

審査報告(2)

平成 19 年 2 月 14 日

・品目概要

[販売名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
[一般名] ベバシズマブ(遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 21 日

・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1) 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について

(1) 未治療例(一次治療例)について

機構は、一次治療例における本薬の有効性を示す重要な試験は海外 AVF2107g 試験及び NO16966 試験であると考え、これらの試験結果から、一次治療例でフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法への本薬の上乗せ効果は示されていると判断した。この機構の判断は専門委員より支持された。

また、機構は、NO16966 試験での PFS に関するサブグループ解析結果を以下のように解釈した。

本薬と併用する化学療法の内容により、本薬の上乗せ効果が異なることが示唆されている。

本薬の FOLFOX4 への上乗せ効果は、現段階においては不確定であり、XELOX への本薬の上乗せ効果よりも低い可能性がある。

専門協議において、委員より、事前に計画されたサブグループ解析の結果、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が有意でなかったということは客観的な事実として重要であるとの意見が出され、機構の判断は支持された。また、NO16966 試験の有効性に関する結果として、「化学療法への本薬の上乗せ効果が認められた」という結果に加えて、事前に計画されたサブグループ解析の結果(FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果が有意でなかったということ)を医療現場に情報提供する必要があるとした機構の判断についても支持された。

一方、委員より、サブグループ解析の結果解釈についての機構の判断は支持するものの、一次治療例を対象として FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果を検討した臨床試験は当該試験のみであり、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果と他の化学療法への上乗せ効果との相対関係については現時点では明確に結論することが不可能との意見、NO16966 試験において、PFS に関して FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性は検証されていることから、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が有意ではないという副次的なサブグループ解析結果が治療における薬剤・レジメンの選択等にあってどの程度重視される情報かは難しい判断であるとの意見が出された。

機構は、これらの委員の意見、及び XELOX に用いられるカペシタピンが国内では結腸・直腸癌に関する効能・効果が未承認である状況等を踏まえた上で、効能・効果、用法・用量、

使用上の注意等を設定することとした。

申請者が NO16966 試験について実施した追加解析結果を一つの根拠として（審査報告（1）p70～p71 参照）推奨レジメンを結論することは、了承できないとした機構の判断は、専門協議において支持された。委員より、当該追加解析は探索的な解析であったとしても、以下のように科学的に問題のある検討がなされており、この解析結果を根拠に「FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が期待できる」と申請者が認識しているのであれば、不適切な解析結果に基づいた情報提供が行われることが懸念されるとの指摘がなされた。

主な問題点

「PD が確認される日の 1 カ月前以降にも本薬を継続して投与されていた症例の割合が、NO16966 試験において少なかったことが、NO16966 試験で本薬の効果が十分発揮されなかった理由のひとつである。」は、本薬が単独投与で十分な有効性を示さない以上、無意味な推論である。

「NO16966 試験の PFS のイベントの定義（治療開始後に病勢進行が最初に確認された日又は死亡日）を、AVF2107g 試験のイベントの定義（治療中止から 28 日以内の病勢進行確認日又は死亡日）に変更するとハザード比は 0.63（ $p < 0.0001$ 、log-rank 検定）となった。」は、二つの臨床試験で本薬の最大投与期間が異なっており（AVF2107g 試験は 96 週、NO16966 試験は 48 週）、NO16966 試験で治療中止から 28 日以降の死亡を打ち切りと扱うことにした群間比較は意味がない。

「術後補助化学療法ありの患者を除いた解析結果ではハザード比は 0.72（ $p = 0.0009$ 、log-rank 検定）であり、有意な上乗せ効果が認められた。」は、予後の良い集団を除くことにより有意差がついたという主張であり、極めて不適切な解析であると考えられる。（機構注：審査報告（1）の記載では、FOLFOX4+プラセボ群（対照群）から術後補助化学療法ありの患者を除いた解析と記載したが、正しくは FOLFOX+プラセボ群及び FOLFOX+本薬群の両群から術後補助化学療法ありの患者を除いた解析である。「V. 審査報告（1）の改訂」の項参照）

機構は、申請者の行った追加解析の妥当性、及び当該解析結果に基づく推奨レジメンの結論について、再度申請者に見解を求めた。

申請者は当該追加解析については探索的解析として行ったものであるが、参考とはいえ回答に利用したことに問題があったと考えとし、NO16966 試験の結果のみで FOLFOX4 療法を本薬と併用する化学療法として推奨するレジメンとすることは難しいとの内容を回答した。

（2）本薬の有効性に影響を及ぼす因子について

専門協議において、委員より化学療法への本薬の上乗せ効果の差異については、併用する化学療法レジメンの差異だけではなく、患者背景の違いが影響した可能性についても考察する必要がある、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験における腺癌（adenocarcinoma）の分化度別のサブグループ解析結果、NO16966 試験において、前治療として結腸・直腸癌に対する手術が行われた症例の根治度別のサブグループ解析結果についてそれぞれ確認しておく必要があるとの意見が出された。

機構は、これらについて申請者に解析を実施するよう求めたが、患者背景として分化度及び手術の根治度についてのデータは調査されていなかったとの回答が提出された。

なお、申請者は手術についての背景因子による探索的な以下のサブグループ解析結果を提出した。

NO16966 試験では手術部位毎に「curative」(以下、根治的)又は「palliative」(以下、姑息的)が調査されていた。当該データを用いて、すべての部位の手術目的が根治的の場合は「根治的手術例」、一部位でも目的が姑息的であれば「姑息的手術例」と定義し、前治療として手術歴を有する患者の手術の目的が本薬の有効性(化学療法への上乗せ効果)に与える影響について PFS を指標としてサブグループ解析 (FOLFOX4+本薬/XELOX+本薬 vs. FOLFOX4+プラセボ/XELOX+プラセボ)を行った。

サブグループ	症例数	イベント数	ハザード比
前治療手術歴 なし	219	185	0.786 (97.5%信頼区間: [0.563, 1.097])
あり	1181	875	0.828 (97.5%信頼区間: [0.711, 0.964])
根治的手術例	562	400	0.943 (97.5%信頼区間: [0.752, 1.182])
姑息的手術例	619	475	0.726 (97.5%信頼区間: [0.591, 0.893])

「根治的手術例」におけるハザード比が「姑息的手術例」に比して比較的大きかったが、点推定値は 1 を下回っており、質的な交互作用は存在しないと考えられた。また、すべての部位の手術目的が姑息的の場合のみを姑息的手術例、一部位でも目的が根治的であれば根治的手術例と定義して解析を行っても、同様の結果であった。したがって、サブグループ間でハザード比の大きさに違いがみられたが、今回の定義は必ずしも手術による根治の度合いを反映しておらず、臨床的にも本薬の有効性に影響がある因子とは考えにくい。そのため、予後に影響を与える因子として割付時に調整されていた ECOG Performance Status (0 又は 1)、転移部位数 (1 又は 2 以上)、アルカリホスファターゼ (正常範囲内又は異常) 又は肝転移の有無等の因子に比べ、根治的手術と姑息的手術の違いが本薬の有効性に与える影響は小さいと考えられる。

機構は、当該試験では部位別に根治目的又は姑息目的の集計がなされており、「根治的手術例」に含まれる症例は必ずしも「根治手術後の再発例」の症例のみではなく、患者背景は不明確であること(例えば、根治的手術後に再発し、再発後に人工肛門増設(姑息的手術)を行った場合には、本来は「根治的手術例(根治的手術歴を有する症例)」であるが、上記表の解析においては「姑息的手術例」として集計されている。) 手術歴と本薬の有無についての交互作用が検討されていないこと、各サブグループのハザード比の違いは、他の患者背景因子を要因とした見かけ上の関係である可能性等について考察がなされていないことから、提出された申請者のサブグループ解析からは申請者の結論は尚早であり、結腸・直腸癌の根治手術歴を有する患者とそれ以外の患者で真にハザード比に差が認められるか否かについて判断できないと考える。また、今回の解析は探索的な解析結果であり、当該解析結果をもって未治療例における本薬の上乗せ効果に関する機構の判断に変更はないものの、本薬の有効性に関する予測因子の検討の一環として今後追加される NO16966 試験の最終データも含めて解析を行い、医療現場に適切に情報提供を行っていく必要があると考える。

(3) 既治療例について

既治療例(二次治療以降)における本薬の有効性が検討された主要な試験は E3200 試験であり、この試験において FOLFOX4 への上乗せ効果が認められた。機構は、当該試験に組み入れられた患者の詳細な前治療歴が不明であるものの、「二次治療以降の治療例

で、化学療法への本薬の上乗せ効果は示された」と判断し、この機構の判断は委員より支持された。

2) 安全性について

専門協議において、本薬の承認に関わる安全性の問題点は現時点で認められないとした機構の判断は支持された。以下に、審査報告(1)作成後の検討内容及び専門協議における議論の内容を記載する。

(1) 血栓・塞栓症及び出血について

血栓・塞栓症及び出血に関して、米国の承認時における製造販売後の検討事項として国際標準化比 (international normalization rate: INR) を指標としたモニタリングの有効性が NO16966 試験において検討されている。また、「full dose 及び low dose の抗凝固療法の臨床的転帰の特性を明らかにすること」の検討も当該臨床試験で実施されている。機構は、審査報告書(1)作成時点において、これらの詳細について照会中であったが、申請者はいずれについても現段階では解析中のためデータは得られていないと回答した。

機構は、海外で製造販売後の検討事項とされている内容については、結果が得られ次第、速やかに情報提供する必要があると考える。

次に機構は、抗凝固療法については、血栓・塞栓症の発現を抑制するが、出血のリスクを高めることから、主な臨床試験での本薬投与時の抗凝固療法の取扱いについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

提出した臨床試験においては、概ね以下のような抗凝固療法に関する規定が設けられている。

- ・既に装着している静脈カテーテルの維持以外の目的で、登録 10 日前以内に full dose の抗凝固剤の投与又は血栓溶解剤の投与を受けた患者は除外する。
- ・慢性的にアスピリンを 1 日 325mg 以上、又は非ステロイド系抗炎症剤を服用している患者は除外する。
- ・出血体質又は凝固障害を有する患者は除外する。
- ・low dose のワルファリン、ヘパリン、1 日 325mg 未満のアスピリン、及び血小板機能を抑制しないとされる非ステロイド系抗炎症剤の使用は可能とする。
- ・試験期間中に Grade 4 の症候性の血栓・塞栓症が発現した場合には本薬の投与は中止したが、Grade 3 以下又は無症候性の Grade 4 の血栓・塞栓症の場合は、新たに抗凝固療法を開始することを可能とする。
- ・新たに抗凝固療法を開始した場合、ワルファリン投与を受けている患者の場合には治験薬投与再開前に INR が目標範囲 (通常 2~3) で安定している、治験薬投与開始後に Grade 3 以上の出血を起こしていない、試験開始前の CT 画像で腫瘍の主要血管への浸潤が観察されていない、という三条件をすべて満たした場合には、抗凝固療法の施行下において本薬の投与再開を可能とした。

AVF2107g 及び AVF2192g 試験において、本薬投与群に組み入れられた患者のうち、治験薬投与前にアスピリンを使用している患者はそれぞれ 8.4%及び 23.0%、治験薬投与前にワルファリンを使用している患者はそれぞれ 10.0%及び 11.0%であり、本薬投与群及び対

照群の動脈系血栓・塞栓症の発現頻度はそれぞれ 3.6%及び 1.3%(AVF2107g 試験)、10.0%及び 4.8% (AVF2192g 試験) であった。

海外の製造販売後においては、通常、抗凝固療法の適応とされている患者については、本薬による治療期間中に抗凝固療法が継続されているが、本薬の投与患者すべてに抗凝固療法を行うことを推奨する報告等はなく、その必要はないと考える。

機構は、臨床試験において規定された抗凝固療法に関する基準については、適正使用ガイド等の資料を用いて臨床現場に情報提供する必要があると考える。

また、機構は、本薬による血栓・塞栓症や出血の発現機序は明確ではないものの、一般に、日本人と欧米人では血栓・塞栓症や出血に関する有害事象の発現頻度が異なる可能性があることとされていることから、製造販売後においてプロトンピン時間の INR や D-ダイマー等の凝固・線溶系検査を実施し、本薬の投与前や投与中の当該検査値が血栓や出血の予測因子になる可能性を国内で検討する必要があると考えた。専門協議において、この機構の判断は支持された。

機構は、血栓・塞栓や出血の予測因子について製造販売後調査において検討するよう申請者に指示し、検討予定の臨床検査項目について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

