

## 審査報告書

平成21年10月9日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

- [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20年11月25日
- [剤型・含量] 1バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）を100mg又は400mg含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品

### [アミノ酸配列]

1 Asp-Ile-Gln-Met-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-Ile-Thr-Cys<sup>23</sup>-Ser-Ala-  
26 Ser-Gln-Asp-Ile-Ser-Asn-Tyr-Leu-Asn-Trp-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Val-Leu-Ile-Tyr-Phe-  
51 Thr-Ser-Ser-Leu-His-Ser-Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-  
76 Ser-Ser-Leu-Gln-Pro-Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys<sup>88</sup>-Gln-Gln-Tyr-Ser-Thr-Val-Pro-Trp-Thr-Phe-Gly-Gln-  
101 Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-  
126 Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys<sup>134</sup>-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-  
151 Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-  
176 Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys<sup>194</sup>-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-  
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys<sup>214</sup>

軽鎖（L鎖）

（次ページに続く）

—：ジスルフィド結合、下線部：相補性決定領域

1 Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-Ser-Cys<sup>22</sup>-Ala-Ala-Ser-  
 26 Gly-Tyr-Thr-Phe-Thr-Asn-Tyr-Gly-Met-Asn-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Val-Gly-Trp-  
 51 Ile-Asn-Thr-Tyr-Thr-Gly-Glu-Pro-Thr-Tyr-Ala-Ala-Asp-Phe-Lys-Arg-Arg-Phe-Thr-Phe-Ser-Leu-Asp-Thr-Ser-  
 76 Lys-Ser-Thr-Ala-Tyr-Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys<sup>96</sup>-Ala-Lys-Tyr-Pro-  
 101 His-Tyr-Tyr-Gly-Ser-Ser-His-Trp-Tyr-Phe-Asp-Val-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-  
 126 Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys<sup>150</sup>-  
 151 Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-  
 176 Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-  
 201 Thr-Gln-Thr-Tyr-Ile-Cys<sup>206</sup>-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Val-Glu-Pro-Lys-Ser-  
 226Cys<sup>226</sup>-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys<sup>232</sup>\*-Pro-Pro-Cys<sup>235</sup>\*\*--Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-  
 251 Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-Cys<sup>267</sup>-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-  
 276 Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-  
 301 Gln-Tyr-Asn<sup>303</sup>-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-  
 326 Lys-Cys<sup>327</sup>-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-  
 351 Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys<sup>373</sup>-Leu-Val-  
 376 Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-  
 401 Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Gln-  
 426 Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys<sup>431</sup>-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-  
 451 Pro-Gly-Lys

重鎖 (H 鎖)

— : ジスルフィド結合、\*、\*\* : H鎖同士のジスルフィド結合部位、Asn<sup>303</sup> : N結合型糖鎖結合部位、  
 下線部 : 相補性決定領域

[推定糖鎖構造]

構 造	略語
$\begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	Man5
$\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G-1
$\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G0-F
$\begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	Man6
$\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G1-1
$\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G0

$\begin{array}{l} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \end{array}$	G1 (1-6)
$\begin{array}{l} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \end{array}$	G1 (1-3)
$\begin{array}{l} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \end{array}$	G2

Man : マンノース、Fuc : フコース、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチル-グルコサミン

分子式 :  $C_{6538}H_{10000}O_{2032}N_{1716}S_{44}$

分子量 : 約149,000Da

化学名 : マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒトIgG1に由来するフレームワーク部分と定常部からなるヒト化モノクローナル抗体をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基 ( $C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$ ; 分子量 : 23,446.71) の軽鎖2分子と453個のアミノ酸残基 ( $C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$ ; 約49,838.57; C末端のリジン1残基が欠損しているものを含む) の重鎖2分子からなる糖タンパク質 (分子量 : 約149,000)。

[特記事項] 優先審査 (平成21年1月19日付薬食審査発第0119002号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

## 審査結果

平成21年10月9日作成

[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20年11月25日

### 審査結果

提出された資料から、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・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。

[効能・効果]（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]（下線部追加）

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

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。

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7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

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15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

## 審査報告 (1)

平成21年9月4日

### I. 申請品目

- [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20年11月25日  
[剤形・含量] 1バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) を100mg又は400mg含有する注射剤  
[申請時効能・効果] (下線部追加)  
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、進行・再発非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く)  
[申請時用法・用量] (下線部追加)  
[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]  
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。  
[進行・再発非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く)]  
通常、成人にはベバシズマブとして1回7.5mg/kg (体重) 又は15mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。  
[特記事項] 優先審査 (平成21年1月19日付薬食審査発第0119002号)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 1.1 本薬の概要

ベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、本薬) は、2007年4月に「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ヒトの血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor : VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体である。本薬はVEGFと結合し、VEGFの受容体への結合を阻害することにより、血管新生を抑制し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

##### 1.2 開発の経緯等

海外における本薬の非小細胞肺癌 (以下、NSCLC) に対する臨床開発は、米国Genentech社により、進行・再発のNSCLCの化学療法未治療例を対象とした、カルボプラチン (CBDCA) とパクリタキセル (PTX) の併用化学療法レジメン (以下、CPレジメン) と本薬 (7.5又は15mg/kg/3週) の併用効果を検討する第II相試験 (AVF0757g試験) が1998年■月から実施された。その後、2001年7月から、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) により、扁平上皮癌を除く進行・再発のNSCLCの化学療法未治療例を対象とした、CPレジメンと本薬 (15mg/kg/3週) の併用効果を検討する第II/III相試験 (E4599試験) が実施された。2005年■月からは、F. Hoffmann-La Roche社 (以下、Roche社) により、扁平上皮癌を除く進行・再発のNSCLCの化学療法未治療例を対象とした、シスプラチン (CDDP) とゲムシタピン塩酸塩 (GEM) の併用化学療法レジメン (以下、GCレジメン) と本薬 (7.5又は15mg/kg/3週) の併用効果を検討する第III相試験 (BO17704試験) が実施された。

米国では、AVF0757g試験及びE4599試験の成績に基づきGenentech社が効能・効果の追加に関する承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）を行い、2006年10月に「Avastin, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for first-line treatment of patients with unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous, non-small cell lung cancer.」の効能・効果（推奨用量は15mg/kg/3週）で承認された。また、欧州では、Roche社がAVF0757g試験、E4599試験及びBO17704試験の成績に基づき一部変更承認申請を行い、2007年8月に「Avastin, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.」の効能・効果（推奨用量は7.5及び15mg/kg/3週）で承認された。2009年7月時点で、本薬のNSCLCに対する一次治療の効能・効果は、米国等68の国又は地域にて承認されている。

本邦では、米国での承認後の2006年12月から、扁平上皮癌を除く進行・再発のNSCLCの化学療法未治療例を対象とした、CPレジメンと本薬（15mg/kg/3週）の併用投与の安全性及び有効性を検討する第Ⅱ相試験（JO19907試験）が実施された。

今般、AVF0757g試験、E4599試験、BO17704試験及びJO19907試験の成績に基づき、「進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）」を効能・効果とした本薬の一部変更承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

