栓症 各 2 例、うっ血性心不全、心不全、低血圧 各 1 例、下痢 1 例、白血球減少症 1 例) 第二群では 13 例 (敗血症 3 例、真菌感染 1 例、感染 (消化管穿孔発現後に壊死性腹膜炎を発症) 1 例、心筋梗塞 2 例、肺塞栓、脳血管発作、心停止、くも膜下出血 各 1 例、下痢、腸壊死、腸管閉塞、大腸穿孔 各 1 例、血液量減少症 1 例) であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

8) 海外第 相 FOLFOX4 療法又は XELOX 療法との併用試験(試験番号 NO16966 試験、公表論文なし、実施期間：2003 年 月～実施中)

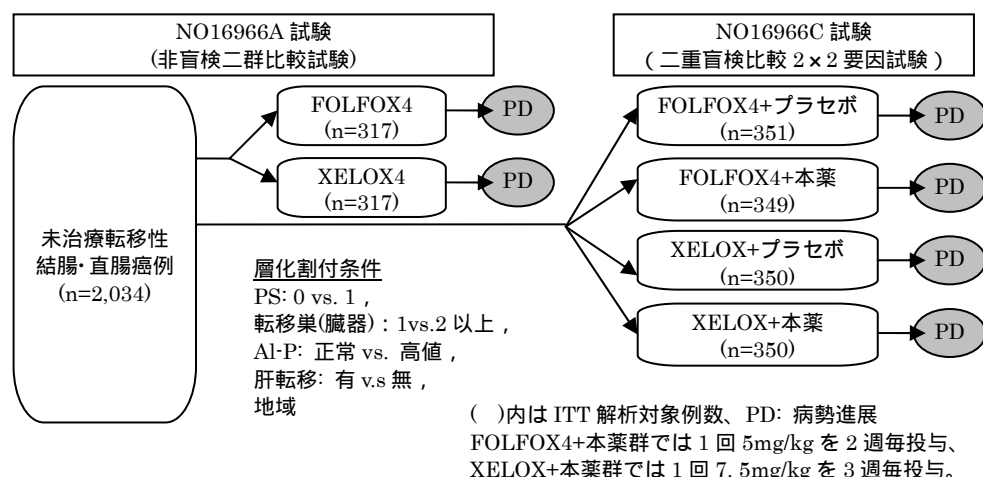
化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法 (以下、FOLFOX4 と略す。) 及び本薬と FOLFOX4 の併用療法、XELOX 療法 (以下、XELOX と略す。) 本薬及び XELOX の併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同ランダム化比較試験が、海外 218 施設で実施中である。本試験は、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 と XELOX の有効性及び安全性を検討するランダム化非盲検試験として開始されたが (NO16966A 試験) その後に試験実施計画書が改訂され、FOLFOX4 及び XELOX に本薬又はプラセボの併用投与時の有効性及び安全性を検討する 2 × 2 要因のランダム化二重盲検試験部分 (NO16966C 試験) が追加された。本試験の主目的は、PFS を指標として、XELOX を含むすべての群 (総 XELOX 療法群 < XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群 >) が FOLFOX4 を含むすべての群 (総 FOLFOX4 療法群 < FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群 >) に対して非劣性であることを検証すること、本薬を併用した投与群 (XELOX+本薬群及び FOLFOX4+本薬群) が本薬を併用しない投与群 (XELOX+プラセボ群及び FOLFOX4+プラセボ群) に対して優越であることを検証することと設定された。投与群は、計 6 群設定され、それぞれの用法・用量を以下に示す。

投与レジメン	用法・用量
XELOX (XELOX 群)	オキサリプラチンを day 1 に 130mg/m ² を点滴静注し (3 週間に 1 回) カペシタピン 1000mg/m ² を 1 日 2 回経口投与 (2 週間投与後、1 週間=休薬) する 1 サイクル 3 週間のレジメンを最大 16 サイクル (48 週間)
FOLFOX4 (FOLFOX4 群)	オキサリプラチンを day 1 に 85mg/m ² を点滴静注し (2 週間に 1 回) day 1 及び day 2 に LV 200mg/m ² を点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注し、600mg/m ² を点滴静注する 1 サイクル 2 週間のレジメンを最大 24 サイクル (48 週間)
XELOX + プラセボ (XELOX + P 群)	プラセボを点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 130mg/m ² を点滴静注し (3 週間に 1 回) カペシタピン 1000mg/m ² を 1 日 2 回経口投与 (2 週間投与後、1 週間=休薬) する 1 サイクル 3 週間のレジメンを最大 16 サイクル (48 週間)
FOLFOX4 + プラセボ (FOLFOX4 + P 群)	プラセボを点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 85mg/m ² を点滴静注し (2 週間に 1 回) day 1 及び day 2 に LV 200mg/m ² を点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注し、600mg/m ² を点滴静注する 1 サイクル 2 週間のレジメンを最大 24 サイクル (48 週間)
XELOX + 本薬 (XELOX + 本薬群)	本薬 #7.5mg/kg を点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 130mg/m ² を点滴静注し (3 週間に 1 回) カペシタピン 1000mg/m ² を 1 日 2 回経口投与 (2 週間投与後、1 週間=休薬) する 1 サイクル 3 週間のレジメンを最大 16 サイクル (48 週間)
FOLFOX4 + 本薬	本薬 #5mg/kg を点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 85mg/m ² を点滴静注し (2 週間