日本臨床検査医学会の「診断群別臨床検査のガイドライン 2003」(<http://www.jscp.org/booklet/guideline/>)によると、止血・血栓検査のスクリーニング項目として凝固・線溶系検査としては PT-INR、APTT、フィブリノーゲンが挙げられており、DIC が疑われる場合にはこれらに追加して FDP が挙げられている。これらの検査結果の組合せにより、一般的な出血傾向を疑う病態の原因の殆どを特定できるとされている。深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症に関しては、本邦のガイドライン (Circ J 68(Suppl.4): 1079-134, 2004) や、海外文献 (Ann Fam Med 5: 57-62, 2007) において、D-ダイマーが診断の指標として推奨されており、これが血栓の予測因子となる可能性がある。また同ガイドラインや、脳卒中に関するガイドライン (脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中ガイドライン 2004 (篠原幸人ほか編) 協和企画、2004) でも、薬物的治療及び予防のモニタリング検査として APTT (ヘパリンを使用する場合) 及び PT-INR (ワルファリンを使用する場合) が挙げられており、これらの検査項目も製造販売後調査における検討対象とすることが必要と考えられる。また、高フィブリノーゲン血症が心筋梗塞や脳卒中の危険因子であるとの報告もされている (N Engl J Med 311: 501-5, 1984)。したがって、本薬投与による血栓や出血の予測因子になる可能性を検討するために製造販売後調査で全例登録された症例については、投与前に PT-INR、APTT、フィブリノーゲン及び D-ダイマーを測定する。本薬投与中は、抗凝固療法施行中の患者は本薬投与毎 (約 2 週間毎) に、それ以外の患者では月 1 回を目安として PT-INR、APTT 及びフィブリノーゲンを測定するよう依頼する。また D-ダイマーについては、全症例で月 1 回を目安として測定するよう依頼する。

機構は、回答を了承した。

(2) 高血圧及びタンパク尿について

機構は、本薬に特徴的な有害事象のうち、日常診療で早期に対応可能である事象は高血圧及びタンパク尿であると考え。タンパク尿については、外来受診時に定期的に尿検査を実施し、評価する必要があると考える。

高血圧については、在宅中の血圧測定について専門協議で議論を行った。本薬は主に外来

治療で使用されることが想定されるため、血圧測定的重要性を患者に教育し、在宅中は可能な限り家庭用血圧測定器で検査することが必要であるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、申請者に対して患者用の教育資材で血圧測定を推奨し、どのような場合には医師に連絡する必要があるかについて記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。

(3) 本薬に特徴的な有害事象と危険因子の再考察結果（海外臨床試験）

機構は、本薬に特徴的な安全性上の問題点は、消化管穿孔、創傷治癒遅延、高血圧、タンパク尿、動脈系・静脈系血栓塞栓症、出血、心毒性（うっ血性心不全）、infusion reaction、可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: RPLS）、出血であると考え、審査報告（1）p73～p81において、各臨床試験における各事象の発現率並びに申請時点において提出された危険因子の考察結果を記載した。

しかし、申請者による危険因子の探索方法は、有害事象ごとに、探索に用いた臨床試験成績や発現率の解析方法が異なっていた。また、複数の臨床試験の本薬投与群と対照群を併合したデータを用いて、多変量ロジスティック回帰分析を実施していたことから、どのような集団で各有害事象が高発現するかを検討することが困難であった。

したがって、機構は、海外 AVF2107g 試験、AVF2192g 試験及び AVF0780g 試験の三試験の本薬投与群のみを併合し、各有害事象に対する危険因子について多変量ロジスティック回帰分析を用いて探索し、考察するように求め、申請者より以下の回答が提出された。

消化管穿孔：

消化管穿孔の発現率は 1.6%（11/690 例）と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子（性別 男性・女性、年齢 65 歳以上・65 歳未満、人種 白人・白人以外、PS 0・1 以上、消化管疾患の合併 有・無、試験前の放射線療法 有・無）で発現率に明らかな違いは認められなかったが、発現例数が少ないため、消化管穿孔の危険因子は特定できなかった。

創傷治癒遅延：

創傷治癒遅延の発現率は 3.3%（23/690 例）と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子（性別、年齢、人種、PS、糖尿病既往歴 有・無、栄養障害既往歴 有・無、投与前のワルファリン又はアスピリン使用 有・無、投与前のアルブミン値 連続量）で発現率に明らかな違いは認められず、創傷治癒遅延の危険因子は特定できなかった。しかしながら、栄養障害の既往がある集団の発現率は、他の集団に比べて高かった。

高血圧：

性別、年齢、人種、PS、BMI（25 以上・25 未満）、高血圧既往歴（有・無）、アテローム性動脈硬化症既往歴（有・無）、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併（有・無）を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、高血圧の発現と有意に関連する因子は特定されなかったが、高血圧の既往（調整オッズ比：1.34、95%信頼区間：[0.97, 1.86]）が危険因子である可能性があることが示唆された。

タンパク尿：

性別、年齢、人種、PS、高血圧既往歴、糖尿病既往歴、投与前の腎機能不全（有・無）を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、高血圧既往歴（調整オッズ比：1.64、95%信頼区間：[1.18, 2.27]）、糖尿病既往歴（調整オッズ比：2.31、95%信頼区間：[1.49, 3.59]）がタンパク尿の危険因子として特定された。また、高血圧の既往ありの症例の発現率は39.3%（126/321例）であり、既往なしの症例の発現率26.6%よりも高かった。糖尿病の既往ありの症例の発現率は51.5%（51/99例）であり、既往なしの症例の発現率29.3%よりも高かった。以上より、高血圧と糖尿病の既往が、タンパク尿の発現の重要な危険因子であると示唆された。

動脈系の血栓・塞栓症：

性別、年齢、人種、PS、BMI、高血圧既往歴、静脈血栓症既往歴（有・無）、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、高血圧既往歴（調整オッズ比：1.58、95%信頼区間：[1.01, 2.48]）、アテローム性動脈硬化症既往歴（調整オッズ比：2.33、95%信頼区間：[1.35, 3.94]）が動脈系の血栓塞栓症の危険因子として特定され、糖尿病既往歴（調整オッズ比：1.62、95%信頼区間：[0.92, 2.75]）が危険因子である可能性があることが示唆された。また、高血圧の既往ありの症例の発現率は18.4%（59/321例）であり、既往なしの症例の発現率10.8%よりも高かった。アテローム性動脈硬化症の既往ありの症例の発現率は28.0%（26/93例）であり、既往なしの症例の発現率12.2%よりも高かった。以上より、高血圧とアテローム性動脈硬化症の既往が、動脈系の血栓塞栓症の発現の重要な危険因子であると示唆された。

静脈系の血栓・塞栓症：

性別、年齢、人種、PS、BMI、高血圧既往歴、静脈血栓症既往歴、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、静脈血栓症既往歴（調整オッズ比：3.91、95%信頼区間：[1.62, 9.08]）が静脈系の血栓塞栓症の危険因子として特定され、高血圧既往歴（調整オッズ比：1.55、95%信頼区間：[0.98, 2.46]）、性別（調整オッズ比：0.71、95%信頼区間：[0.45, 1.12]）、BMI（調整オッズ比：1.55、95%信頼区間：[0.96, 2.55]）、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併（調整オッズ比：0.48、95%信頼区間：[0.21, 0.95]）が危険因子である可能性があることが示唆された。また、静脈系血栓塞栓症の既往ありの症例の静脈系血栓塞栓症の発現率は42.3%（11/26例）であり、既往なしの症例の発現率12.7%よりも高かった。以上より、静脈血栓症の既往が、静脈系の血栓塞栓症発現の重要な危険因子であると示唆された。

血栓・塞栓症の危険因子は動脈系と静脈系でそれぞれ異なるが、動脈系はアテローム性動脈硬化症、静脈系は静脈血栓症の既往が危険因子であった。また、どちらの有害事象も高血圧の既往の症例には注意が必要であり、製造販売後調査においてさらに多くのデータを集積し、解析する予定である。

心不全：

心不全の発現率は1.9%（13/690例）と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子（性別、年齢、人種、PS、BMI、

高血圧既往歴、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併)のうち、65歳以上、アテローム性動脈硬化症の既往あり及び糖尿病の既往ありの症例の発現率は高く、特に、アテローム性動脈硬化症の既往ありの症例の発現率は5.4%と高かった。心不全は発現例数が少ないため、本解析から危険因子を特定することはできないが、高齢者、アテローム性動脈硬化症、糖尿病については注意を要し、製造販売後調査で心不全の危険因子を明らかにしていく予定である。

infusion reaction

性別、年齢、人種、PS、薬剤過敏症の既往・合併(有・無)を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、infusion reaction 発現の危険因子は特定できなかったが、アレルギー疾患が危険因子である可能性があるため、製造販売後調査においてデータを集積し、解析する必要があると考える。

可逆性後白質脳症症候群：

可逆性後白質脳症症候群については、当該試験において発現の報告がないため、層別集計は実施していない。

出血：

出血については、AVF2107g 試験で、一部の期間 Grade 3 以上の有害事象のみしか調査されていなかったため、Grade 3 以上と Grade 2 以下に分けて集計、解析を行った。

Grade 3 以上の出血の発現率は4.9%(34/690例)と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子(性別、年齢、人種、PS、投与前のワルファリン又はアスピリン使用、直腸出血の既往・合併 有・無、貧血の既往・合併 有・無)のうち、65歳以上の症例の発現率は6.7%であり、65歳未満の発現率3.6%より高かったが、他の因子では大きな差は認められなかった。Grade 3 以上の出血は発現率が低いため、危険因子を明らかにすることはできないが、65歳以上の高齢者に対しては注意を要し、製造販売後調査においてデータを集積し、解析する必要があると考える。

Grade 2 以下の出血について、性別、年齢、人種、PS、投与前のワルファリン又はアスピリン使用、直腸出血の既往・合併、貧血の既往・合併を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、年齢(調整オッズ比：1.59、95%信頼区間：1.14~2.22)が危険因子として特定され、投与前のワルファリン又はアスピリン使用(調整オッズ比：0.65、95%信頼区間：[0.40, 1.01])、貧血の既往・合併(調整オッズ比：0.72、95%信頼区間：[0.47, 1.08])が危険因子である可能性があることが示唆された。また、65歳以上の症例の Grade 2 以下の出血の発現率は34.7%(103/297例)であり、65歳未満の発現率26.2%よりも高かった。以上より、65歳以上であることが、Grade 2 以下の出血の重要な危険因子であると示唆された。

Grade 3 以上の出血については、Grade 3 以上の発現率が低かったため危険因子の特定は困難であったが、65歳以上の発現率が高かった。また、Grade 2 以下の出血についても65歳以上が危険因子として示唆された。したがって、65歳以上の高齢者には注意を要する。ただし、Grade 3 以上の出血については、他の因子も関連がある可能性があるため、製造販売後調査でデータを集積、解析する予定である。

機構は、探索的な解析結果に基づいて、各有害事象の危険因子を同定することは困難であるものの、これらの解析結果は、製造販売後の全例調査において収集すべき調査項目を選択する上で重要な情報であると考えられる。申請者による危険因子の探索の結果からは、高血圧については高血圧既往歴、タンパク尿については高血圧既往歴と糖尿病既往歴、動脈血栓・塞栓症については高血圧既往歴、アテローム性動脈硬化既往歴及び糖尿病既往歴、糖尿病、静脈血栓・塞栓症については高血圧既往歴、静脈血栓症既往歴、性別、BMI、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併、動脈+静脈血栓・塞栓症については高血圧既往歴、静脈血栓塞栓症既往歴、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、出血については年齢、ベースライン時のワルファリン又はアスピリンの使用及び貧血の既往・合併が、各有害事象の危険因子である可能性があると考えられる。

機構は、これらの因子については、製造販売後調査において収集可能な情報であり、CRFを作成する際に有益な情報と考える。ただし、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併があると静脈血栓症の発現率が低いこと、投与前にワルファリン又はアスピリンの使用があると出血の発現率が低いことは、臨床的には解釈困難な結果であり、製造販売後に得られる国内情報や、海外NO16966試験の安全性情報を用いて、その原因を明らかにしていく必要があると考える。

(4) 本薬に特徴的な有害事象の発現時期について

機構は、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験 (AVF2107g・AVF2192g・AVF0780g 併合データ)、E3200 試験、JO18157 試験、PSUR (結腸・直腸癌患者のみ) を用い、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血、血栓・塞栓症、高血圧、タンパク尿、心毒性(うっ血性心不全)の各事象と本薬の投与期間、投与回数、累積投与量の関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の PSUR については解析するための詳細なデータを有しておらず、臨床試験成績より以下の内容を回答した。

消化管穿孔、創傷治癒遅延及び心不全：

各事象の発現例数が少なく、発現時期の特徴は明らかではなかった。

出血：

いずれの試験の集計結果においても、投与開始後早期の発現割合が比較的高く、特に投与開始後の1カ月間における発現割合は ECOG が実施した E3200 試験を除いて 11～46% と非常に高かった。この発現リスクが高い期間は、E3200 試験を除く海外臨床試験併合データ及び国内 JO18157 試験の結果より、少なくとも投与開始後5カ月程度まで、又は投与10回程度まで持続すると考えられた。特に JO18157 試験では、開始2カ月未満までの発現割合が約30%と高率傾向を示し、注意が必要と考えた。発現割合が最も低い E3200 試験においても出血が認められた32例中24例が投与開始後5カ月までに、25例が投与10回までに発現しており、同様の傾向が認められた。累積投与量との関連については、累積投与量が5,000mg程度まではいずれの試験でも比較的発現のリスクが高かった。なお、JO18157 試験及び E3200 試験においては5カ月以降又は累積5,000mg以上は検討例数が少なく信頼性に乏しいと判断した。E3200 試験を除く海外臨床試験併合データにおける累積投与量の分布の上側60%点は5,060mgであり、本薬が投与される集団における60%程度

は累積 5,000mg 以上が投与される可能性が高いため、出血については多くの患者がその発現リスクに曝される可能性があり、特に投与開始後早期（投与開始後 5 カ月程度、投与 10 回程度、又は累積投与量 5,000mg 程度）において、出血のリスク管理を厳重に行う必要があると考えた。