なお、本薬の申請用法・用量には、静注製剤での使用前例量の1.5倍に当たるトレハロースが等張化剤の目的で含有され、新添加剤に該当する。

### 1) 本薬に含まれる添加物について

#### (1) 規格及び試験方法、並びに安定性について

トレハロースの規格及び試験方法、並びに安定性については、既承認のアバスチン点滴静注用製剤に用いられているものと同一であることから、問題はないものと判断した。

#### (2) 安全性について

トレハロースの安全性については、提出された資料から、今回の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。

以上、機構は本薬における本添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

## 3. 非臨床試験に関する資料

### 3.1 薬理試験に関する資料

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験及び薬力学的薬物相互作用試験として、それぞれ1及び2つの報告書が評価資料として提出された。なお、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関する資料は提出されていない。

#### 1) 効力を裏付ける試験

##### (1) ヒト NSCLC（腺癌）由来細胞株移植モデルにおける腫瘍増殖抑制効果（PHM-0155）

本薬の腫瘍増殖抑制効果は、ヒト NSCLC（腺癌）由来細胞株 A549 を異所移植したヌードマウスを用いて検討された。マウスに A549 細胞を皮下移植した 28 日後から、本薬群に対しては本薬 1.25、2.5、5 又は 10mg/kg が 7 日間に 1 回（計 3 回）腹腔内投与され、対照群に対してはヒト IgG 10mg/kg が同様のスケジュールで投与された（各群 7 匹）。投与開始日（Day 1）及び 3 週間後（Day 22）の腫瘍径を測定し、腫瘍体積及び以下の計算式に基づ

く腫瘍増殖阻害率が算出された(下表)。Day 22における本薬 2.5mg/kg 以上の投与群の腫瘍体積は、対照群に比して有意に小さかったことから、本薬はヒト NSCLC 由来腫瘍の増殖に対して抑制効果を示した、と申請者は説明している。

$$\text{腫瘍増殖阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{各投与群の腫瘍体積変化量平均値}}{\text{対照群の腫瘍体積変化量平均値}}\right) \times 100$$

**A549 細胞に対する本薬の腫瘍増殖抑制効果**

投与群	本薬の投与量 (mg/kg)	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )		腫瘍増殖阻害率 (%)
		Day 1	Day 22	
対照群	—	235±19	736±251	—
本薬群	1.25	232±21	580±140	30
	2.5	231±22	415±105*	63
	5	234±32	445±74*	58
	10	227±27	427±48*	60

平均値±標準偏差、\*：対照群に対して p≤0.05 (Wilcoxon 検定)

## 2) 薬力学的薬物相互作用試験

### (1) 本薬と PTX の併用投与による腫瘍増殖抑制効果 (PHM-0087)

本薬と PTX 併用時の腫瘍増殖抑制効果が、A549 細胞を異所移植したヌードマウスを用いて検討された。マウスに A549 細胞を皮下移植した 32 日後から、下表のとおり、本薬 5mg/kg 又はヒト IgG 5mg/kg (腹腔内)、並びに PTX 20mg/kg 又は PTX 溶媒液 (20mg/kg 相当量) (尾静脈内) が 7 日間に 1 回 (計 3 回) 投与された (各群 8 匹)。PTX の用量は最大耐用量から設定された。各投与群の腫瘍体積及び腫瘍増殖阻害率が算出され (下表)、Day 22 における併用群の腫瘍体積は、他の投与群と比して有意に小さかったことから、本薬と PTX を併用することにより、腫瘍増殖抑制効果が増強された、と申請者は説明している。

**A549 細胞に対する本薬と PTX の併用投与による腫瘍増殖抑制効果**

投与群	薬剤 (投与量)		腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )		腫瘍増殖阻害率 (%)
			Day 1	Day 22	
対照群	ヒト IgG (5mg/kg)	PTX 溶媒液	295±26	970±197	—
本薬単独群	本薬 (5mg/kg)	PTX 溶媒液	301±23	567±102* <sup>1</sup>	61
PTX 単独群	ヒト IgG (5mg/kg)	PTX (20mg/kg)	297±31	713±109* <sup>1</sup>	38
併用群	本薬 (5mg/kg)	PTX (20mg/kg)	290±23	317±79* <sup>2</sup>	96

平均値±標準偏差、\*<sup>1</sup>：対照群に対して p≤0.05 (Wilcoxon 検定)、\*<sup>2</sup>：対照群、本薬単独群及び PTX 単独群の 3 群に対してそれぞれ p≤0.05 (Wilcoxon 検定)

### (2) 本薬単独継続投与による腫瘍増殖抑制効果 (PHM-0098)

#### i) 本薬と PTX の併用投与

ヌードマウスに A549 細胞を皮下移植した 22 日後から、併用群では本薬 5mg/kg (腹腔内) 及び PTX 20mg/kg (尾静脈内) が 7 日間に 1 回 (計 3 回) 投与され (36 匹)、対照群ではヒト IgG 5mg/kg 及び PTX 溶媒液が同様のスケジュールで投与された (8 匹)。Day 22 における併用群の腫瘍体積は 225±63mm<sup>3</sup> (平均値±標準偏差) であり、対照群の 589±89mm<sup>3</sup> と比して有意に小さいこと (p<0.0001、Wilcoxon 検定) が確認された。

#### ii) 本薬と PTX の併用投与終了後の本薬単独継続投与

「i) 本薬と PTX の併用投与」の項に示した試験の併用群 36 匹のうち 32 匹が、対照群と本薬継続投与群の 2 群に分けられた (各群 16 匹)。本薬継続投与群では本薬 5mg/kg が、対照群ではヒト IgG 5mg/kg が 7 日間に 1 回 (計 9 回) 腹腔内投与され、腫瘍体積及び腫瘍増

殖阻害率が算出された（下表）。最終計測時（Day 85）における本薬継続投与群の腫瘍体積は、対照群に比して有意に小さかったことから、PTX と本薬の併用投与後に本薬を継続投与することにより、持続的な腫瘍増殖抑制効果が認められた、と申請者は説明している。

**A549 細胞に対する、PTX 併用投与後の本薬投与継続による腫瘍増殖抑制効果**

投与群	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )		腫瘍増殖阻害率 (%) *1
	継続投与開始時 (Day 22)	最終計測時 (Day 85)	
対照群	229±47	1,111±570	—
本薬継続投与群	226±38	537±237*2	65

平均値±標準偏差、\*1：腫瘍増殖阻害率 (%) = [1 - (本薬継続投与群の Day 85 の腫瘍体積 - 本薬継続投与群の Day 22 の腫瘍体積) / (対照群の Day 85 の腫瘍体積 - 対照群の Day 22 の腫瘍体積)] × 100、\*2：対照群に対して p=0.0005 (Wilcoxon 検定)

### ＜機構における審査の概要＞

機構は、提出された資料の概要及び以下の検討から、NSCLC に対する本薬の有効性は期待できるものと判断した。

#### 1) NSCLC に対する本薬の有効性について

機構は、NSCLC に対する本薬の有効性に関して、A549 細胞以外の検討内容を文献等も含め説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