新薬承認情報提供時に誤記修正

(FOLFOX4+本薬群)に1回、day 1 及び day 2 に LV 200mg/m²を点滴静注後、5-FU 400mg/m²を急速静注し、600mg/m²を点滴静注する1サイクル2週間のレジメンを最大24サイクル(48週間)

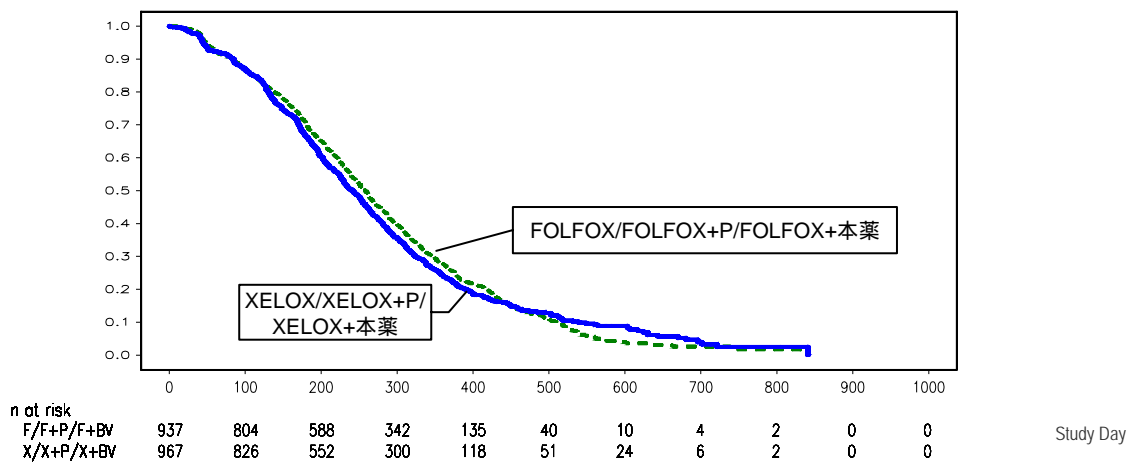
NO16966A 試験(以下、試験 A)においては、XELOX 群に 317 例、FOLFOX4 群に 317 例がランダム化され、NO16966C 試験(以下、試験 C)においては、XELOX+プラセボ(P)群 350 例、FOLFOX4+プラセボ(P)群 351 例、XELOX+本薬群 350 例及び FOLFOX4+本薬群 349 例がランダム化された(計 2,034 例)。



有効性について、総 XELOX 療法群(本薬併用を含む)及び総 FOLFOX4 療法群(本薬併用を含む)における PFS の中央値は、241 日及び 259 日で、総 FOLFOX4 療法群(本薬併用を含む)に対するハザード比は 1.05 (97.5%信頼区間: [0.94, 1.18]) であり、97.5%信頼区間の上限値が、事前に設定した非劣性マージン 1.23 を下回ったため、XELOX 療法(本薬併用を含む)の FOLFOX4 療法(本薬併用を含む)に対する非劣性が示された。なお、総 XELOX 療法群(本薬併用を含む)と総 FOLFOX4 療法群(本薬併用を含む)の PFS に関する成績及び Kaplan-Meier プロット図を下記に示す。

PFS に関する非劣性に関する成績

解析の位置付け	投与群	PFS の中央値 (イベント数)	ハザード比 [97.5%信頼区間]
主要解析	総 FOLFOX4 療法群 (本薬併用を含む) 〔FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群〕	259 日 (768)	HR=1.05 [0.94, 1.18]
	総 XELOX 療法群 (本薬併用を含む) 〔XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群〕	241 日 (779)	
副次的解析	FOLFOX4+プラセボ群 (本薬併用を含まず)	241 日 (530)	HR=1.06 [0.92, 1.22]
	XELOX 療法+プラセボ群 (本薬併用を含まず)	220 日 (529)	
探索的解析	FOLFOX4+本薬群	285 日 (238)	HR=1.04 [0.84, 1.27]
	XELOX+本薬群	281 日 (250)	