動脈血栓・塞栓症：

JO18157 試験における発現例は 1 例のみであり、国内データの検討は不可能であった。E3200 試験を除く海外臨床試験併合データより、投与開始後から 1 カ月までの発現割合が高く、その後の発現リスクはほぼ一様な分布であった。E3200 試験において 17～18 カ月に 1 例の発現がみられたことを除き、投与期間中の発現割合は一様な分布になることが確認された。投与回数及び累積投与量に関する検討においても同様に投与開始直後の発現割合が高く、その後の発現割合はほぼ一様な分布になった。以上より、動脈血栓塞栓症については、投与開始直後の発現リスクが比較的高く、その後は投与開始からの時期、投与量によらず発現するリスクがあると判断した。そのため、投与中は継続的に注意を払う必要があり、特に投与開始後早期には一層の注意を払う必要があると考えた。

静脈血栓・塞栓症：

JO18157 試験及び E3200 試験における発現例はなかった。E3200 試験を除く海外臨床試験併合データより、投与開始後 6 カ月前後、投与 10～15 回程度又は累積投与量 5,000mg 前後で発現リスクが高くなることが示唆された。これについての臨床的な考察は十分になされておらず、継続した検討が必要であるが、投与開始後 6 カ月後まではリスクが高い可能性は否定できない。そのため、静脈系血栓塞栓症については少なくとも投与開始後 6 カ月程度、投与 10～15 回程度又は累積投与量 5,000mg 程度まで継続して厳重に注意を払う必要があると考えた。

高血圧：

E3200 試験を除く海外臨床試験併合データにおける投与期間及び投与回数の集計結果より、投与期間、投与回数又は累積投与量によらず、投与開始後から長期間に渡って発現がみられたことから、投与期間等との関連については明確な傾向が得られないと判断した。なお、累積投与量が多くなるに従い発現割合が高くなる傾向があるが、検討例数も少ないことから、累積投与量が増えると発現リスクが高くなると結論付けることはできなかった。以上より、高血圧については長期間に渡るリスク管理の必要性があると考えられた。

タンパク尿：

E3200 試験及び E3200 試験を除く海外臨床試験併合データの投与期間及び投与回数に関する検討では、投与期間が長い又は投与回数が多いと発現割合が高くなる傾向がみられたが、検討例数が少ないため信頼性は低い。また、累積投与量が多くなるに従い発現割合が高くなる傾向がみられたが、検討例数も少なく、累積投与量が増えると発現リスクが高くなると結論付けることはできなかった。JO18157 試験においては、投与開始早期に発現割合が高くなる傾向を示したが、海外臨床試験に比べて対象例数は少なく、かつ観察期間も短いことから、明確な結論は得られなかった。以上より、タンパク尿の発現リスクについては投与期間等との関連は薄いと判断し、投与中は継続的に注意を払う必要があると判断した。

機構は、本薬に特徴的な有害事象の発現時期に関する上記の申請者による解析は探索的ではあるものの、製造販売後の検討項目や、医療現場での観察期間についての目安となる可能性はあると考える。製造販売後に、日本人での本薬に特徴的な有害事象の発現する時期（又は累積投与量）について情報収集し、得られた結果について解析・考察した内容を、公開していく必要があると考える。

（5）脳転移を有する患者への投与について

海外第 相試験（AVF0737g試験）において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めたため、以降に実施された試験では脳転移を有する患者は除外されており、脳転移を有する患者での安全性の情報は極めて不足している。欧州添付文書では、禁忌の項に「untreated CNS metastases」と記載されており、当該事項の具体的な意味について申請者は「放射線治療等の、脳転移に対する治療が行われていない」の意であると説明している。一方、米国添付文書においては、警告にて脳転移を有する患者について注意喚起されているが、禁忌とされていない。

通常、抗悪性腫瘍薬の臨床試験では、脳転移症例は予後不良であり有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすため、除外されることが多く、本薬と同様に脳転移を有する患者での安全性の情報は承認申請時には不足している。しかしながら、本薬については、臨床試験において脳出血が認められたために以降の試験からは脳転移を有する患者が除外されたという経緯があることから、機構は、脳転移例での本薬の使用については安全性の観点から極めて慎重な対応が必要であると判断した。ただし、疾患の重篤性を考慮した場合、脳転移例を禁忌とすることにより必要な治療を妨げる可能性があるため、「原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）」として、すべての脳転移例に対して本薬の使用を制限すべきでないと判断した。

専門協議において、委員より、脳転移例を禁忌とするべきとの意見、結腸・直腸癌の診療においては、脳転移の頻度は低いため（機構注：Cancer 94: 2698-705, 2002 では5年累積発症率は1.2%と報告されている）、脳転移を疑う症状を認めた時点で初めて脳転移の有無について評価が行われていること、また脳転移が診断された場合には放射線照射等の脳転移部位への治療が優先されることから、脳転移部位への治療が終了した患者においても、本薬を含む化学療法の治療機会を「禁忌」として制限することは望ましくなく、「原則禁忌」とするべきであるとの意見も出された。また、委員より、日常診療においては、治療開始時にすべての患者で脳転移の有無を画像検査で評価することはないため、治療開始時に無症候性の脳転移を有する患者に対して本薬を含む化学療法が開始される可能性が考えられるものの、このような症例に対する安全対策としては、治療開始後も脳転移を疑う症状の有無について慎重に観察することが現実的な対応であるとの意見が出された。

以上を踏まえて、機構は「脳転移を有する患者」を「原則禁忌」とし、重要な基本的注意の項において、「臨床試験において、脳転移を有する患者で重篤な脳出血を認めた例が報告されているため、未治療の脳転移を有する患者には本薬を投与しないこと。」及び「脳転移を疑う症状がなく、本薬を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本薬の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。」の旨を記載するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

なお、結腸・直腸癌患者での脳転移と脳出血の関係に関して、海外の市販後情報より説明するよう求めたところ、申請者は欧州において実施中の観察研究では、20■年■月■日時

点で、本薬が使用された 1,914 例の結腸・直腸癌患者において、本薬の治療開始時又は治療開始後に有症状の脳転移が認められた症例は 0 例、本薬の治療開始時又は治療開始後に（偶発的に発見された）無症状の脳転移が認められた症例は 16 例で、当該 16 例のうち脳出血を起こした症例はないとの情報を得ていると説明した。

（6）本薬投与後の病的骨折について

専門協議において、委員より、本薬は血管新生阻害作用を有しているため、腫瘍の骨転移部位において病的骨折のリスクが増大する可能性について検討する必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬投与による病的骨折のリスクについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験の登録例で本薬投与前に骨転移を有する症例は、JO18158試験2例（5mg群、10mg群 各1例）のみであり、いずれも病的骨折は認められていない。海外臨床試験では、本薬投与前に骨転移を有する例（本薬投与群）は、AVF2107g試験1例、NO16966試験2例のみであったが、いずれの症例も治療開始後に骨折が認められた。これらの症例では、投与前の骨転移部位が不明であるため、骨折部位が骨転移部位か否かは不明である。しかし、海外臨床試験において、投与前に骨転移を有する3例全例で骨折が報告されていることは、注目すべきであり、国内の製造販売後の全例調査において、骨転移例における病的骨折の有害事象発現の有無についてデータを収集し、検討する。

機構は、回答を了承した。

（7）入院加療について

機構は、専門協議において、本薬の使用が入院又は外来診療のいずれで行われることが予想されるのか議論を行った。

委員より、FOLFOXについては外来治療として行われるのが現状であり、本薬を使用することによって入院で管理することは好ましくないとの意見、本薬は特徴的な有害事象を有しているが、外来診療で慎重な観察を行うことにより対応可能と考えられるとの意見が出され、機構は本薬の使用において入院加療を必須とする必要はないと判断した。

（8）国内臨床試験から得られた安全性情報について

審査報告（1）作成以降、国内で実施中の安全性確認試験（JO18158試験）での二次治療以降例を対象としたFOLFOX4+本薬10mg/kgの初期安全性評価結果として、申請者から以下の報告がなされた。

安全性確認試験は、5mg/kg群、10mg/kg群の各群において、最初の12例（step 1）が登録された時点で一次登録を中断し、12例の第二サイクルまでの初期安全性を確認後に投与量制限毒性に関する評価を行い、step移行基準を満たした場合は残りの38例の登録を開始する二段階デザインで実施された。

20■年■月■日に5mg/kg群のstep 1の最終症例が登録され、20■年■月■日～■月■日の間に効果・安全性評価委員によって12例の初期安全性が評価され、step移行の可否について検討された。全12例が初期安全性評価可能例とされ、投与量制限毒性発現例はなく、step移行は可能と判定された。

20■年■月■日に10mg/kg群のstep 1の最終症例が登録され、20■年■月■日～■日の間に効果・安全性評価委員によって、12例の初期安全性が評価され、step移行の可否につい

て検討された。

同意撤回によって治験中止となった1例（症例No. #X28）を除く初期安全性評価対象11例のうち2例（症例No.#X29 及び #X30）に投与量制限毒性と規定したGrade 4の好中球数減少が発現した。なお、症例No.#X29 はGrade 3の高血圧を認めたが、降圧薬によりコントロール可能であったため、臨床上問題とならない事象と判定された。次サイクル開始延期例が多く認められたが（第二及び第三サイクルの開始延期例がそれぞれ5例及び6例）、step移行は可能と判定された。

20■年■月■日時点では、step 1及びstep 2で、初回治療例を対象としたFOLFOX4+本薬5mg/kgは計36例、二次治療以降例を対象としたFOLFOX4+本薬10mg/kgは計20例登録されている。

機構は、国内臨床試験において、本薬に特徴的な有害事象である創傷治癒遅延、出血、血栓・塞栓症、高血圧、尿タンパク、心毒性（うっ血性心不全）の発現例数を提示するよう求めた。

申請者は、20■年■月■日時点でデータの回収、入力が行われた症例（FOLFOX4+本薬5mg/kg群33例、FOLFOX4+本薬10mg/kg群13例）計46例について、以下のデータを提示した。

国内臨床試験で認められた本薬に特徴的な有害事象

	FOLFOX4+本薬5mg/kg 33例 n, (%)	FOLFOX4+本薬10mg/kg 13例 n, (%)	計 46例 n, (%)
創傷治癒遅延 Grade 1	1 (3.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)
出血 Grade 1	16 (48.5%)	6 (46.2%)	22 (47.8%)
血栓・塞栓	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧 Grade 1	15 (45.5%)	2 (15.4%)	17 (37.0%)
Grade 2	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (4.3%)
Grade 3	0 (0%)	2 (15.4%)	2 (4.3%)
小計	17 (51.5%)	4 (30.8%)	21 (45.7%)
尿タンパク Grade 1	4 (12.1%)	4 (30.8%)	8 (17.4%)
Grade 2	4 (12.1%)	0 (0%)	4 (8.7%)
小計	8 (24.2%)	4 (30.8%)	12 (26.1%)
心毒性（うっ血性心不全）	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

国内臨床試験で認められた出血の内訳

	FOLFOX4+本薬5mg/kg 16例 n, (%)	FOLFOX4+本薬10mg/kg 6例 n, (%)	計 22例 n, (%)
鼻出血	13 (81.3%)	4 (66.7%)	17 (77.3%)
肛門出血	2 (12.5%)	0 (0%)	2 (9.1%)
尿潜血陽性	1 (6.3%)	1 (16.7%)	2 (9.1%)
歯肉出血	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (4.5%)
結膜出血	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (4.5%)
ドレイン管挿入部出血	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (4.5%)
埋め込み部位出血	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (4.5%)

新薬承認情報提供時に置き換えた

国内臨床試験で認められたGrade 3以上の骨髄抑制

	FOLFOX4+本薬5mg/kg 33例 n, (%)	FOLFOX4+本薬10mg/kg 13例 n, (%)	計 46例 n, (%)
白血球数減少 Grade 3	7 (21.2%)	5 (38.5%)	12(26.1%)
好中球数減少 Grade 3	13 (39.4%)	7 (53.8%)	20(43.5%)
Grade 4	10 (30.3%)	4 (30.8%)	14(30.4%)
小計	23 (69.7%)	11 (84.6%)	34(73.9%)
リンパ球数減少 Grade 3	4 (12.1%)	1 (7.7%)	5(10.9%)
Grade 4	1 (3.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)
小計	5 (15.2%)	1 (7.7%)	6(13.0%)
赤血球数減少	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ヘモグロビン減少 Grade 3	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (4.3%)
ヘマトクリット減少	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
血小板数減少 Grade 3	1 (3.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)

また、機構は、20■年■月■日時点で可逆性後白質脳症症候群は認められておらず、消化管穿孔の発現例数は1例（症例No.#X20）であること、審査報告（1）作成時点では国内臨床試験での静脈血栓症の発現例はなかったが、JO18158試験のFOLFOX4+本薬5mg/kg群の1例が治験終了後に静脈血栓症が発現したことを確認した。なお、当該静脈血栓症は、後治療開始後に実施したCTにて認められたものであったが、因果関係は否定できないとされている。