A549 細胞以外の NSCLC 細胞株に関しては、ヒト大細胞癌由来細胞株 NCI-H460 を用いて予備的検討を行っている。NCI-H460 細胞をヌードマウスに皮下移植し、本薬 1.25～20mg/kg を 7 日間に 1 回（計 3 回）腹腔内投与した結果、投与開始から 3 週間後の腫瘍体積は、対照群と比較して、本薬を 2.5mg/kg 以上投与した群で有意に小さく ( $p \leq 0.05$ , Wilcoxon 検定)、本薬投与による腫瘍増殖抑制効果が示された。また、文献報告では、NSCLC 細胞株 NCI-H1299（組織型不明）、L2987（腺癌）及び NCI-H1975（腺癌）に対する本薬の腫瘍増殖抑制効果が検討され、投与量及び投与スケジュールは申請者による検討とは異なるものの、本薬単独投与での腫瘍増殖抑制効果が報告されている (Mol Therap 2007; 15: 287-94、Clin Cancer Res 2008; 14: 8123-31、Clin Cancer Res 2009; 15: 3484-94)。

A549 細胞を腫瘍組織と似た環境である低酸素条件下で培養すると、培養上清中に分泌されるヒト VEGF 量が増加する (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279:L371-8)、及びヒト腫瘍細胞を移植したマウスでは血漿中にヒト VEGF が検出される (Mol Cancer Ther 2005; 4: 938-47) という文献報告もあることから、ヒト VEGF に本薬が結合することで腫瘍増殖抑制効果が示されたと考える。上記の NSCLC 細胞株に対する非臨床試験の検討結果と併せ、NSCLC 患者に本薬を投与した際の有効性を推測することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、マウス VEGF との結合親和性が極めて低い（「アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL 初回承認申請時資料概要」参照）こともあり、腫瘍組織から分泌されたヒト VEGF に結合することによって腫瘍細胞の増殖を抑制する効果が示されているという考察は受入れ可能と考え、申請者の回答を了承した。

#### 2) 本薬と併用する薬剤について

提出された試験では、本薬と PTX の併用投与の有効性のみが検討されているが、臨床使用時には、CBDCA や CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンで使用されると想定される。機構は、白金系抗悪性腫瘍剤と本薬を併用投与した場合の NSCLC に対する有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

白金系抗悪性腫瘍剤と本薬を併用した場合の NSCLC に対する有効性については、予備的な検討を行っている。

ヌードマウスに A549 細胞を皮下移植し、本薬 5mg/kg（腹腔内）及び PTX 20mg/kg（静脈内）を 7 日間に 1 回（計 3 回）、並びに CDDP 10mg/kg（静脈内）を投与開始日に 1 回投与した（下表）。本試験は予備的検討であるが、CDDP と PTX の併用投与に本薬を併用することで、腫瘍増殖抑制効果の増強が認められたことから、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法レジメンに本薬を併用することで、より高い有効性を期待できると考えられる。

本薬、CDDP 及び PTX の併用投与による腫瘍増殖抑制効果

投与群		腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	
		Day 1	Day 22
—	—	274±56	1,053±148
—	CDDP	258±37	951±142
—	PTX	258±45	656±158
本薬	—	258±55	425±112
—	CDDP+PTX	264±36	518±112
本薬	CDDP+PTX	258±41	232±66*

平均値±標準偏差 (n=6)、\*：本薬単独群及び CDDP+PTX 群の両群に対してそれぞれ  $p \leq 0.05$  (Wilcoxon 検定)

機構は、以下のように考える。

上記試験は予備的な検討であるため、試験の再現性については不明であるが、腫瘍増殖抑制効果の増強が期待される結果が得られていることから、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法レジメンに本薬を併用したときの有効性は期待できるとする申請者の考察は、概ね受け入れられると考える。

### 3) 腫瘍関連出血事象（喀血）について

海外 AVF0757g 試験において、本薬投与により生命を脅かす重篤な喀血が認められ、扁平上皮癌がリスク因子として同定された。そのため、当該試験以降に実施された NSCLC 患者対象の臨床試験では、扁平上皮癌患者は除外されている。機構は、本薬の投与により出血事象（喀血）が発現する機序、特に扁平上皮癌で喀血のリスクが高まる機序について非臨床の観点から説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与により喀血が発現する機序、特に扁平上皮癌で喀血のリスクが高まる機序については、扁平上皮癌の喀血モデルが確立されていないため、非臨床での検討は行っておらず、文献等でも報告されていないことから、明らかになっていない。

機構は、以下のように考える。

申請者は現在、扁平上皮癌患者を対象に喀血／肺出血の発現頻度を検討する AVF3744g 試験（BRIDGE 試験）を実施している（「4.3 <機構における審査の概略> 3) (3) 喀血／肺出血について」の項参照）。非臨床の観点から、扁平上皮癌患者で喀血のリスクが高まる機序について検討することは、腫瘍関連出血事象の発現機序の解明にも繋がると考えられる。今後、扁平上皮癌の喀血モデルに限らずに非臨床試験を実施することや、文献情報を収集することにより、更なる検討を行う必要があると考える。

## 3.2 薬物動態に関する資料

### <提出された資料の概略>

今回の一部変更承認申請では、ラットを用いた本薬の単回投与試験が新たに提出された。

#### 1) 吸収（単回投与）

初回承認申請時資料では、マウス及びラットの単回投与試験において、低用量群で CL が増大する傾向が認められていた（「アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL 初回承認申請時資料概要」参照）。用量間で CL の差異が認められた原因について、申請者は、マ

ウスPK試験では動物例数が少なく（各群n=2）、低用量群でばらつきが大きかったこと、及びラットPK試験では高用量群で消失相を捉えられるだけの十分なPK評価期間が設定されていなかったことが一因であると推察した。

しかしながら、当該推察を裏付ける試験成績が得られていなかったことから、今般、試験条件を変更して、以下の試験が追加実施された。試験条件の主要な変更点は、①用量（用量依存性を明確にするために2用量から3用量に変更）、②一群の匹数（欠落値が出て例数が確保できるように一群3匹から5匹に変更）、③PK評価期間（消失相を十分に捉えられるように、投与後14日から投与後28日に延長）であった。

ラットに本薬1、3又は10mg/kgを単回静脈内投与した際の、血漿中本薬濃度のPKパラメータは下表のとおりであった。

ラットに本薬を単回静脈内投与した時のPKパラメータ

パラメータ	投与量		
	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg
n	4	5	5
AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	4,340 $\pm$ 1220	15,500 $\pm$ 1,200	45,900 $\pm$ 5,600
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	29.1 $\pm$ 0.5	94.5 $\pm$ 7.8	287 $\pm$ 13
CL( $\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$ )	5.75 $\pm$ 2.70*	3.84 $\pm$ 0.63	4.57 $\pm$ 0.79
V <sub>ss</sub> ( $\text{mL}/\text{kg}$ )	65.7 $\pm$ 5.8*	58.6 $\pm$ 8.4	60.8 $\pm$ 12.6
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (day)	10.2 $\pm$ 4.0*	11.1 $\pm$ 3.5	10.1 $\pm$ 4.1

平均値 $\pm$ 標準偏差、\* : n=3

## 2) 申請者による考察

初回承認申請時のラットPK試験では、本薬0.664及び10.1mg/kgを単回静脈内投与したとき、CLはそれぞれ8.37及び4.83mL/day/kgであり、t<sub>1/2 $\beta$</sub> はそれぞれ5.42及び12.3日、V<sub>ss</sub>はそれぞれ58.8及び79.5mL/kgであったが、今回の試験では本薬のPKは線形性を示し、CLは用量間ではほぼ同じであったことから、初回承認申請時のラットPK試験ではPK評価期間が不十分であったとの推察は裏付けられた、と申請者は考察している。