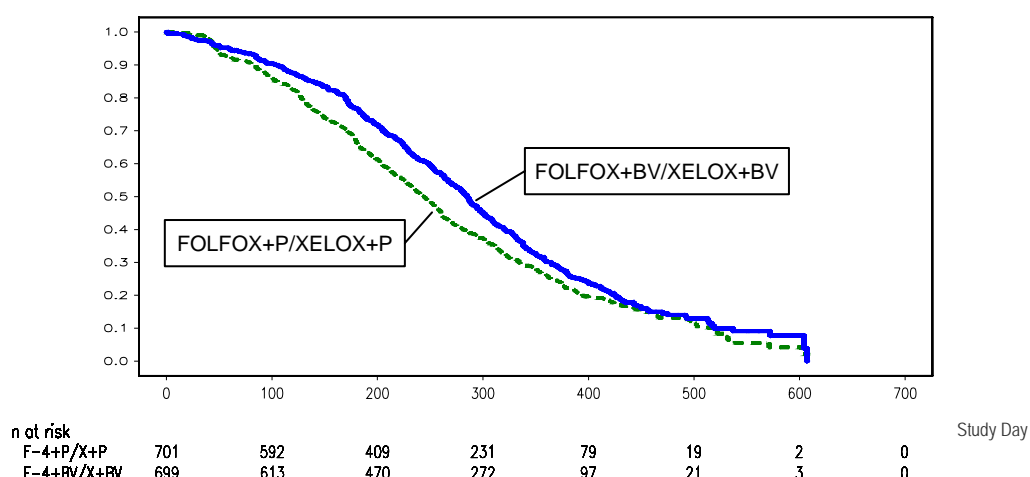


PFS (XELOX 療法群 < 本薬併用含む > 及び FOLFOX4 療法群 < 本薬併用含む >)
(申請者作成、 P : プラセボ)

また、化学療法(FOLFOX4 又は XELOX)+本薬群及び化学療法(FOLFOX4 又は XELOX)+プラセボ群における PFS の中央値は、それぞれ 285 及び 244 日で、化学療法+プラセボ群に対するハザード比は 0.83 (97.5%信頼区間 : [0.72, 0.95])、 $p=0.0023$ 、log-rank 検定) であり、化学療法+プラセボ群に対する化学療法+本薬群の優越性が示された。なお、化学療法+プラセボ群と化学療法+本薬群の PFS に関する成績及び Kaplan-Meier プロット図を下記に示す。なお、サブグループ解析ではあるが、FOLFOX4+本薬群の FOLFOX4+プラセボ群に対する優越性は認められなかった(ハザード比 0.89 (97.5%信頼区間 : [0.73, 1.08])、 $p=0.1871$ 、log-rank 検定)。

PFS に関する優越性に関する成績

解析の位置付け	処置群	PFS の中央値 (イベント数)	ハザード比 [97.5%信頼区間] p 値 (log-rank 検定)
主要解析	化学療法+プラセボ群 [FOLFOX4 + P 及び XELOX + P]	244 日 (547)	HR=0.83 [0.72, 0.95] $p=0.0023$
	化学療法 + 本薬群 [FOLFOX4 + 本薬及び XELOX+本薬]	285 日 (513)	
副次的解析	XELOX + プラセボ群	225 日 (270)	HR=0.77 [0.63, 0.94] $p=0.0026$
	XELOX + 本薬群	282 日 (258)	
副次的解析	FOLFOX4 + プラセボ群	261 日 (277)	HR=0.89 [0.73, 1.08] $p=0.1871$
	FOLFOX4 + 本薬群	286 日 (255)	



PFS (化学療法+本薬 vs. 化学療法+プラセボ群)
(申請者作成、P: プラセボ、BV: 本薬)

本試験において、最終投与から 28 日以内の治療関連死は、FOLFOX4+プラセボ群、FOLFOX4+本薬群、XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群の順に 5/336 例 (1.5%)、6/341 例 (1.8%)、5/339 例 (1.5%)、8/353 例 (2.3%) に認められた。

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+本薬群 353例 n, (%)
治療関連死	7 (2.1%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	8 (2.3%)
最終投与から 28 日以内の死亡	7 (2.1%)	14 (4.1%)	9 (2.7%)	19 (5.4%)
最終投与から 28 日以内の治療関連死	5 (1.5%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	8 (2.3%)