機構は、上記の有害事象を含め、20■年■月■日時点で得られていた全有害事象を確認した結果、海外臨床試験成績と比較して明らかに異なる安全性上の問題点は認められないと判断した。しかし、国内での検討症例数は少なく、外国人よりも日本人で発現頻度の高い有害事象の有無については現時点で判断することは困難である。機構は、承認申請時における日本人患者における本薬の安全性データは極めて限られている状況を踏まえると、国内で実施中の安全性確認試験で得られる情報は重要であり、当該試験の最終結果が得られ次第、迅速かつ適切に結果を公表する必要があると考える。したがって、指示事項として「安全性確認試験の最終結果が得られ次第、迅速に試験成績をとりまとめ、結果を公表すること。」を申請者に指示した。

（9）安全性に関わるその他の事項について

非小細胞肺癌を対象とした海外臨床試験において、咯血により死亡に至った例が報告されていること、卵巣癌又は原発性腹膜癌を対象とした海外臨床試験において44例中5例に消化管穿孔が認められ試験が中止されたことについては、今回の申請効能・効果以外の癌腫での成績であるものの、本薬の安全性における重要な情報と考えることから、機構は添付文書で注意喚起を行うよう、申請者に指示した。

また、専門協議において、非小細胞肺癌患者を対象とした海外 AVF0757g 試験において、うつ病の有害事象の発現割合はプラセボ群より高く、用量依存性も認められており、結腸・直腸癌患者においても詳細を確認する必要があるとの意見が出され（CBDCA/PTX+プラセボ群 6.3%、CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 15.6%、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 23.5%）、機

新薬承認情報提供時に置き換えた

構は、結腸・直腸癌患者での本薬投与による神経症状の発現状況を詳細に確認したところ、申請者より結腸・直腸癌患者における検討を行い、以下の旨の回答が提出された。

海外臨床試験では本薬投与により神経障害に関連する有害事象について、事象毎に発現状況を確認したが、発現状況に本薬投与の影響を示唆するものはなく、本薬と神経症状の関連は示唆されていないと考える。

海外臨床試験における神経症状の発現状況

	AVF2107/2192/0780 併合		NO16966		E3200	
化学療法			FOLFOX4 又は XELOX		FOLFOX4	
試験薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬
症例数	536	668	675	694	285	287
器官別大分類 神経障害	111 (20.7%)	151 (22.6%)	142 (21.0%)	125 (18.0%)	未集計	未集計
うつ病	35 (6.5%)	52 (7.8%)	36 (5.3%)	24 (3.5%)	1 (0.4%)	0 (0%)

機構は、結腸・直腸癌患者では、現時点では本薬投与によりうつ病の増加は認められていないとの回答は了承するものの、海外 AVF0757g 試験において本薬の投与量に依存してうつ病の発現割合が増加していることについては、結腸・直腸癌患者との背景の違いもあり、今後検討すべき内容と考える。

3) 効能・効果について

機構は、審査報告(2)「1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について」の項で記載したとおり、本薬の有効性(フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法への上乗せ効果)は未治療例、既治療例のいずれにおいても認められると判断し、また現時点では術後補助化学療法としての本薬の使用は検討がなされていないことから、効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性は不明である旨を注意喚起することが妥当であると判断した。専門協議において、上記の機構の判断は委員より支持された。

また、専門協議において、機構は海外 NO16966 試験のサブグループ解析の結果を踏まえて国内での本薬の臨床的位置付けについて以下のような議論を行った。

機構は、未治療例での本薬の有効性は AVF2107g 試験及び NO16966 試験の結果から示されたと判断している。しかし、国内の医療環境として、NO16966 試験で検討された XELOX でのカペシタピン及びオキサリプラチンは国内での承認内容と異なっていること、AVF2107g 試験で IFL への本薬の上乗せ効果が検証されたが、IFL は国内外ともに一次治療に使用される機会は少なくなる傾向にあり、特に国内では安全性の問題から頻用されていないという状況であること、国内では一次療法で FOLFOX が主流となっていることから、NO16966 試験の FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果に関するサブグループ解析の結果は、国内の医療現場においては極めて重要な情報であると機構は判断した。この機構の判断は専門委員より支持された。

PFS を主要評価項目とする NO16966 試験は、FOLFOX4+プラセボ群と FOLFOX+本薬群の PFS の差を検出することを主目的とした試験ではないが、サブグループ解析では群間の差は認められていない(ハザード比 0.89 (97.5%信頼区間: [0.73, 1.08]), log-rank 検定 $p=0.1871$)。機構は、本薬の化学療法に対する上乗せ効果自体は XELOX よりも FOLFOX4

が小さい可能性も示唆されており、FOLFOX4 への本薬の使用にあたっては当該情報を熟知した医師が、得られている臨床試験成績を患者に十分に説明し、個々の患者に応じた治療を選択する必要があると考えた。したがって、機構は、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が明確に示されたとは言えない状況等を含めて臨床試験の内容を添付文書上で情報提供していく必要が高いと判断した。この機構の判断は専門協議において委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の臨床成績の項で、NO16966 試験結果として、優越性に関する主解析結果（化学療法+プラセボ vs. 化学療法+本薬）だけでなく、優越性に関するサブグループ解析の結果も明記し、「FOLFOX4 と本薬の併用療法と、FOLFOX4 療法(とプラセボ)を比較した場合に PFS は有意でなかった」旨を記載し、医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

4) 用法・用量について

(1) 用法・用量の設定及び使用上の注意について

機構は、審査報告(1) p86～p89に記載した理由より、本薬の1回投与量は一次治療例では5mg/kg、二次治療以降では10mg/kgと設定することが適切であると判断した。また、本薬の単独投与は推奨できないこと、及び臨床試験で現在得られているエビデンスの内容・範囲について情報提供する必要があると判断した。専門協議において、これらの機構の判断は委員より支持された。なお、NO16966試験ではXELOX+本薬群では本薬は1回7.5mg/kg、3週間隔投与の用法・用量が設定されていたが、国内ではXELOXに用いられるカペシタビン及びオキサリプラチンは承認内容が異なること、また当該用法・用量の承認申請は現時点でなされていないことから、XELOXと併用する本薬の用法・用量は設定する必要はないと機構は判断した。

また、委員より、現在までに得られているデータからは、本薬と併用すべき化学療法レジメンの優先順序については結論が得られていないため、個々の臨床試験に組み入れられた対象患者、本薬及び併用された化学療法レジメンの用法・用量についても、詳細に情報提供する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえて、機構は、本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブとして1回5mg/kg(体重)又は10mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。」と設定するよう申請者に指示し、また、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、「フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍薬と併用で投与する」、「本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない」及び「本薬の用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること」の旨を記載するよう指示した。また、臨床成績の項には、主要な海外試験四試験(NO16966試験、E3200試験、AVF2107g試験、AVF2192g試験)、国内試験二試験(JO18157試験、JO18158試験)について、対象患者、検討された化学療法レジメンの用法・用量及び有効性の検討結果を明確に記載するよう申請者に指示した。

また、機構は、主な臨床試験で実施されていた本薬の投与開始延期や中止の基準についても、添付文書や適正使用ガイド等を用いて詳細に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

試験	JO18157	JO18158
本薬投与量	3、5、10mg/kg	5、10mg/kg
併用化学療法	5-FU/LV	FOLFOX

減量基準	規定なし	5mg/kg群 規定なし 10mg/kg ・ 出血：Grade 2 ・ タンパク尿：Grade 2、3 ・ 高血圧：Grade 1、2 ・ 本薬に起因するGrade 3以上の肝機能障害 上記事象が認められた場合5 mg/kgに減量	
投与延期基準	・ 本薬に起因するGrade 3以上の血液毒性又はGrade 2以上の非血液毒性 ・ タンパク尿：Grade 2	・ 出血：Grade 2 ・ タンパク尿：Grade 2、3が発現した場合、2g/日以下になるまで投与延期 ・ 本薬に起因するGrade 3以上の肝機能障害	
投与中止基準	・ 血栓/塞栓症（静脈系）：Grade 3以上 ・ 血栓/塞栓症（動脈系）：Grade 1以上 ・ 出血：Grade 3以上 ・ 喀血：Grade 1以上 ・ 高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上 ・ 中枢神経障害の症状又は画像所見が認められた場合 ・ 消化管穿孔、裂開、可逆性後白質脳症症候群が発現した場合 ・ Grade 4の過敏症が認められた場合	・ 血栓/塞栓症（静脈系）：Grade 3以上 ・ 血栓/塞栓症（動脈系）：Grade 1以上 ・ 出血：Grade 3以上 ・ 可逆性後白質脳症症候群が発現した場合 ・ 喀血：Grade 1以上 ・ タンパク尿：Grade 4 ・ 高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上 ・ 消化管穿孔又は裂開が発現した場合 ・ 本薬に起因するGrade 3以上の過敏症 ・ 中枢神経障害の症状あるいは画像所見が認められた場合	
試験	E3200	AVF2107g	NO16966
本薬投与量	10mg/kg	5mg/kg	5mg/kg
併用化学療法	FOLFOX4	IFL	FOLFOX4
減量基準	・ 出血：Grade 2 ・ タンパク尿：投与前よりGrade 1以上の悪化かつ500mg/日以上 ・ 高血圧：Grade 1、2 ・ 肝機能障害：Grade 3以上 ・ 凝固障害：Grade 2 上記事象が認められた場合5mg/kgに減量	規定なし	規定なし
投与延期基準	・ 出血：Grade 2 ・ タンパク尿：投与前よりGrade 1以上悪化した場合、2 g/日以下になるまで投与延期 ・ 肝機能障害：Grade 3以上	・ 血栓/塞栓症：Grade 3 ・ タンパク尿：2g超/日 ・ 出血：Grade 3	・ 血栓症/塞栓症：Grade 3 ・ タンパク尿：2g超/日 ・ 本薬に起因するGrade 3以上の肝機能障害
投与中止基準	・ 血栓/塞栓症(動脈系)：Grade 3以上 ・ 出血：Grade 3以上 ・ 高血圧：Grade 3以上 ・ 凝固障害：Grade 3以上	・ 血栓/塞栓症：Grade 4 ・ 出血：Grade 4 ・ 高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上	・ 血栓/塞栓症：Grade 4 ・ 出血：Grade 3以上 ・ タンパク尿：Grade 4 ・ 本薬に起因するGrade 3以上の過敏症 ・ 消化管穿孔又は裂開が発現した場合 ・ 高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上

(2) 用法・用量に関する検討内容について

専門協議において、現在得られた結果からは、本薬の治療歴を有する患者に対して二次治療以降の治療において本薬を再度使用することが推奨されるのか否かが不明であるとの意

見が出された。

機構は、本薬の治療歴を有する患者の二次治療以降の治療で本薬を再度使用することが推奨されるか申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

一次治療で本薬を含む化学療法を施行した症例を対象として、二次治療以降の化学療法で本薬を併用することの有効性及び安全性に関する検証的臨床試験成績は得られていないことから、現時点においては、本薬の治療歴を有する患者の二次治療以降の治療に本薬を再投与する使用法は推奨できないと考える。米国Genentech社は結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした市販後の大規模観察研究（BRiTE試験）の中間成績を基に、本薬併用一次化学療法に対してPDとなった症例において、二次治療以降に本薬を併用した場合の有効性について解析を検討しており、また臨床研究グループによって当該条件における本薬の有効性、安全性及び用法・用量に関する試験（AIO KRK 0504試験等）が実施中であることから、これらの検討結果を踏まえて、二次治療以降に本薬を再度併用した場合の有効性及び安全性の検討の必要性について検討する予定である。

機構は、二次治療以降に本薬を再度併用した場合の有効性及び安全性についてのエビデンスが得られるまでは再投与は推奨されるものではないとする#申請者の回答を概ね了承した。機構は、製造販売後において適正使用ガイド等を用いて、二次治療以降に本薬を再度併用した場合の有効性及び安全性は確立していないことを情報提供する必要があると考える。また、現在解析中の米国市販後の大規模観察研究（BRiTE試験）での解析結果が得られた場合には情報提供を行い、速やかに今後の検討の必要性を申請者は判断する必要があると考える。

また、委員より、申請者は二次治療での本薬の最適な用法・用量を検討する計画はないと説明しているが（審査報告（1）p89参照）結腸・直腸癌患者における本薬の用量反応が検討された海外AVF0780g試験では5mg/kgと10mg/kgの間で用量反応は認められておらず、5mg/kgから10mg/kgへ増量することのメリットは不明であること、二次治療例を対象とした第Ⅲ相試験のE3200試験で本薬の用量として10mg/kgが設定された根拠は不明であることから、二次治療で10mg/kgの用量が最適であるかは疑問であるとの意見が出された。

機構は、製造販売後に二次治療での本薬の用法・用量についての検討を行う必要性について、再度申請者に見解を求めた。

申請者は、二次治療例においては、本薬5mg/kgの有効性を示唆する報告はなく、5mg/kgと10mg/kgの比較試験への患者の組み入れは困難になると予測され、試験の実施は困難であると回答した。

機構は、E3200試験の結果から本薬の二次治療での用量を設定可能とした判断に変更はないものの、専門協議でも指摘されたとおりE3200試験での用量設定根拠は不明確であると考えている。機構は、二次治療での本薬の最適な用量については、今後の検討課題であると考えている。

5) 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点までに国内で得られている安全性データは極めて限られており、製造販売後に全例調査を実施して、本薬及び併用する化学療法（レジメン）の内容を把握し、日本人での安全性データの収集を行うことが必要であると判断した。

専門協議において、この機構の判断は委員より支持された。

また委員より、全例調査は、漠然とした調査ではなく、重篤な有害事象の危険因子（予測因子）の明確化等を目的とした前向き調査計画とする必要があるとの意見、既治療例に関する検証的な試験はE3200試験のみであり、製造販売後には既治療例に関する検討と