### <機構における審査の概要>

機構は、以下のように考える。

今般の追加試験と初回承認申請時のラットPK試験では、用量範囲、採血時点等の試験条件が異なるため、変更された試験条件以外の要因の影響は否定できないと考えるが、追加試験の結果から、ラットにおける本薬単回静脈内投与時の薬物動態特性に関しては、一定の評価がなされていると考える。

## 3.3 毒性試験に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

### 4.1 生物薬剤学に関する資料

#### <提出された資料の概略>

##### 1) 抗ペバシズマブ抗体の定量法

ヒト血清中の抗ペバシズマブ抗体の定量法は、本薬のFab部分に対する抗体を検出するELISA法、又はFc領域を含む本薬全体に対する抗体を検出する電気化学発光測定法(ECLA\_2法)により行われた。ELISA法のバリデーション試験報告書は初回承認申請時に提出されている。ECLA\_2法は、初回承認申請資料で用いられたECLA法が偽陽性を示す可能性があることとされたことから、偽陽性検出頻度を低減する新たな定量法として確立された（「平成21年8月21日付審査報告書 アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL」参照）。

### 4.2 臨床薬理に関する資料

#### <提出された資料の概略>

NSCLC患者における本薬のPKは、CPレジメン時及びGCレジメン時について検討された。

### 1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 JO19907、実施期間：2006年12月～実施中 [PKのデータカットオフ：20 年 月]

進行（StageⅢB/Ⅳ）又は術後再発の扁平上皮癌を除くNSCLCの化学療法未治療例183例（PK解析対象は57例）を対象に、ステップ1では本薬をCPレジメンと併用投与、ステップ2ではCPレジメンのみを投与又は本薬をCPレジメンと併用投与することとされた。CPレジメン併用時の本薬のPKが単回投与時（ステップ1）及び反復投与時（ステップ2）について検討された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、PTXは1日目に200mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静脈内投与と、CBDCAは1日目のPTX投与後にAUC 6mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静脈内投与と、及び本薬は1日目のCBDCA投与後に15mg/kgを30～90分間（初回投与では90±10分間）かけて点滴静脈内投与と設定された。

ステップ1及び2における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。

CPレジメン併用時の本薬のPKパラメータ

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg・day/mL)	MRT (day)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	V (mL/kg)
単回投与*1 (n=6)	314.8±40.4	3,025±896	14.8±3.3	10.3±2.4	5.42±1.87	75.9±12.6
反復投与*2 (n=51)	—	5,314±1,013	16.3±3.0	11.3±2.1	2.92±0.56	46.51±6.79*3

平均値±標準偏差、\*1：モデルに依存しない解析、\*2：1-コンパートメントモデル解析、

\*3：中心コンパートメントの分布容積

### 2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 AVF0757g、実施期間：1998年 月～1999年 月）

進行（StageⅢB/Ⅳ）又は術後再発のNSCLCの化学療法未治療例99例（PK解析対象は本薬62例、CBDCA 15例、PTX 14例）を対象に、CPレジメン（CP群）のみ、あるいは本薬7.5又は15mg/kg（BV7.5又はBV15）をCPレジメンと併用投与（BV7.5+CP群及びBV15+CP群）することとされ、本薬、CBDCA（血漿中総白金濃度）及びPTXのPKが検討された。

用法・用量は、本薬の1回投与量が7.5又は15mg/kgとされたこと、及びCBDCAの投与時間が15～30分間とされたこと以外は、JO19907試験と同一の設定とされた。

#### (1) 本薬のPKについて

本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。BV7.5+CP群とBV15+CP群における本薬のAUC<sub>inf</sub>比は用量比とほぼ同様であり、CL、V<sub>1</sub>、t<sub>1/2</sub>及びMRTに用量間での差異は認められなかった、と申請者は説明している。

CPレジメン併用時の本薬のPKパラメータ

投与群	AUC <sub>inf</sub> (µg・day/mL)	MRT(day)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL(mL/day/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)
BV7.5+CP群 (n=30)	2,950±1,085	16.2±5.12	11.2±3.55	2.98±1.39	42.9±9.1
BV15+CP群 (n=32)	6,162±1,897	15.5±3.81	10.7±2.64	2.75±1.16	39.4±8.69

平均値±標準偏差、1-コンパートメントモデル解析

#### (2) CBDCAのPKについて

血漿中総白金濃度のPKパラメータは下表のとおりであり、CP群及びBV15+CP群のAUC<sub>0-3h</sub>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。本薬が定常状態に達したと考えられる64日目のBV15+CP群におけるAUC<sub>0-3h</sub>は、CP群に比して35.1%高値を示したが、CBDCAの平均投与量がCP群（580.0mg）と比べてBV15+CP群（738.2mg）で27.3%高いことから、このAUC<sub>0-3h</sub>の差異は本薬の影響ではない、と申請者は説明している。

CPレジメン時又は本薬/CPレジメン併用時のCBDCA（血漿中総白金濃度）のPKパラメータ

投与群	AUC <sub>0-3h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	
	1日目	64日目
CP群 (n=6)	60.53±16.08	60.33±15.24
BV15+CP群 (n=9)	81.02±26.16	81.52±20.64

平均値±標準偏差

(3) PTXのPKについて

PTXのPKパラメータは、下表のとおりであった。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。1日目におけるBV15+CP群のAUC<sub>0-3h</sub>はCP群に比べ高値を示したが、これはBV15+CP群の1例では同群の中央値の約3倍のAUC<sub>0-3h</sub>を示したためであり、両群の中央値に差は認められなかった。以上から、PTXのPKは本薬による影響を受けないと考えられた、と申請者は説明している。また、AUC<sub>0-3h</sub>が高値を示した上記症例について、患者背景をBV15+CP群の他の7例と比較したが、1日目におけるAUC<sub>0-3h</sub>が高値を示した明確な理由は不明であった、と申請者は説明している。

CPレジメン時又は本薬/CPレジメン併用時のPTXのPKパラメータ

投与群	AUC <sub>0-3h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	
	1日目	64日目
CP群 (n=6)	6.44±1.74	7.75±1.38
BV15+CP群 (n=8)	9.04±5.49	7.98±2.08

平均値±標準偏差

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 BO17704、実施期間：2005年 月～2006年10月 [OSのデータカットオフ：20 年 月]）

進行（StageⅢB/Ⅳ）又は術後再発の扁平上皮癌を除くNSCLCの化学療法未治療例1,043例（PK解析対象は本薬138例、GEM 30例、CDDP 41例）を対象に、プラセボ（PL）あるいは本薬7.5又は15mg/kgをGCレジメンと併用投与（PL+GC群、BV7.5+GC群及びBV15+GC群）することとされ、本薬、GEM及びCDDP（血漿中総白金濃度）のPKが検討された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、GEMは1及び8日目に1,250mg/m<sup>2</sup>を30分間点滴静脈内投与と、CDDPは1日目に80mg/m<sup>2</sup>を1時間点滴静脈内投与と、及び本薬は1日目のGEM及びCDDP投与後に7.5又は15mg/kgを30～90分間かけて点滴静脈内投与と設定された。また、プラセボは、本薬と同様に、1日目のGEM及びCDDP投与後に30～90分間かけて点滴静脈内投与と設定された。