本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

9) 海外第 相 IFL 療法試験 (試験番号 E2200、Ann Oncol 17: 1399-403, 2006、実施期間: 2000 年 11 月 ~ 2002 年 2 月)

未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 55 例) に、本薬と IFL 療法を併用投与時の有効性と安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検臨床試験が、海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、IFL は、Saltz レジメン (塩酸イリノテカン 125mg/m² 点滴静注、5-FU 500mg/m² 及び LV 20mg/m² 急速静注を週 1 回、4 週間投与し、2 週間休薬する 1 サイクル 6 週間のレジメン) とされたが、Saltz レジメンを用いた他の臨床研究において報告された安全性の問題から、実施計画書が変更され、試験中の 20 年 月 日以後は、塩酸イリノテカン及び 5-FU の用量を減量することとされ (塩酸イリノテカン 100mg/m²、5-FU 400mg/m² 及び LV 20mg/m²)、本薬は 1 回 10mg/kg を 2 週毎に併用投与することとされた。

92 例の患者が本試験に登録され、未投与例 5 例を除いた 87 例が安全性解析対象とされ、不適格例 6 例を除いた 81 例が有効性解析対象とされた。なお、最初の 20 例には IFL 療法として Saltz レジメンが実施されたが、プロトコル変更以後に登録された 72 例は減量され

た IFL が実施された。

81 例中 53 例に再発又は病勢進行が認められ、主要評価項目の PFS の中央値は、10.0 カ月 (95%信頼区間 : [8.4, カ月, 12.2 カ月]) であった。20■年■月■日報告書作成時点で全生存期間 (中央値) は得られていない。

安全性について、治療関連死として脳血管虚血による死亡が 1 例報告され、本薬との因果関係は否定できないと判定された。また、当該症例以外に腸穿孔による死亡が 1 例報告されている。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

10) 海外第 相 FOLFOX4 療法併用試験 (試験番号 E3200、公表論文なし、実施期間 : 20■年■月~20■年■月)

既治療 (フッ化ピリミジンを中心とする治療と塩酸イリノテカンを中心とする治療 [単独又は併用]) の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 各群約 293 例、計 880 例) に、FOLFOX4、FOLFOX4 と本薬の併用療法及び本薬単独療法の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化非盲検臨床試験が海外 220 施設で The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) により実施された。

用法・用量は、FOLFOX4 (day 1 にオキサリプラチン 85mg/m²、day 1 及び 2 に LV 200 mg/m² 点滴静注及び 5-FU 400mg/m² 急速静注後 600mg/m² 点滴持続静注) を 2 週間毎に実施することとされ、本薬は 1 回 10mg/kg を 2 週毎に点滴静注することとされた。

初期の安全性評価を行うため、各群に 50 例の症例の登録後、登録を中断するとの規定に従い、初期安全性評価が行われた。ECOG データモニタリング委員会 (ECOG IDMC) による評価の結果、プロトコルについて特段の変更は求められず、症例の集積が再開された。また、第 1 回目の有効性に関する中間解析に先立ち、ECOG IDMC は、本薬単独群の OS が、他の治療群と比較して短い可能性があるとして指摘し、本薬単独群への登録が中止された。その後、327 例の死亡が認められた時点で、第 1 回目の有効性に関する中間解析が実施され、ECOG IDMC は、試験の継続を勧告した。さらに、416 例の死亡が認められた時点で、第 2 回目の中間解析が実施され、FOLFOX4+本薬群の OS は、FOLFOX4 療法群に対する有意な延長を示した (ハザード比 0.74、p=0.0024、log-rank 検定)。また、p 値は、事前に設定した基準である 0.0097 を下回っていた。

本試験では、最終的に FOLFOX4 群 292 例、FOLFOX4+本薬群 293 例、本薬単独群 244 例において有効性評価が行われた。

有効性について、主要評価項目の OS の中央値は、FOLFOX4 群及び FOLFOX4+本薬群で、それぞれ 10.8 カ月及び 13.0 カ月であり、FOLFOX4 に対する有意な延長を示した (層別ハザード比 0.751 [95%信頼区間 : 0.632, 0.893]、p=0.0012、log-rank 検定)。なお、本薬単独群の OS の中央値は 10.2 カ月であった。投与前の危険因子 (放射線療法、年齢、性別、人種、ECOG Performance Status、放射線治療、転移臓器数、ベースライン時の CEA 値、標的病変の最長径の合計) に関わらず、FOLFOX4+本薬群は FOLFOX4 群に対する OS の延長傾向が認められた。