新薬承認情報提供時に誤記修正

して前治療歴を詳細に情報収集し、安全性との関係を考察する必要があるとの意見、現時点までの国内での使用症例数は限られており、全例調査の安全性情報は医療現場に対して、ホームページ等を用いて迅速にフィードバック(情報提供)される必要があるとの意見が出された。

機構はこれらの専門委員の意見及び、審査報告(2)「2)安全性について」の項に記載した検討内容を踏まえて以下の議論を行った。

(1) 製造販売後に推定される対象患者数及び製造販売後の全例調査の目標症例数について

機構は、製造販売後に、申請者が推定している本薬の投与対象症例数、本薬が使用される施設数及び製造販売開始後1年間で収集可能な患者数について、具体的にデータを提示して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

結腸・直腸癌年間罹患数は123,040人であり(「日本のがん罹患の将来推計」(がん・統計白書-罹患/死亡/予後-2004、篠原出版) 進行結腸直腸癌(病期)の症例が16.5%を占め(大腸癌研究会・大腸癌全国登録1995~1998年度症例、大腸癌治療ガイドライン-医師用2005年度版、金原出版)このうち治癒切除不能例が80%を占めると推定すると16,241人となる。再発患者数は18,792人であり(大腸癌研究会・プロジェクト研究1991~1996年度症例、大腸癌治療ガイドライン-医師用2005年度版、金原出版)このうち治癒切除不能症例が80.0%と推定すると15,033人となる。治癒切除不能例の計31,275人のうち一次療法対象患者が8割で、このうち本薬が処方される割合が■と見込んだ場合には、一次療法での本薬の処方患者数は■人となる。また、二次化学療法への移行率を、一次療法対象患者の■%と推定し、このうち本薬が処方される割合が■と見込んだ場合、二次治療での本薬の処方患者数は■人となる。以上より、本薬の製造販売開始から1年間の処方患者数は約14,000人と推定する。

施設数については、「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たオキサリプラチン製剤(販売名:エルプラット注射用100mg)の全例調査登録施設数は1,127施設(契約施設数は1,205施設)であることから(<http://www.yakult.co.jp/ph/medical/product01/elplat/02.html>) FOLFOXを中心とした化学療法の実施経験が豊富な医師が在籍する施設は1,000施設を上回ると考えられる。しかし、本薬投与で問題となる有害事象に対する緊急対応が可能な施設等を条件に納入制限を行うため、詳細は今後検討する予定であるが、本薬が使用されると現時点で予想される施設数は800~900施設程度に限定されると予想している。

機構は、全例調査の目標調査症例数について、調査目的に基づいて目標症例数を設定するよう求め、申請者は以下のように回答した。

全例調査の主たる目的は、本薬に特有であり、重篤症例が報告されている消化管穿孔、出血等の国内使用実態下における発現状況を把握することである。海外臨床試験において本薬投与中に発現した消化管穿孔及びGrade 3以上の出血(腫瘍関連出血)の発現頻度は、AVF2107g試験ではそれぞれ8/392例(2.0%)及び13/392例(3.3%)、AVF2192g試験ではそれぞれ2/100例(2.0%)及び5/100例(5.0%)であった。この結果を基に、消化管穿孔は2.0%、Grade 3以上の出血は5.0%で発現すると想定した時、検出力95%で各有害事象の発現頻度がそれぞれ3.0%以下及び6.0%以下であることを保証するには、それぞれ1,124例及び2,181例が必要である。以上より、全例調査の目標症例数を2,500例と設定し

た。

副次的な調査目的は、本薬 5 及び 10mg/kg 投与例でサブグループ解析を行い、各投与量における副作用の発現状況を確認することである。5mg/kg 投与例と 10mg/kg 投与例は、投与開始時の患者背景が異なるため本調査において厳密な比較はできないが、各投与量群の副作用の種類、発現率、発現時期等に差異があるかを検討し、海外臨床試験の結果とも比較検討する。

調査症例数を 2,500 例とした場合、申請者の市場調査の結果に基づくと、本薬 5mg/kg 及び 10mg/kg 投与例はそれぞれ約 1,600～1,800 例及び約 700～900 例と推測される。本薬の投与量が副作用発現の危険因子であるか否かを検討する場合、本薬 5mg/kg が 1,600 例、10mg/kg が 900 例について調査を行えば、5mg/kg の副作用発生率が 1～20% のとき、5mg/kg と 10mg/kg の副作用の発生率の比が 1.2～2.5 程度であれば、各用量の副作用の発生率に統計学的な差があることを検出することが可能である。安全性について用量反応が示唆される解析結果が得られた場合は、用量反応を更に明確にするための製造販売後調査の実施を検討する。

また、消化管穿孔、出血、動脈血栓症、高血圧、蛋白尿等の本薬の特徴的な副作用に対する危険因子の検討結果を考慮して、患者背景や投与状況等のサブグループ解析を行う。また、必要に応じて多変量ロジスティック解析も実施する。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。

ただし、安全性について用量反応が示唆される解析結果が得られた場合にのみ製造販売後の調査の実施を検討するのではなく、出血等を予見する検査項目又は背景因子が示唆された場合、日本人と外国人で発現割合が異なる可能性が示唆される副作用が見出された場合にも、更なる調査の実施を検討する必要があると考える。また、全例調査の目標症例数である 2,500 例を収集した段階で、得られた結果を評価し、全例調査の継続や調査方法・内容の変更の必要性について検討した上で慎重に全例調査の終了について判断する必要があると考える。また、2,500 例での結果について評価を実施している間は、全例調査を継続しておくことが必要であると考え。

また、機構は申請前に行われた対面助言において、今回の承認申請においては治験での国内症例が特に限られる場合を想定して、製造販売後の調査に関連する事項の詳細な検討を申請に先立ち行っておくこと、本薬の承認時には、円滑に製造販売後調査が実施可能となる状況となるよう申請時に十分な準備を行っておくことが必要であるとの助言を行ってきた。しかし、申請者から提出された製造販売後調査計画案や製造販売後調査に関連する回答内容を踏まえると、申請者の社内において製造販売後の調査計画、社内体制の整備等について具体的かつ詳細な検討は十分に行われておらず、準備の立ち後れが懸念される。今後、早急な製造販売後の調査体制を構築するべきと考える。

(2) 製造販売後調査の調査項目について

機構は、審査報告(2)「2)安全性について」の項に記載したとおり、PT-INR、D-ダイマー等の凝固・線溶系検査を実施し、これらの検査が日本人での出血や血栓・塞栓症の予測に有用であるか否かを調査する必要があると考える。また、患者背景因子として、前治療歴を調査し、安全性との関係について考察するとともに、海外臨床試験のデータから本薬に特徴的な有害事象の危険因子(予測因子)であることが推測される因子(年齢、静脈血栓症の既往等)の情報については、全例調査において収集しておく必要があると考える。また、本

薬に特徴的な有害事象の発現時期の考察結果を踏まえ、観察期間や検査スケジュールを設定する必要があると考え。

機構は、これらを踏まえて、必要な情報を効率よく収集するための CRF を作成するよう申請者に指示を行い、申請者は了承した。

(3) 全例調査結果の情報提供について

機構は、申請者に対し、製造販売後において得られた安全性情報を迅速かつ適切に収集・解析し、当該内容を製造販売後早期から迅速に申請者のホームページ等で公開していくことが必要であると考え、これに対する申請者の見解を求めた。

申請者は、製造販売後の一定期間は、全例調査に協力可能な施設であること等の条件を満たした医療機関に本薬の納入を限定し、事前に患者の登録を行い、調査により得られた本薬の使用状況（登録症例数等）や副作用発現状況は申請者のホームページ上で公表し、月 1 回を目処として更新する。

機構は、申請者の提示している計画は概ね了承可能と考えるが、全例調査結果に関する申請者のホームページ上での情報提供においては、症例の登録状況、調査票回収状況、副作用の発現状況に関する最新情報を提示できるよう社内体制を整備し、また情報提供においては開発部門と製造販売後安全対策部門とで十分に連携をとり、必要な情報公開が遅滞なく実施されるよう申請者に指示を行った。また、ホームページ上の情報の更新は的確に行い、調査の進行状況（全例調査登録症例数、CRF回収状況、及び副作用に関する情報等）が適切にフィードバックされる必要があると考える。

(4) 適正使用推進用資材について

申請者は、製造販売後の情報提供として、現在までに得られたエビデンス、安全性に関する注意喚起、患者診療での留意点等をまとめた「適正使用ガイド」を作成する計画を提示している。

機構は、適正使用ガイド作成は重要であると考え。機構は、申請者に対し、「適正使用ガイド」には 患者選択、及び本薬の投与スケジュールに沿った形での注意事項、臨床試験で実施された本薬及び併用する抗悪性腫瘍薬のレジメン（用法・用量）を明確に記載するよう指示した。また、NO16966 試験において、FOLFOX4 療法への本薬の上乗せ効果が「ある」と主張するために申請者が行った不適切な追加解析の内容は（審査報告（1）p70～p71 及び審査報告（2）「1）治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者に対する有効性について」の項参照）製造販売後の情報提供資材等に一切利用しないよう指示した。

申請者は、申請者が行った追加解析の内容を記載しないことを含めて了承した。

6) 薬物動態について

専門協議において、委員より 本薬の薬物動態評価に関して、遺伝子組換え技術を応用した抗体医薬品の薬物動態を正確に解析することが難しい点は理解するものの、非臨床試験成績に関する申請者の回答・考察内容は弁解にすぎず（審査報告（1）p30～p31参照）、その信憑性を判断するには更なるデータの収集と正確な解析が必要であるとの意見、日本人と外国人における本薬の薬物動態に大きな差はないと考えられ、薬物動態学的相互作用についても現時点では否定的であるものの、イリノテカンと本薬との相互作用に関する分子レベルでの検討やカペシタビン併用時の相互作用に関する検討は重要であり、今後これらの検討を実施すべきとの意見が出された。

機構は、審査報告(1) p30~p31 に記載した通り、非臨床試験成績に関する申請者の回答内容を直接裏付ける根拠は十分には得られていないことから、今後更なる検討が行われる必要があると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、日本人患者を対象に本薬とイリノテカンを併用するレジメンを含む臨床試験が実施される際に、UGT1A1 の遺伝子多型の民族差を踏まえた分子レベルの検討を行うと回答した。機構は、本検討は有意義であると考えことから、これらの薬物動態に関する検討の実施を指示事項として設定した。

7) 耐性について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬に対する耐性獲得とその機序に関する研究は、申請者として非臨床又は臨床において特に試験を実施してはいない。しかし、VEGF阻害剤を含む血管新生阻害剤に対する耐性獲得機序についての論文・総説(Drug Resist Updat 6: 111-27, 2003、Cancer Metastasis Rev 20: 79-86, 2001、Nat Rev Cancer 6: 626-35, 2006) を基に本薬に対して想定される耐性獲得と機序として、VEGF以外の血管新生因子を介した耐性獲得、血管新生に依存しない腫瘍増殖の耐性獲得、癌遺伝子の変異による耐性獲得、抗ペバシズマブ抗体発現による耐性獲得が想定されるが、現時点では各々の機序が、本薬の臨床成績に対してどの程度影響を及ぼしているのか明らかではない。今後、臨床的な知見を積み重ねることで徐々に解明されていくことを期待する。

機構は、医師が治療計画を決定する上でも関連する知見や耐性についての情報は必要であり、適切に関連情報を提供していく必要があると考える。

8) 申請資料の不備について

本薬は未承認薬使用問題検討会議で検討された品目であり、また患者を含む関係者からの早期承認要望書が厚生労働大臣宛提出され、早期承認が切望された品目である。提出された資料については、申請途中段階で一部の試験結果の中間解析が提出される等、申請後の資料作成等の負担は申請者にとって多大であったと理解できる。しかしながら、申請時に提出された資料は、100 を超える誤記、図表の間違い、また照会に対する回答では、説明に引用された関連文献の情報が説明内容と一切関係のないものや情報が乏しいものが示されている等の問題が審査途中で明確となり、申請後の申請資料や照会の回答内容の改訂が繰り返された。申請資料の、このような膨大な変更が行われたことは、申請資料の品質管理・品質保証の徹底がされずに申請や回答提出がされていると言っても過言ではないと考える。今回の審査に際しては、当該改訂の確認の繰り返しに多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、効率的な審査の実施が妨げられた状況であった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

・ 総合評価

本薬は腫瘍の進展に関与すると考えられる VEGF に対する遺伝子組換え抗体医薬品であり、本薬単独での使用では臨床的に意義のある結果は得られていないものの、結腸・直腸癌の患者において、フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む併用化学療法への上乗せにより臨床的有用性を発揮するという特徴を持っていると考える。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情

報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 8 年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回5 mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

1. 安全性確認試験の最終結果について、迅速に試験成績をとりまとめ、公表すること。
2. 本薬の薬物動態の更なる明確化を目的として、適切なデザインの試験を実施し、結果を公表すること。

[警 告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、腹痛があった場合は、鑑別診断に消化管穿孔を含めること。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照）。
3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
 - (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。なお、臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない（「慎重投与」の項参照）。
 - (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するま