(1) 本薬のPKについて

BV7.5+GC群68例及びBV15+GC群70例（計138例、1,064測定点）を対象とした2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析（PPK）の結果、算出されたPKパラメータ（平均値±標準偏差）は、CLが232±67.1mL/day、V<sub>1</sub>が3.00±0.65L、V<sub>2</sub>が4.16±1.56Lであった。また、本試験を含む10試験（癌患者計731例、6,108測定点）を対象に、2-コンパートメントモデルを用いたPPK解析が実施された。その結果、CLについては体重及びアルブミンが、V<sub>1</sub>については体重が、本薬のPKに最も影響を及ぼす共変量として検出された。

(2) GEMのPKについて

サイクル1におけるGEMのPKパラメータは、いずれの群においても個体間変動が大きく（下表）、本薬がGEMのPKに及ぼす影響について、明確な結論は得られなかった、と申請者は説明している。

GCレジメン時又は本薬/GCレジメン併用時のGEMのPKパラメータ

投与群		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)
PL+GC 群 (n=9)	1日目 (サイクル1)	6.77±6.54	5.62±5.82* <sup>1</sup>
	8日目 (サイクル1)	7.42±11.5	6.25±9.05
BV7.5+GC 群 (n=13)	1日目 (サイクル1)	3.73±6.51	3.51±5.90
	8日目 (サイクル1)	3.32±2.81	3.48±2.44
BV15+GC 群 (n=8)	1日目 (サイクル1)	6.68±12.9	6.63±11.2* <sup>2</sup>
	8日目 (サイクル1)	8.18±13.3	8.24±12.0* <sup>2</sup>

平均値±標準偏差、\*1：n=8、\*2：n=7

### (3) CDDP の PK について

初回投与後の血漿中総白金の各群のPKパラメータはほぼ同等の値を示したことから（下表）、本薬がCDDPのPKに及ぼす影響は認められなかった、と申請者は説明している。

GCレジメン時又は本薬/GCレジメン併用時の血漿中総白金のPKパラメータ

投与群	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)
PL+GC 群 (n=9)	2.77±0.916	343±70.3
BV7.5+GC 群 (n=17)	2.19±0.526	337±110
BV15+GC 群 (n=15)	2.16±0.558	305±77.5

平均値±標準偏差

## 4) VEGF 濃度に関する検討

### (1) 国内JO19907試験

本薬の消失経路として、①本薬がVEGFと複合体を形成して消失する経路、②VEGF非結合型の本薬が消失する経路が考えられ、VEGF濃度に応じてVEGF結合型の本薬濃度が高くなる場合、VEGF濃度が本薬のCLに影響を及ぼす可能性が考えられることから、本薬投与開始前の血漿中VEGF濃度（本薬非結合型）と定常状態（64日目）における血清中本薬濃度との関係が検討されたが、明確な結論は得られなかった。

### (2) 海外AVF0757g試験

血漿中総VEGF濃度は、CP群28例、BV7.5+CP群29例、BV15+CP群33例で検討された。血漿中総VEGF濃度は、本薬の投与回数に応じた上昇傾向を示した。また、CP群、BV7.5+CP群及びBV15+CP群の最高血漿中総VEGF濃度はそれぞれ51.9±37.1、130.4±87.3及び324.8±215.4pg/mLであり、本薬の投与量に応じて上昇した。ラットにおいて本薬結合型VEGFのCLは非結合型VEGFの約1/3になることが示されていることから（「アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL 初回承認申請時資料概要」参照）、本薬の投与回数及び投与量に応じた血漿中総VEGF濃度の上昇は、本薬結合型VEGFのCLが低下したことに起因する、と申請者は考察している。

### (3) 海外BO17704試験

本薬投与開始前の血漿中総VEGF濃度等を共変量としたCox回帰分析及びロジスティック回帰分析を用いて、血漿中総VEGF濃度と無増悪生存期間（以下、PFS）及び奏効率との関係がそれぞれ検討された。その結果、血漿中総VEGF濃度とPFS及び奏効率との間に関連性は認められなかった、と申請者は説明している。

## 5) 抗ペバシズマブ抗体について

本薬投与開始前及び治験終了時に抗ペバシズマブ抗体が測定された。

国内JO19907試験では、投与開始前に124例で測定され、1例が陽性を示した。また、試験終了時（データカットオフ日：2008年■月■日）では93例（投与開始前に陽性を示した1例

を含む)で測定され、全例が陰性であった。2009年■月■日までに残り31例中21例の検体が収集され、その全例が陰性であったことが示されている。投与開始前の陽性例については、試験終了時に陰性であったこと、及びアレルギー反応に関連した有害事象は認められなかったことから、偽陽性反応であった可能性が高い、と申請者は考察している。

海外AVF0757g試験では、本薬投与開始前及び試験終了時ともに測定が行われた58例において、陽性例は認められなかった。

## 6) 本薬のPKに関する申請者による考察

### (1) NSCLC患者における本薬のPKについて

国内JO19907試験及び海外AVF0757g試験と海外BO17704試験では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国内外の臨床試験でほぼ同等であった(下表)。

64日目における血清中本薬濃度

投与量 試験番号	7.5mg/kg/3週		15mg/kg/3週		
	AVF0757g	BO17704	AVF0757g	BO17704	JO19907
トラフ値(µg/mL) (n)	59.6±28.1 (25)	53.1±17.4 (46)	144.6±120.1 (29)	98.8±34.8 (42)	116±45.6 (20)
ピーク値(µg/mL) (n)	241.0±69.7 (21)	209±76.8 (49)	508.2±167.1 (28)	433±124 (44)	450±97.3 (19)

平均値±標準偏差

JO19907試験の単回投与時の結果とAVF0757g試験の結果を比較すると、JO19907試験のAUC<sub>inf</sub>はAVF0757g試験に比べ低値を示し、CL及びV<sub>1</sub>は高値を示した。本薬は2相性の消失を示すが、AVF0757g試験は採血回数が少なく、1-コンパートメントモデルにより解析したため、当該試験ではAUC<sub>inf</sub>を過大評価し、CL及びV<sub>1</sub>を過小評価したと考えられる。一方、解析モデルや採血回数がAVF0757g試験とほぼ同様であったJO19907試験の反復投与時との比較では、CL及びV<sub>1</sub>に差異は認められなかった。以上より、JO19907試験の単回投与時とAVF0757g試験とのPKパラメータの差異は用いたモデルに起因するものと考えられる。

JO19907試験とBO17704試験の結果を比較すると、JO19907試験の単回投与時のCL及びV<sub>1</sub>はBO17704試験に比べ高値を示したが、JO19907試験の反復投与時のCL及びV<sub>1</sub>はBO17704試験に比べ若干低値を示した。JO19907試験の単回投与時に比べ、JO19907試験の反復投与時及びBO17704試験では1回投与当たりの採血回数が少なかった。また、用いたモデルがJO19907試験の反復投与時では1-コンパートメントモデルであるのに対し、BO17704試験では2-コンパートメントモデルであることから、JO19907試験の反復投与時ではCL及びV<sub>1</sub>を過小に評価した可能性が考えられた。JO19907試験とBO17704試験の定常状態での血清中本薬濃度には差がないことから、JO19907試験の反復投与時とBO17704試験とのPKパラメータの差異は用いたモデルに起因するものと考えられる。

### (2) NSCLC患者と他癌腫患者における本薬のPKについて

NSCLC以外の癌腫の患者を対象に本薬1~20mg/kgを1、2又は3週間隔で静脈内投与した海外8試験(計491例)の結果に基づき算出されたPKパラメータ(中央値)は、CLが242±80.7mL/day、V<sub>1</sub>が2.95±0.61L、V<sub>2</sub>が4.01±1.23Lであり、海外BO17704試験のPKパラメータとの間に差異は認められなかった。

また、本薬1~20mg/kgを1、2又は3週間隔で投与した10試験(癌患者計731例、6,108測定点)を対象に、2-コンパートメントモデルを用いたPPK解析の結果、CL、V<sub>1</sub>及びV<sub>2</sub>のいずれに対しても癌腫は有意な共変量として検出されなかった。

さらに、JO19907試験における本薬15mg/kg単回投与時のAUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>は、日本人結腸・直腸癌患者に本薬3、5又は10mg/kgを単独で単回投与したとき(JO18157試験)(「アバスタン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL 初回承認申請時資料概要」参照)の値からほぼ用

量比で増大しており、日本人NSCLC患者と結腸・直腸癌患者との間に明らかなPKの差異は認められなかった。

#### <機構における審査の概略>

##### 1) NSCLC患者と他癌腫患者における本薬のPKについて

機構は、提出された資料において、NSCLC患者と他癌腫患者との間にPKの明らかな差異は認められていないと考える。

##### 2) CPレジメン又はGCレジメン併用時の本薬のPKについて

申請者は、定常状態における血清中本薬濃度及び本薬のPKパラメータの比較検討から、併用レジメンが異なるJO19907試験、AVF0757g試験及びBO17704試験において、本薬のPKに差異は認められていない旨を説明している（「<提出された資料の概略> 6) (1) NSCLC患者における本薬のPKについて」の項参照）。

機構は、当該3試験では、採血回数やPKの解析方法等が異なるため、PKパラメータについて試験間での厳密な比較を行うことは困難と考えるものの、本薬のPKに、併用化学療法レジメン（CPレジメン又はGCレジメン）による明らかな差異は認められていないと考える。

##### 3) 本薬/CPレジメン併用時におけるCBDCAのPKについて

AVF0757g試験において、CBDCA（血漿中総白金濃度）の  $AUC_{0-3h}$  が CP 群に比し BV15+CP 群で高値を示した点について、申請者は、投与群間での CBDCA 投与量（実投与量）の差異に起因すると考察している（「<提出された資料の概略> 2) (2) CBDCA の PK について」の項参照）。

機構は、 $AUC_{0-3h}$  の差異について議論する際には、実投与量ではなく、目標投与量に対する実投与量の割合を群間で比較する必要があると考えることから、CP群及びBV15+CP群における目標投与量に対する実投与量の割合を説明するよう申請者に照会中である。

#### 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の計 4 試験が提出された（下表）。

臨床試験一覧（評価資料）

地域	試験番号	相	対象	有効性評価例数	用法・用量	主な評価項目
国内	JO19907	II	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く進行(stage IIIB/IV)又は術後再発のNSCLC	181 CP群：58 BV15+CP群：123	21日間を1サイクルとして、1日目に、PTXは200mg/m <sup>2</sup> 、CBDCAはAUC 6mg・min/mL相当量、本薬は15mg/kgを静脈内投与	安全性、PFS、PK
海外	AVF0757g	II	化学療法未治療の進行(stage IIIB/IV)又は術後再発のNSCLC	79* CP群：25 BV7.5+CP群：22 BV15+CP群：32	21日間を1サイクルとして、1日目に、PTXは200mg/m <sup>2</sup> 、CBDCAはAUC 6mg・min/mL相当量、本薬は7.5又は15mg/kgを静脈内投与	TTP、奏効率、安全性、PK
	E4599	II/III	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く進行(stage IIIB/IV)又は術後再発のNSCLC	878 CP群：444 BV15+CP群：434	21日間を1サイクルとして、1日目に、PTXは200mg/m <sup>2</sup> 、CBDCAはAUC 6mg・min/mL相当量、本薬は15mg/kgを静脈内投与	OS、安全性
	BO17704	III		1,043 PL+GC群：347 BV7.5+GC群：345 BV15+GC群：351	21日間を1サイクルとして、GEMは1日目及び8日目に1,250mg/m <sup>2</sup> 、CDDPは1日目に80mg/m <sup>2</sup> 、本薬は1日目に7.5又は15mg/kgを静脈内投与	PFS、安全性、PK

CP：カルボプラチン（CBDCA）＋パクリタキセル（PTX）、GC：ゲムシタピン塩酸塩（GEM）＋シスプラチン（CDDP）、BV7.5：本薬7.5 mg/kg/3週、BV15：本薬15mg/kg/3週、PL：プラセボ、PFS：無増悪生存期間、TTP：無増悪期間、OS：全生存期間

\*：本承認申請では、無作為化された99例のうち、申請効能・効果から除外されている扁平上皮癌患者20例を除いた79例が有効性解析対象とされた。

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、各臨床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」の項に、またPKに関する試験成績は「4.1 生物薬剤学に関する資料」及び「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第II相試験（試験番号JO19907、公表論文：なし、実施期間：2006年12月～実施中〔有効性のデータカットオフ：20██年██月、安全性のデータカットオフ：20██年██月〕）

放射線治療が不可能な局所進行（Stage III B）、転移（Stage IV）又は術後再発の扁平上皮癌を除くNSCLCの化学療法未治療例を対象に、日本人にPTXとCBDCAの併用化学療法レジメン（CPレジメン）と本薬15mg/kg/3週を併用投与した時の安全性（ステップ1では初期安全性）、PK及び有効性の確認、並びに同様の条件で実施されたE4599試験結果とのPFSの類似性の検討を目的として、非盲検無作為化比較試験が国内19施設で実施された。本試験は、ステップ1（目標症例数6例）でCPレジメンと本薬15mg/kgの併用化学療法レジメンの初期安全性を確認した後にステップ2へ移行し、ステップ2（目標症例数180例）ではCPレジメン群（CP群）と、CPレジメンに本薬15mg/kg/3週を併用する群（BV15+CP群）を比較することとされた。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に、PTXは200mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて、CBDCAはPTX投与後にAUC 6mg・min/mL相当量を30分以上かけて、本薬はCBDCA投与後に15mg/kgを30～90分間（初回投与は90分間）かけて、それぞれ点滴静脈内投与することとされた。両群ともにCPレジメンの治療期間は最大6サイクルまでとされ、6サイクル完了後に「本薬単独投与移行基準」をすべて満たすBV15+CP群の被験者は、投与中止基準に抵触するまで本薬を単独投与することが可能とされた。

本試験では、ステップ1に登録された6例及びステップ2に登録され無作為化された180例（CP群59例、BV15+CP群121例）から、投与前中止例3例を除外した183例（ステップ1：BV15+CP群6例、ステップ2：CP群58例、BV15+CP群119例）が安全性解析集団とされた。

また、安全性解析集団から、標的病変が存在しないと判断された2例を除外した181例（ステップ1：BV15+CP群6例、ステップ2：CP群58例、BV15+CP群117例）が最大の解析対象集団（以下、FAS）とされた。有効性解析対象はステップ2のFAS 175例とされた。