- で本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。なお、創傷治癒遅延を回避することができる期間は明らかになっていない（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。海外臨床試験において脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告されている。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【原則禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照）。
5. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
6. 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
7. 可逆性後白質脳症症候群が、まれにあらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[原則禁忌]

脳転移を有する患者（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- (2) 本剤の使用にあたっては「臨床成績」の項の内容を熟知すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤は、フツ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (5) 注射液の調製法及び点滴時間
 - 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100

mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する。

- 2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

・ 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で申請者に照会中であった事項等について以下に記載する。

2. 品質に関する資料

< 機構における審査の概要 >

1) 製造方法について

(1) WCBの安定性確認時期について

機構は、ワーキングセルバンク(以下、WCB)の安定性の確認はWCBの更新時に確認することとされていたが、承認申請時には更新時期は■~■年毎と予定されていたことから、その間の安定性を担保するために、より短い間隔で安定性の確認を行なうよう求めた。

申請者は、需要予測の見積もりが承認申請後に変更された結果、WCBは■~■年毎に更新を予定することになったことから、安定性の確認は更新時のみ実施することを計画したが、将来的に、本薬の生産量が一時的に低下した場合も考慮し、WCBの更新時又は■年毎のいずれか早い時期に確認を行う旨を回答し、機構は少なくとも■年毎には安定性の確認がなされることから、これを了承した。

(2) 再ろ過を可能とした根拠について

機構は、原薬の保存前又は製剤化の際のろ過滅菌前のいずれかにおいて、再ろ過を最大■回まで可能としていることについて、根拠となるデータを示し設定理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

実生産スケール(12,000L)で製造した原薬(Lot No. # U)から■■■■mL分取し■■回再ろ過を行い、再ろ過を行っていない原薬と原薬の規格試験項目を比較したところ、両原薬の試験結果は同等であった。また、実生産スケールで製造し、■回の再ろ過を実施した原薬(Lot No. # P)から製造した製剤(Lot No. # G)について、長期保存試験(■~■、■カ月)及び加速試験(■~■、■カ月)を実施したところ、■回の再ろ過を実施した原薬を用いて製造した製剤も、再ろ過を行っていない原薬を用いて製造した製剤と同様、■~■、■カ月間の安定性が確認され、原薬の再ろ過は最大■回まで可能と判断した(製剤(Lot No. # G)の安定性試験結果は審査報告(1)p17~p18参照)。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 特性解析について

(1) キャピラリー等電点電気泳動(cIEF)及び等電点電気泳動(IEF)について

機構は、cIEF及びIEFの結果について、ペバシズマブは糖鎖、一次構造等が不均一であるため、■本の主要バンドに加えて複数のバンドが認められることから、特性解析結果についてはpI値を幅で示し、かつ■本の主要なバンドを認めるとするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

新薬承認情報提供時に置き換えた

IEFの結果、主要なバンドとして■本のバンドが認められ、pIの幅は■~■である旨に変更する。なお、cIEF及びIEFにより得られた値から、ベバシズマブの主な分子種(両重鎖のC末端がGly⁴⁵²かつG0をもつ分子種)のpIは■と推定された。

機構は、回答を了承した。

(2) 電荷の異なる類縁物質

申請者は、電荷の異なる類縁物質(H鎖C末端Lysがプロセッシングを受けていない分子種)が工程内管理により制御され、また現行の細胞株G7由来原薬で■~■%と含量は低く抑えられていることから規格設定は必要ないと説明しているが、機構は、H鎖C末端Lysの含量の違いが安全性に及ぼす影響を、これまでに得られた臨床試験成績等を整理したうえで再度規格設定の必要性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験中、各患者に対してH鎖C末端Lysがプロセッシングされていない分子量の範囲が■~■%の製剤(細胞株107由来Lot No. #V、#W、G7由来Lot No. #X及び#Y)を複数のロットを投与していたことから、安全性とH鎖C末端Lys含量との関連について直接的な知見は得ることが出来なかった。しかしながら、プロセッシングを受けていない分子種は細胞株G7由来のロットにおいて■%以下に抑えられており、プロセッシングを受けていない分子種の含量については恒常性が担保されている、H鎖C末端Lys含量は、*in vitro*の生物活性には影響を及ぼさない、細胞株107N由来のLot No. #Z(H鎖C末端Lys:■%)と細胞株G7由来のLot No. #X(H鎖C末端Lys:■%)の薬物動態は同等であったことをロットで確認していることから(機構注:血中の活性型カルボキシペプチダーゼによりC末端のLysが投与後速やかに除去されることが示唆されている(Trends Pharmacol Sci 9: 299-304, 1988))細胞株107N及びG7由来では、H鎖C末端Lysの含量に差が生じていたが、これらの違いが安全性に及ぼす影響はないと考えた。以上のことから、工程内管理試験としてパラメータを定めて直接管理はしておらず、また規格設定の必要もないと考える。

機構は、H鎖C末端Lysに分子種が存在することについて、5ロットの結果ではあるが、現行の細胞株を用いて実生産スケールで製造されたH鎖C末端は■%以上がプロセッシングされ、これらは同等の生物活性を有していること、細胞株107N由来のLot No.

#Zと細胞株G7由来のLot No. #Xの薬物動態は同等であるとされたこと、臨床試験中に細胞株の変更された製剤が投与されても、現在までに安全性に懸念があるとの知見は得られていないことから、H鎖C末端Lys含量を規格に設定しないことを了承した。

3) 原薬の管理

(1) 原薬における糖鎖の管理の必要性について

機構は、本薬は糖鎖非結合体であっても生物活性が保持されているが、糖鎖の有無による薬物動態及び安全性への影響について説明を求めた。また、品質担保の観点から糖鎖に関する試験を規格に設定するよう求めた。

申請者は、糖鎖のクリアランスに対する影響、糖鎖の免疫原性及び、本薬の糖鎖構造について検討した上で、規格設定の必要性について、以下のように回答した。

糖鎖のクリアランスに対する影響について:

糖鎖は、ガラクトース受容体又はマンノース受容体に対する非還元末端糖の結合を介した

新薬承認情報提供時に置き換えた

クリアランス及び neonatal Fc 受容体 (FcRn) を介した非特異的なクリアランスにより抗体のクリアランスに影響を及ぼす可能性がある。

IgG 糖鎖は Fc ドメインの内部に存在し、マンノース受容体及びガラクトース受容体への直接的な結合は起こらないと予想される。なお、本薬と Fc 領域のアミノ酸配列が同一である omalizumab 及び efalizumab をそれぞれマウス及び患者に投与し、血清中糖ペプチドを MALDI-TOF-MS で測定した結果、消失過程で糖鎖分布に違いは認められず、糖鎖構造はクリアランスに影響しないことも報告されている。

ヒト抗体の非特異的なクリアランスは FcRn を介することが知られているが、部位指定変異法により導入した糖鎖非結合抗体は、野生型の糖鎖結合体と同様に FcRn に認識され、マウス又は新生児ラットの循環系から消失するという報告 (J Immunol 143: 2595-601, 1989, Mol Immunol 29: 949-56, 1992) があり、FcRn が Fc を認識する際、糖鎖の有無の影響を受けないことが示唆されている。更に、上述の efalizumab を投与した試験においても結果は一致しており、ヒトにおいて FcRn 介在のクリアランスは G0 及び G1 に影響を受けないことが示唆されている。

また、G0 のロット変動のうち低値 (G0 : ■%) の Lot No. #AA 及び高値 (G0 : ■%) の Lot No. #AB をそれぞれラットに単回投与 (10mg/kg) した結果、AUC₀₋₁₁ の相乗平均比は 0.98 (90%信頼区間 : [0.91, 1.06]) で、生物学的同等性の許容値を満たし、クリアランスは同等であることが確認された。

糖鎖の免疫原性について :

本薬の主要な糖鎖はヒト血漿由来の IgG 分子で見られるものと一致しており、Fc 領域に糖鎖が結合した本薬は、免疫寛容により安全であると考えられる。また、二本鎖 (1-6) 分岐上に GlcNAc が存在するとき、Fc 構造は維持されるとの報告があることから (J Mol Biol 325: 979-89, 2003)、主要な糖鎖構造である G0 を有する本薬は Fc の構造を維持していると考えられ、立体構造上の免疫原性は生じないと考えられる。以上より、本薬は糖鎖構造が免疫原性にもたらす影響は低いと考えられる。

本薬の糖鎖構造分布について :

本薬で観察される糖鎖構造は、主成分の G0 においても ■ ~ ■% 程度の範囲に収まっており、糖鎖構造分布の一貫性が担保されていることが確認された。

以上の本薬及び本薬と Fc 領域のアミノ酸配列が同一である ##その他の抗体医薬品を用いた試験成績等より、本薬の糖鎖は薬物動態に影響しないと考えられた。糖鎖の有無の安全性に及ぼす影響については、直接的なデータはないものの、本薬の様々な糖鎖が安全性に影響することを示唆するような文献及び臨床知見は得られておらず、現時点では安全性への懸念はないと考える。さらに、本薬の製造工程はよく管理されており、糖鎖構造分布の変動範囲は狭く、恒常性が確保されていると考えることから、本薬の糖鎖に関する出荷規格は不要と考える。

機構は、原薬及び製剤において、糖鎖構造に関する規格が設定されていないことについて、糖鎖構造の変動幅が小さく、また本薬の糖鎖構造に違いが体内動態及び安全性への影響は臨床上著しく問題となるものではないと判断し、糖鎖構造に関する規格及び試験方法を設定しないことを了承した。

新薬承認情報提供時に置き換えた

新薬承認情報提供時に誤記修正した

工程におけるレトロウイルス不活化及び除去能を異なる方法(感染性試験、定量的PCR法)で評価し、これらの値を積算したこと、外来性ウイルスについて、定量的PCR法で評価したウイルスクリアランス値を工程評価に用いたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ウイルス不活化及び除去能の積算について：

CHO細胞には一般に非感染性のレトロウイルス様ウイルス粒子が認められる。これらに対する精製工程のクリアランス能は、ICHガイドラインQ5A(平成12年2月22日医薬審第329号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について)で推奨されているX-MuLVを用いて評価した。すなわち、スケールダウンモデルの精製工程にX-MuLVを添加し、細胞を用いた感染性試験と定量的PCR法を用いて評価した(審査報告(1)p12~p13参照)。

精製工程の「 処理工程とアフィニティークロマトグラフィー工程」及び「 処理工程と陽イオン交換クロマトグラフィー工程」は一連の工程として評価されているが、感染性試験はウイルスの不活化が期待される工程(「 処理」及び「 処理」)に、定量的PCR法はウイルスの除去が期待される工程(「アフィニティークロマトグラフィー」、「陰イオン交換クロマトグラフィー」及び「陽イオン交換クロマトグラフィー」)に適用した。ウイルス除去能を評価した定量的PCR法はウイルス粒子数の定量法であり、感染性の有無を直接的に評価できる方法ではないが、ウイルスの比活性が一定の場合にはX-MuLV粒子数と感染性は相関するとの報告があること(Biotechnol Bioeng 87: 884-96, 2004)、及び精製工程においてはウイルスの比活性が一定又は低下すると想定されることから、定量的PCR法による評価結果は感染性リスク低減の指標と考えている。なお、「アフィニティークロマトグラフィー工程」及び「陽イオン交換クロマトグラフィー工程」は定量的PCR法によってウイルス粒子の除去能のみを評価しており、緩衝液によるウイルス不活化能は排除されており、総クリアランス値が過大評価されることはない。

定量的PCR法で評価したウイルスクリアランス値について：

外来性ウイルスについてはセルバンク及びハーベスト前の培養液において感染性試験が実施され、検出されないことが確認されている(審査報告(1)p12~p13参照)。製造工程においては、ウイルスの混入を想定し、外来性ウイルスに対する精製工程のクリアランス能を、物理的・化学的処理に対する抵抗性の高い二つのモデルウイルス(MMV及びSV40)を用いて評価した。これらのウイルスは「低pH処理工程」及び「尿素処理工程」における不活化は期待できないことから、クロマトグラフィー工程のウイルス除去能力を定量的PCR法の測定結果をもって評価した(審査報告(1)p13参照)。定量的PCR法ではウイルスの不活化能が評価されないことから、クリアランス能が過少評価される場合もある。しかしながら、二つの工程のクリアランス値の積算は6以上であることから十分なウイルス除去能を有すると考える。したがって、本検討において定量的PCR法のみでウイルスクリアランス能を評価したことは妥当であると考えている。

機構は、上記の については、定量的PCR法及び感染性試験での評価結果を積算することに関し了承した。 については、外来性ウイルスについて定量的PCR法のみで評価しており、その際のウイルスクリアランス値も決して高くはないと考え、委員に意見を求めた。その結果、ハーベスト前の培養液で*in vitro*試験が行われており製造原料に関して一定のウイルス安全性担保がなされていることから、本薬の臨床的必要性も考慮に入れると、非エンペロープウイルスに関して6以上のウイルス除去能があるので懸念事項とすることはない。

と考えるとの意見が出され、機構は回答を了承した。

3.1 薬理試験に関する資料

審査報告(1)作成時点で申請者に確認中又は照会中であった内容に対して、以下の回答が提出された。

機構は、VEGF₁₆₅等のVEGFアイソフォームと相同性の高いドメインを共有するVEGFファミリーに対する本薬の結合性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