有効性について、主要評価項目であるPFSの結果は下表のとおりであった。

	CP 群	BV15+CP 群
症例数	58	117
PFS 中央値 [95%CI] , カ月	5.9 [4.2, 6.5]	6.9 [6.1, 8.3]
HR [95%CI]	0.61 [0.42, 0.89]	
p 値 (層別 log-rank 検定*)	0.0090	

HR：ハザード比、\*：PS (0 vs 1)、ステージ (III B vs. IV vs. 再発) 及び性別が層とされた。

安全性について、治験期間中（治験薬初回投与日から最終投与28日後まで）にBV15+CP群（ステップ2）で1例（喀血）に死亡が認められ、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

## 2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 AVF0757g、公表論文：J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91、実施期間：1998年 月～1999年 月）

局所進行（癌性胸水を有する Stage III B）、転移（Stage IV）又は術後再発の NSCLC の化学療法未治療例を対象（目標症例数 90 例）に、CP レジメン（CP 群）と、本薬（7.5 又は 15mg/kg/3 週）と CP レジメンの併用投与（以下、BV7.5+CP 群又は BV15+CP 群）の有効性、安全性、PK 及び薬力学を検討することを目的として、非盲検無作為化試験が米国 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の1回投与量が7.5又は15mg/kg/3週とされたこと及びCBDCAの投与時間が15～30分間とされたこと以外は、JO19907試験と同一の設定である。投与期間は、CP レジメンと本薬を6サイクル併用し、6サイクル終了時点で死亡又は病勢進行に至っていない患者では、本薬単独投与を病勢進行又は18サイクルまで継続することが可能とされた。また、CP群で初回投与日から378日以内に病勢進行に至った患者に限り、二次治療として本薬15mg/kg/3週の単独投与が認められ、再度、病勢進行が認められるまで又は18サイクルまで投与可能とされた。

本試験では、99 例（CP 群 32 例、BV7.5+CP 群 32 例、BV15+CP 群 35 例）が無作為化され、有効性の解析対象とされた。

有効性について、全集団（99例）と扁平上皮癌患者20例を除く集団79例（CP群25例、BV7.5+CP群22例、BV15+CP群32例）における、主要評価項目である主治医評価に基づく奏効率と無増悪期間（以下、TTP）の結果は、下表のとおりであった。また、各集団における各群のKaplan-Meier曲線は下図のとおりであった。なお、後述のとおり、本試験では本薬投与を受けた66例（BV7.5+CP群32例、BV15+CP群34例）のうち6例に生命を脅かす喀血が認められ、そのリスク因子として扁平上皮癌が同定された。そのため、扁平上皮癌を除く集団に対する評価が後解析として実施された。

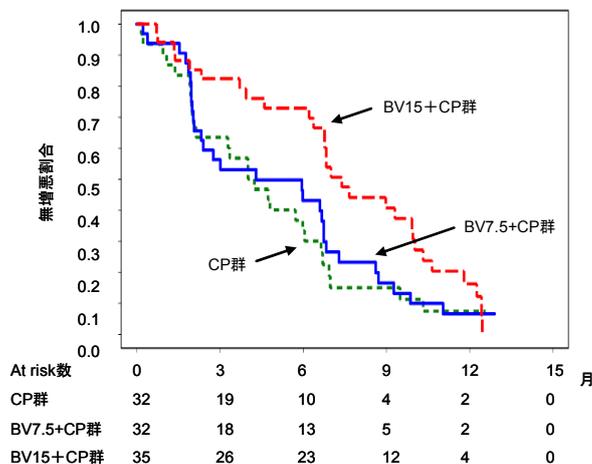
各集団における奏効率と TTP

	全集団 (99 例)			扁平上皮癌を除いた集団 (79 例)		
	CP 群	BV7.5+CP 群	BV15+CP 群	CP 群	BV7.5+CP 群	BV15+CP 群
症例数	32	32	35	25	22	32
奏効率	18.8	28.1	31.4	12.0	31.8	31.3
[95%CI] , %	[7.9, 37.0]	[14.4, 47.0]	[17.4, 49.4]	[2.5, 31.2]	[13.9, 54.9]	[16.1, 50.0]
p 値 <sup>*2</sup> (Pearson $\chi^2$ 検定)		0.3760	0.2336		0.0976	0.0857

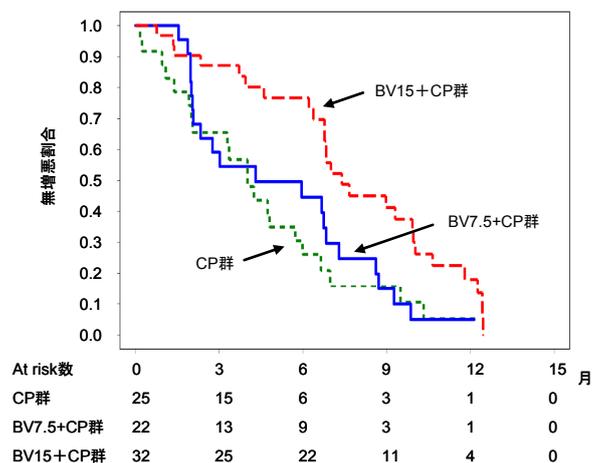
症例数	32	32	34* <sup>1</sup>	25	22	32
TTP 中央値	4.2	4.3	7.4	4.0	4.3	7.4
[95%CI] , カ月	[2.0, 6.0]	[2.1, 6.7]	[6.8, 10.0]	[2.0, 5.7]	[2.1, 6.8]	[6.8, 10.0]
HR		0.89	0.54		0.85	0.41
[95%CI]		[0.53, 1.51]	[0.32, 0.93]		[0.46, 1.57]	[0.22, 0.75]
p 値* <sup>2</sup>		0.6673	0.0234		0.5963	0.0028
(log-rank 検定)						

\*1: 治療開始前に脳転移が発見された1例を除外

\*2: 多重性の調整なし



全集団におけるTTPのKaplan-Meier曲線



扁平上皮癌を除いた集団におけるTTPのKaplan-Meier曲線

安全性について、99例のうち治験薬が投与されなかったBV15+CP群の1例を除いた98例（CP群32例、BV7.5+CP群32例、BV15+CP群34例）が安全性解析対象とされた。治験期間中（治験薬初回投与日から最終解析時のデータカットオフ日まで）にCP群で17例（53.1%）、BV7.5+CP群で18例（56.3%）、BV15+CP群で16例（47.1%）に死亡が認められ、このうち病勢進行による死亡はCP群で16例（クロスオーバー集団：10/19例）、BV7.5+CP群で14例、BV15+CP群で12例であった。有害事象による死亡はCP群で1例（敗血症）、BV7.5+CP群で4例（出血、咯血、肝不全及び不明各1例）、BV15+CP群で4例（嚥下性肺炎、肺出血、慢性閉塞性肺疾患及び気管支肺アスペルギルス症各1例）に認められ、このうちBV7.5+CP群3例（出血、咯血及び不明各1例）、BV15+CP群2例（嚥下性肺炎及び肺出血各1例）について