VEGF以外のVEGFファミリー分子に対し、本薬は中和活性を示さないことが総説に示されているが(Nat Rev Drug Discov 3: 391-400, 2004)、総説の記載内容の根拠となった原著論文等は公表されていないため、VEGF以外のVEGFファミリーに対する本薬の結合性を直接的に検討したデータは不明である。本薬とVEGFとの結合において特に重要と考えられるVEGF分子内のアミノ酸残基(Met⁸¹、Arg⁸²、Ile⁸³、Gly⁸⁸、Gln⁸⁹及びGly⁹²)について、VEGFファミリー分子及びVEGFと立体構造が類似しているplatelet-derived growth factorの分子内でどの程度保存されているか検討した結果、VEGFファミリー分子中で最も保存されていたヒトVEGF-Bでは6アミノ酸残基中3残基が異なっていた。上記のVEGF分子内の6アミノ酸残基中1残基が異なるマウスVEGFに対して本薬は結合性を示さないことを踏まえると、本薬がVEGF以外のヒトVEGFファミリーに結合する可能性は殆どないと考えられる。

次に機構は、VEGF受容体以外のVEGFファミリー受容体に対するVEGFの結合能、及びVEGFファミリー受容体シグナル伝達系に及ぼす本薬の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEGFアイソフォームのVEGF₁₆₅は、VEGFR-1及び-2以外にco-receptorであるneuropilin-1及び-2と結合する。neuropilin-1及び-2は、VEGF分子内のVEGFR-1及び-2の結合部位と異なる部位に結合し、VEGFR-2とVEGF₁₆₅との結合性を増強すると考えられているが(Mol Cancer Ther 5: 1099-107, 2006)、VEGF₁₆₅のneuropilin-1及び-2への結合が本薬により阻害されるか否かは不明である。

機構は、VEGFシグナル伝達の生理機能について、今後も文献調査を含めて情報収集し、本薬の生体機能に及ぼす影響や副作用の発現機序を考察していく必要があると考える。

4.2 臨床薬理に関する資料

抗ベバシズマブ抗体のベバシズマブの薬物動態に及ぼす影響についての今後の検討計画について、以下の回答が提出された。

抗ベバシズマブ抗体検査に使用するECLA法についてGenentech社による再評価は終了しており、再評価後の測定方法を用いてNO16966で得られた1,884検体の測定が開始されている。国内JO18157試験及び国内で実施中の四つの臨床試験で得られた検体の抗ベバシズマブ抗体の測定は、再評価の詳細を確認した後に、速やかに実施する予定である。なお、詳細は未入手であるが、再評価後のECLA法では、ベバシズマブ濃度が100µg/mL以上存在する場合に、本測定系がベバシズマブの影響を受け、抗ベバシズマブ抗体の検出が出来なくなるとの情報を得ており、実施中の国内臨床試験の抗体測定用検体の採血時期については、再検討を行なう予定である。抗体検査陽性例の薬物動態と抗体検査陰性例の薬物動態を比較することにより、将来的に抗ベバシズマブ抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響が明らかになると思われる。

機構は、抗ペバシズマブ抗体が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響の検討を、実施中の国内臨床試験において行う予定であることを確認し、国内外の臨床試験や公表論文等において、抗ペバシズマブ抗体と本薬の薬物動態等との関係に関する新たな知見が得られた際には、当該知見も踏まえて更なる検討の必要性を再考する必要があると考える。また、これらの検討から得られた内容を医療現場に適切に情報提供する必要もあると考える。

4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料

審査報告(1)作成時点で申請者に確認中又は照会中であった内容に対して、以下の回答が提出された(回答内容についての機構の審査の概略は審査報告(2)「2)安全性について」の項参照)。

海外での主な臨床試験における創傷治癒遅延(術後出血を含む)の発現頻度に関する詳細情報は以下のとおりである。

試験名	投与群	創傷治癒遅延の発現例数			
		治験中手術例 n, (%)		治験前手術例* n, (%)	
		全有害事象	Grade 3以上	全有害事象	Grade 3以上
AVF2107g 試験**	IFL+本薬	NA	5/60例(8.3%)	NA	5/180例(2.8%)
	IFL+プラセボ	NA	1/44例(2.3%)	NA	3/173例(1.7%)
AVF2192g 試験***	5FU/LV+本薬	NA	5/15例(33.3%)	NA	0/43例(0%)
	5FU/LV+プラセボ	NA	0/3例(0%)	NA	0/39例(0%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	NA	NA	NA	NA
	FOLFOX4 単独	NA	NA	NA	NA
	本薬単独	NA	NA	NA	NA
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	3/46例(6.5%)	0/46例(0%)	3/111例(2.7%)	0/111例(0%)
	FOLFOX4+プラセボ	1/49例(2.0%)	1/49例(2.0%)	2/114例(1.8%)	2/114例(1.8%)
	XELOX+本薬	0/56例(0%)	0/56例(0%)	3/126例(2.4%)	1/126例(0.8%)
	XELOX+プラセボ	0/41例(0%)	0/41例(0%)	2/111例(1.8%)	0/111例(0%)

*: 術後 28 日 ~ 60 日の間に本薬投与開始した症例、** : Grade3/4 の出血、*** : Grade3/4 の創傷治癒合併症(出血等) NA : not applicable

創傷治癒遅延に関して、AVF2107g、AVF2192g及びAVF0780g試験成績を基に創傷治癒遅延が起こりやすいと考えられる糖尿病を有する患者における解析結果に関して、以下の回答が提出された。

解析対象例のうち、治験薬投与前に糖尿病等の何らかの創傷治癒遅延のリスク因子を有していた症例は対照群159/535例、本薬併用群160/527例であった。有害事象として創傷治癒遅延が発現した症例の割合は対照群1%(8/535例)、本薬併用群2%(10/527例)であった。治験薬投与前に創傷治癒遅延のリスク因子を有する患者集団においては、有害事象として創傷治癒遅延は対照群4例、本薬併用群5例であり、全患者集団の結果(それぞれ8例、10例)と同様であった。投与群、治験薬投与前の創傷治癒のリスク因子及び投与群と治験薬投与前の創傷治癒のリスク因子との交互作用を因子に加えたCox回帰分析を行った結果、これらの因子はいずれも統計学的に有意ではなく、また投与群と治験薬投与前の創傷治癒のリスク因子との交互作用の因子も有意でなかった(p=0.99、Wald検定)。

INR検査が本薬投与後の血栓・塞栓症及び出血を予見する検査となり得るか海外NO16966試験データを用いて検討が行われているが、検討段階であり(20■年■月終了予定)、データは得られていないとの回答が提出された。また、当該試験での抗凝固療法の実施状況に関しては、CRFデータから治験薬投与中に何らかの抗凝固療法を実施した症例は

化学療法群（FOLFOX+プラセボ群及びXELOX+プラセボ群）124/675例（18.4%）、化学療法+本薬群（FOLFOX+本薬群及びXELOX+本薬群）161/694例（23.2%）であり、主な抗凝固療法はワルファリンで、各群のワルファリン治療実施率はFOLFOX+プラセボ群17%、XELOX+プラセボ群14%、FOLFOX+本薬群25%及びXELOX+本薬群17%であった。

infusion reactionについて、国内臨床試験でinfusion reactionとして報告された有害事象はなかった（20■年■月■日時点）。次に、MedDRA（ver8.1）PTが発熱、悪寒、発疹、頭痛、悪心、嘔吐、喘鳴、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、アナフィラキシー様ショックに該当する事象、また重度の呼吸器系障害については、SOCが「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」に該当し、かつGrade 3以上である事象を「infusion reaction」と定義して検討した結果、JO18157試験において、上記の定義に該当する事象が発現した症例は8/18例（44.4%）であった。8例で認められた事象は悪心、嘔吐であり、Grade 3以上は認められなかった（20■年■月■日時点）。JO18158試験における上記の定義に該当する有害事象が発現した症例は、5mg/kg群13/33例（39.4%）、10mg/kg群2/13例（15.4%）の計15例（32.6%）であった。上記の定義のうちGrade 3以上は認められず、主な事象は悪心（13例）であった（20■年■月■日時点（未固定データを含む））。

国内で実施中のJO18158試験には、20■年■月■日時点で、5mg/kg群36例（未投与例1例を含む）、10mg/kg群20例の計56例が登録されている。20■年■月■日時点の未固定データ（登録直後の症例はCRF未回収）では、FOLFOX4+本薬5mg群におけるGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少23例、白血球数減少7例、リンパ球数減少、下痢 各5例、食欲不振4例、ヘモグロビン減少2例、消化管穿孔、腹痛、CRP上昇、発熱性好中球減少症、脱水、血小板数減少、高血糖、嘔吐、悪心、ALP増加、ALT増加、無力症、ナトリウム低値、白内障、感染（歯周炎）、歯肉炎 各1例、FOLFOX4+本薬10mg群におけるGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少11例、白血球数減少5例、高血圧2例、リンパ球数減少、AST増加、ALT増加、ALP増加 各1例であった。

国内で実施中のJO18158試験を含めて日本人と外国人との安全性データの比較・考察として、以下の回答が提出された。

国内JO18157試験18例（20■年■月■日データカットオフ）と海外AVF0780g、AVF2107g及びAVF2192g試験の併合計276例を対象として比較を行った。海外併合臨床試験に比して、国内臨床試験において発現率が10%以上高く認められた有害事象の発現割合は以下のとおりである。なお、尿中タンパク陽性の発現率の差（国内38.9%、海外0.7%）は、海外試験では尿中タンパク陽性とは別にタンパク尿32.2%、尿タンパク0.4%が報告されており、これを含めた比較では国内外で10%以上の差異は認められなかった。

有害事象	国内試験	海外試験	有害事象	国内試験	海外試験
	5-FU/FLV	5-FU/LV		5-FU/FLV	5-FU/LV
口内炎	50.0%	17.8%	白血球数減少*5	55.6%	3.7%
口唇炎*1	22.2%	7.7%	ヘマトクリット減少	44.4%	0.4%
鼻出血	50.0%	34.1%	血中ALP増加	16.7%	2.2%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33.3%	8.7%	白血球数増加	44.4%	0.4%
脱毛症	27.8%	8.3%	リンパ球数減少*6	44.4%	0.4%

皮膚剥脱	22.2%	5.4%	血小板数減少*7	38.9%	5.1%
色素沈着障害	44.4%	2.5%	PT延長	22.2%	0.7%
爪の障害	11.1%	1.1%	ALT増加	16.7%	0.7%
接触性皮膚炎	11.1%	0.4%	血中リン減少*8	22.2%	0.8%
食欲不振*2	66.7%	43.5%	総タンパク減少	16.7%	0.7%
上気道感染	22.2%	10.9%	血中アルブミン減少*9	22.2%	1.1%
鼻咽頭炎	33.3%	10.1%	血中Cl減少*10	16.7%	0.8%
感染	11.1%	1.1%	γ-GTP増加	11.1%	0.4%
齲歯	11.1%	1.1%	血中Na減少*11	16.7%	3.6%
体重減少	44.4%	16.3%	血中コレステロール増加*12	11.1%	0.7%
好中球数減少*3	55.6%	14.5%	眼脂	11.1%	1.1%
血中ビリルビン増加*4	33.3%	4.3%	処置後出血	16.7%	4.3%
Hb減少	44.4%	1.1%			

*1 口唇潰瘍、口唇のひび割れ、口唇水疱、口唇痛、口唇障害を含む、*2 食欲減退、経口摂取減少を含む、*3 好中球減少症を含む、*4 高ビリルビン血症を含む、*5 白血球減少症を含む、*6 リンパ球減少症を含む、*7 血小板減少症を含む、*8 低リン酸血症を含む、*9 低アルブミン血症を含む、*10 低Cl血症を含む、*11 低Na血症を含む、*12 高コレステロール血症を含む

併合海外試験において発現が認められず、国内JO18157試験において10%以上の発現が認められた有害事象は、好中球数増加(50.0%)、赤血球数減少(38.9%)、肛門出血(16.7%)、血中コレステロール減少、血中尿酸減少、血中尿素減少、血中尿素増加(各11.1%)であった。

上記の有害事象のうちGrade 3以上の発現率について、国内JO18157試験で海外併合試験成績より5%以上の差をもって高かった事象は、血中コレステロール増加(国内5.6%、海外0%)、血中リン減少(11.1%、0%)、リンパ球数減少(11.1%、0%)、感染(5.6%、0.4%)であった。

FOLFOX4+本薬5mg/kgについて、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬5mg/kg 33例(データカットオフ20■■年■■月■■日時点(未固定データを含む))及びNO16966試験FOLFOX4+本薬群341例を対象として比較を行った。NO16966試験に比して、JO18158試験で発現率が10%以上高く認められた有害事象は以下のとおりである。

有害事象	国内試験	海外試験	有害事象	国内試験	海外試験
腹痛	39.4%	24.9%	INR増加	15.2%	1.2%
ALT増加	39.4%	1.2%	リンパ球数減少*8	51.5%	0.3%
脱毛症	45.5%	15.5%	倦怠感	24.2%	1.5%
食欲不振*1	87.9%	33.5%	鼻咽頭炎	27.3%	11.4%
AST増加	36.4%	1.5%	悪心	78.8%	63.6%
血中アルブミン減少*2	27.3%	0.6%	末梢性ニューロパシー	33.3%	17.9%
血中ALP増加	21.2%	0.3%	神経毒性	57.6%	4.4%
血中ビリルビン増加*3	30.3%	2.4%	好中球数減少*9	87.9%	56.6%
血中コレステロール増加*4	36.4%	0.6%	手掌・足底発赤知覚不全症候群	24.2%	13.5%
血中Na減少*5	21.2%	0.9%	色素沈着障害	39.4%	2.1%
口唇炎*6	21.2%	3.6%	血小板数減少*10	45.5%	13.2%
脱水	15.2%	4.4%	尿中タンパク陽性*11	30.3%	6.5%
味覚異常	33.3%	14.4%	歯痛	12.1%	2.1%
紅斑	15.2%	4.1%	体重減少	33.3%	9.4%
Hb減少	42.4%	1.8%	体重増加	12.1%	2.1%

しゃっくり	30.3%	6.2%	白血球数減少*12	72.7%	7.6%
高血圧*7	51.5%	20.9%			

*1 食欲減退を含む、*2 低アルブミン血症を含む、*3 高ビリルビン血症を含む、*4 高コレステロール血症を含む、*5 低Na血症を含む、*6 口唇のひび割れ・口唇痛を含む、*7 血圧上昇を含む、*8 リンパ球減少症を含む、*9 好中球減少症を含む、*10 血小板減少症を含む、*11 タンパク尿を含む、*12 白血球減少症を含む

海外NO16966試験FOLFOX4+本薬群において発現が認められず、国内JO18158試験FOLFOX4+本薬5mg/kg群において10%以上の発現が認められた有害事象は、赤血球数減少（30.3%）、血中乳酸脱水素酵素増加、ヘマトクリット減少（各24.2%）、総タンパク減少（21.2%）、CRP増加（15.2%）であった。

上記の有害事象のうちGrade 3以上の発現率について、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬5mg/kg群で海外NO16966試験のFOLFOX4+本薬群より発現が5%以上高かった事象は、食欲不振（国内12.1%、海外2.3%）、Hb減少（6.1%、0.3%）、リンパ球数減少（15.1%、0%）、好中球数減少（69.7%、41.1%）、白血球数減少（21.2%、0%）であった。

FOLFOX4+本薬10mg/kgについて、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群13例（データカットオフ20■■年■■月■■日時点（未固定データを含む）、海外E3200試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群287例を対象として比較を行った。海外E3200試験に比して、国内JO18158試験で発現率が10%以上高く認められた有害事象は以下のとおりである。

有害事象	国内試験	海外試験	有害事象	国内試験	海外試験
腹痛	23.1%	11.1%	不眠症	15.4%	0.7%
食欲不振	53.8%	6.3%	悪心	53.8%	16.4%
AST増加*1	30.8%	1.7%	好中球数減少*6	92.3%	24.4%
血中アルブミン減少*2	23.1%	1.7%	倦怠感*7	38.5%	24.0%
血中ALP増加*3	23.1%	2.1%	色素沈着障害	15.4%	0.7%
便秘	53.8%	4.5%	血小板数減少*8	76.9%	9.4%
鼻出血	30.8%	1.7%	尿中タンパク陽性*9	30.8%	18.5%
頭痛	15.4%	4.2%	発熱	15.4%	3.1%
Hb減少*4	46.2%	6.6%	口内炎	46.2%	4.9%
しゃっくり	15.4%	1.0%	発疹*10	23.1%	1.0%
高血圧*5	30.8%	15.7%	白血球数減少*11	84.6%	7.0%

*1 ASTを含む、*2 低アルブミン血症を含む、*3 血中ALPを含む、*4 Hbを含む、*5 血圧上昇を含む、*6 好中球減少症を含む、*7 疲労を含む、*8 血小板減少症を含む、*9 タンパク尿を含む、*10 剥脱性発疹を含む、*11 白血球数を含む

海外E3200試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群において発現が認められず、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群において10%以上の発現が認められた有害事象は、神経毒性（61.5%）、赤血球数減少、リンパ球数減少、血中コレステロール増加（各46.2%）、脱毛症（38.5%）、ヘマトクリット減少、鼻咽頭炎（各30.8%）、血中乳酸脱水素酵素増加、歯肉炎、感覚鈍麻、末梢性ニューロパシー（各15.4%）であった。

上記の有害事象のうちGrade 3以上の発現率を比較したところ、国内JO18158試験が海外E3200試験成績より5%以上の差をもって高かった事象は、AST増加（国内7.7%、海外0%）、血中アルカリホスファターゼ増加（7.7%、0%）、リンパ球数減少（7.7%、0%）、好中球数減少（84.6%、18.1%）、白血球数減少（38.5%、0%）であった。

国内治験の症例数は少なく、外国人患者と比較して日本人患者において発現頻度が増加又は日本患者に特異的に発現が認められる有害事象の特定は困難であるが、今回の比較において、ともに10%以上の発現頻度の高値、又は海外試験では認められず国内試験のみで10%以上の発現率が認められた有害事象は、脱毛症、食欲不振、色素沈着障害、血中アルブミン減少、血中ALP増加、血中コレステロール増加、Hb減少、リンパ球数減少、鼻咽頭炎、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少であった。また、海外臨床試験と比較して、国内臨床試験で発現率が10%以上高く認められた有害事象のうち、Grade 3以上の有害事象の発現率が国内で5%以上高かった事象がいくつかの比較で認められたものは、血中コレステロール増加、血中リン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、感染、食欲不振、Hb減少、白血球数減少、AST増加、血中ALP増加であった。本薬特有の有害事象として報告されている事象のうち、出血（肛門出血、鼻出血、処置後出血）、高血圧、尿タンパクは、海外臨床試験に比して国内臨床試験で発現率が高かった。これらの有害事象に関しては、日本人患者において外国人患者よりより高い頻度で発現する可能性があり、注意喚起が必要と考えられた。また、これらの事象に関しては、海外での発現状況を含め、添付文書案に反映しているが、製造販売後においても情報提供用の資材等でも注意喚起を行う予定である。

審査報告(1) p90～p99の「4.4 臨床試験で認められた有害事象」の項では、国内第 相5-FU/FLV 療法併用試験（試験番号 JO18157）の有害事象は20■年■月■日データカットオフ時点の成績を記載したが、Grade 3以上の有害事象は20■年■月■日データカットオフ時点の成績を記載した。20■年■月■日データカットオフ時点における当該試験のGrade 3以上を含む有害事象の成績は以下のとおりである。

本試験に登録された18例全例が安全性解析対象とされ、有害事象(MedDRA version 7.1)は18例全例に378件認められた。30%(6/18例)以上に発現した有害事象は悪心13例(72.2%)、食欲不振12例(66.7%)、下痢11例(61.1%)、嘔吐、好中球数減少、白血球数減少が各10例(55.6%)、口内炎、好中球数増加、鼻出血が9例(50.0%)、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少、白血球数増加、色素沈着障害が各8例(44.4%)、血小板数減少、赤血球数減少、尿中蛋白陽性、高血圧が各7例(38.9%)、血中ビリルビン増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、鼻咽頭炎、疲労が6例(33.3%)であった。

・ 審査報告(1)の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
6	下 8	一致していないものの重複	一致していないものの一部が重複
7, 20	下 7, 12	ヒトκサブグループ、 ヒトγ1サブグループ (CTD 第二部の記載内容)	ヒトκグロブリン・サブグループ、 ヒトγグロブリン・サブグループ (承認申請書の記載内容)
8	下 14	約 1 細胞あたりともに ■ コピー	1 細胞あたりともに ■ コピー相当
9	下 5	■、■、■及び■ ■等の■や■に基づき設定 されている。	■(■)や■に基づき設定されている。

11	15	工程内管理試験として、 ■ 、 ■ の ■ クロマトグラフィー負荷液及び ■ プールについてエンドトキシン及びバイオバーデンが、さらに ■ プール(■ プールに ■ を添加)についてバイオバーデンが設定されている。	工程内管理試験として、 ■ 、 ■ の ■ クロマトグラフィー負荷液についてエンドトキシン及びバイオバーデンが、 ■ プールについてエンドトキシン、バイオバーデン及びタンパク質定量が、さらに ■ プール(■ プールに ■ を添加)について CHOタンパク質が設定されている。
11	20	溶出性試験	溶出物試験
12	表	陽イオン交換負荷液 ■ 時間	陽イオン交換負荷液 ■ 時間
13	下 9	製法 C への変更当初は原薬処方 B を用いたが、	製法 C は、
14	14	S-カルボキシル化 (CM 化)	S-カルボキシメチル化 (CM 化)
14	22	■ 分解	トリプシンペプチドマップ、 ■ 分解
14	下 14	■ 残基 (■ 組) のジスルフィド結合が確認された	分子の対称性から区別可能である ■ 組すべてのジスルフィド結合が確認された
14	下 13	消化ペプチドの糖鎖構造	消化により遊離した糖鎖について糖鎖構造
17	下 16	6 ロット (Lot No. # E 、 #F 、 #G 、 #H 、 #I 及び #J)	5 ロット (Lot No. # E 、 #F 、 #G 、 #I 及び #J)
17	下 14	4 ロット (Lot No. # L 、 #M 、 #N 及び #O)	3 ロット (Lot No. # L 、 #M 及び #N)
18	11	522 万 W・h/m ²	522W・h/m ²
23	17	非産生	mRNA の発現量が少ない
28	下 6	ヒト VEGF 併用時は 8.97mL/day/kg、本薬単独投与時は 7.83mL/day/kg	ヒト VEGF 併用時は 7.83mL/day/kg、本薬単独投与時は 8.97mL/day/kg
41	16	10mg/kg 群で 5 ~ 10%	10mg/kg 群 (週 2 回) で 5 ~ 10%
46	表	10mg/kg AUC _{inf} 2810.9 ± 334.8mg・day/mL	10mg/kg AUC _{inf} 2810.9 ± 344.8mg・day/mL
47	下 11	平均値 ± 標準誤差	平均値 ± 標準偏差
56	表	E3200 試験 OS 中央値 13.07 カ月 AVF0776g 試験 MST 5.5 カ月	E3200 試験 OS 中央値 13.0 カ月 AVF0776g 試験 MST 10.2 カ月
59	10	5mg/kg 群 (死因: 呼吸窮迫)	対照群 (死因: 粘膜炎・下痢・好中球減少症)
61	2	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、	25 例 (第一群 14 例、第二群 10 例、第三群 1 例) を除外した 898 例 (第一群 397 例、
62	下 7	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 >)	XELOX を含むすべての群 (総 XELOX 療法群 < XELOX 群、XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群 >)
62	下 6	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 >)	FOLFOX4 を含むすべての群 (総 FOLFOX4 療法群 < FOLFOX4 群、FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群 >)
63	表	総 FOLFOX4 療法群 (本薬併用を含む) [FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群] 総 XELOX 療法群 (本薬併用を含む) [XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群]	総 FOLFOX4 療法群 (本薬併用を含む) [FOLFOX4 群、FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群] 総 XELOX 療法群 (本薬併用を含む) [XELOX 群、XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群]
68	下 13	有害事象 3 例	有害事象 2 例
70	5	層別ハザード比 0.714	層別ハザード比 0.544
71	14	FOLFOX4+プラセボ群の「術後補助化学療法あり」の患者 85 例を除いて再解析した結果、	FOLFOX4+本薬群の「術後補助化学療法あり」の患者 88 例及び FOLFOX4+プラセボ群の「術後補助化学療法あり」の患者 85 例を除いて再解析した結果、
72	下 9	FOLFOX4+本薬群 13.0 カ月	FOLFOX4+本薬群 13.3 カ月
74	11	2,530 例中 17 件	約 2,530 例のうち 17 件

新薬承認情報提供時に置き換えた

74	12	44 例中 11 例	44 例中 5 例 (11%) (審査報告 (1) 作成後、申請者から回答中に誤記があったとの連絡があったため、改訂する。)
76	表	NO16966C 試験 動脈血栓塞栓症発現割合 17/690 例 (2.5%) 静脈血栓塞栓症発現割合 92/690 例 (13.3%)	NO16966C 試験 動脈血栓塞栓症発現割合 17/694 例 (2.4%) 静脈血栓塞栓症発現割合 92/694 例 (13.3%)
77	4	出血が 283 例	出血 (喀血及び肺出血は除く) が 283 例
77	5	喀血 13.4% (39 例)	(削除)
77	9	出血は 6/18 例 (33.3%、すべて鼻出血)	18 例中、出血は鼻出血 9 例、肛門出血 3 例、処置後出血 3 例
78	11	Grade 3 以上の高血圧	全 Grade の高血圧
78	表	E3200 試験	E3200 試験* (Grade 3 以上)
79	表	E3200 試験	E3200 試験* (Grade 3 以上)
78	下 12	高血圧発現率	高血圧 (収縮期 150mmHg 超又は拡張期 100mmHg 超)
78	下 11	Performance Status 1 以上の	Performance Status 0 の
79	表	NO16966 試験#	NO16966 試験*(Grade 3 以上)#
90	19	治験薬 (本薬及び 5-FU/LV)	治験薬 (本薬)
92	表	2 例以上認められた重篤な有害事象 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 全 Grade Grade 3/4	2 例以上認められた重篤な有害事象 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 Grade3/4 全 Grade
97	表	(追記)	末梢神経炎 CBDCA/PTX 群 9 例 (28.1%) CBDCA/PTX+ 本薬 7.5mg/kg 群 8 例 (25.0%) CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 群 13 例 (38.2%)

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。

新薬承認情報提供時に削除した