は、本薬との因果関係は否定できないと判断された。

なお、本試験では本薬が投与された66例のうち6例（腺癌患者2例及び扁平上皮癌患者4例、うち腺癌患者2例、扁平上皮癌患者2例死亡）に生命を脅かす咯血が認められた。当該6症例を「ケース」とし、本薬併用群の咯血／肺出血非発現例から個々のケースと年齢、性別及びPSでマッチングさせた24例を「コントロール」として選定し、リスク因子の解析が行われた結果、背景因子（組織型、抗凝固剤の治療歴、放射線療法の治療歴、抗リウマチ/抗炎症薬の治療歴、本薬投与、アテローム性動脈硬化症の既往歴、中心性の病変及び腫瘍の空洞化）のうち、「扁平上皮癌」及び「本薬投与」が最も可能性の高い致死性の咯血のリスク因子であることが示唆された。このことから、以後に実施されたNSCLC患者を対象とした臨床試験においては、対象患者から扁平上皮癌は除外することとされた。

### 3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号 E4599 試験、公表論文：N Engl J Med 2006; 355: 2542-50、実施期間：2001年7月～2005年 月 月）

局所進行（癌性胸水を有する StageⅢB）、転移（StageⅣ）又は術後再発の扁平上皮癌を除く NSCLC の化学療法未治療例を対象（目標症例数 842 例）に、CP レジメン（CP 群）と、本薬 15mg/kg/3 週と CP レジメンの併用投与（BV15+CP 群）の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検無作為化試験が海外 3 カ国 256 施設で実施された。なお、病理組織型が混在している場合には、優位な病理組織型として取り扱われた。ただし、小細胞の要素がある場合には組入れ対象外とされた。また、本試験では、脳転移のある患者は除外された。さらに、試験実施中に咯血の既往を有する患者に Grade5 の咯血が発現したため、試験途中から咯血（ティースプーン 1/2 以上の鮮血）の既往のある患者が組入れ対象から除外された。

用法・用量は、CBDCA の投与時間が 15～30 分間とされたこと以外は、JO19907 試験と同一の設定である。CP レジメンの治療期間は最大 6 サイクルまでとされ、BV15+CP 群では 6 サイクル完了時点で死亡又は病勢進行に至っていない患者は、病勢進行まで本薬を単独投与することが可能とされた。

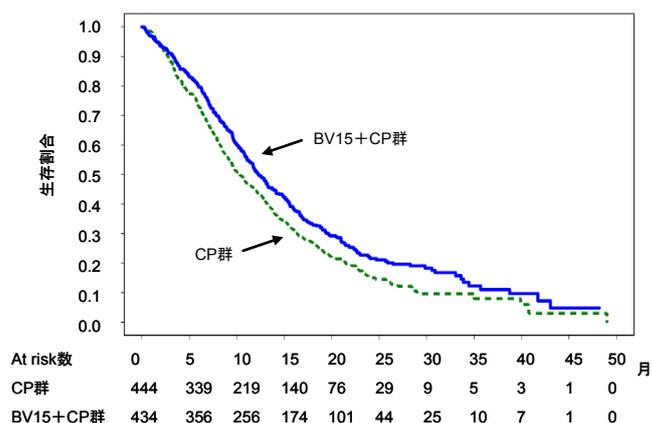
本試験では、有効性に関する 2 回の間中間解析が計画された。第 1 回・第 2 回中間解析と最終解析の有意水準（両側）は O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いて調整され、それぞれ 0.0024、0.016 及び 0.0448 とされた。2005 年 月 日をデータカットオフ日として第 2 回中間解析が実施された結果、本薬の有効性が検証されたため、独立データモニタリング委員会より試験成績の公表を勧告された。なお、第 2 回中間解析後も有効性データが収集され、本申請では、2005 年 月 日をデータカットオフ日とした成績が報告された。

無作為化された 878 例全例が有効性の解析対象とされ、治験薬を少なくとも 1 回受けた 868 例（CP 群 441 例、BV15+CP 群 427 例）が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である全生存期間（以下、OS）の結果は下表のとおりであり、BV15+CP 群の CP 群に対する優越性が検証された。

各群のOSの結果		
	CP 群	BV15+CP 群
症例数	444	434
死亡数	363 (81.8%)	335 (77.2%)
OS 中央値 [95%CI] , カ月	10.3 [9.36, 11.73]	12.3 [11.30, 13.73]
HR [95%CI]	0.80 [0.69, 0.93]	
p 値 (層別 log-rank 検定*)	0.0030	

\*：測定可能病変の有無、前放射線療法の有無、体重減少 (< 5% vs. ≥ 5%)、ステージ (ⅢB vs. Ⅳ又は再発) が層とされた。



OSのKaplan-Meier曲線

安全性について、試験期間中（治験薬初回投与日からOS最終解析時のデータカットオフ日まで）にCP群で361例（81.9%）、BV15+CP群で329例（77.0%）に死亡が認められ、このうち病勢進行による死亡はCP群で326例、BV15+CP群で287例であった。治験薬初回投与日から最終投与30日後までに認められた有害事象による死亡は、CP群で9例（喀血、急性呼吸窮迫症候群、低酸素症、肺障害、脳出血、突然死、胃腸出血／肝不全／心筋虚血、腎不全及びうつ病各1例）及びBV15+CP群で23例（喀血5例、心筋虚血及び好中球減少性感染各3例、呼吸困難、肺臓炎、出血及び脳虚血各2例、感染、塞栓症、吐血及び胃炎各1例）に認められた。CP群4例（急性呼吸窮迫症候群、突然死、胃腸出血／肝不全／心筋虚血及び腎不全各1例）及びBV15+CP群21例（呼吸困難及び肺臓炎各1例を除く全例）については、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

**4) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 BO17704 試験、公表論文：J Clin Oncol 2009 ;27:1227-34、実施期間：2005年 月～2006年10月 [OSのデータカットオフ：20 年 月]**

手術不能な局所進行（鎖骨上リンパ節転移、癌性胸水又は心嚢液を有するStageⅢB）、転移（StageⅣ）又は術後再発の扁平上皮癌を除くNSCLCの化学療法未治療例を対象（目標症例数1,050例）に、GEM及びCDDPの併用化学療法レジメン（GCレジメン）にプラセボ、本薬7.5又は15mg/kg/3週を併用投与したとき（それぞれ、PL+GC群、BV7.5+GC群、BV15+GC群）の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照二重盲検無作為化試験が海外20カ国150施設で実施された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、GEMは各サイクルの1日目及び8日目に1,250mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて、CDDPは1日目に80mg/m<sup>2</sup>を1時間以上かけて、本薬（7.5又は15mg/kg/3週）及びプラセボは1日目のGEM及びCDDP投与後に30～90分（初回投与は90分間）かけて、それぞれ点滴静脈内投与することとされた。GCレジメンの治療期間は最大6サイクルまでとされた。6サイクル完了時点で死亡又は病勢進行に至っていない場合は盲検を解除し、PL+GC群では経過観察のみ、本薬併用群では病勢進行又は18サイクル終了のいずれか早い方まで本薬投与を継続することとされた。しかしながら、20 年 月 日付けで、6サイクル完了後も盲検を維持し、死亡又は病勢進行に至っていない場合は、本薬又はプラセボ投与を病勢進行まで継続することと改訂された。なお、病勢進行後のPL+GC群の患者に対する本薬投与は許容されなかった。

無作為化された1,043例（PL+GC群347例、BV7.5+GC群345例、BV15+GC群351例）がintent-to-treat（ITT）集団とされ、有効性解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった57例を除く986例（PL+GC群327例、BV7.5+GC群330例、BV15+GC群329例）が安全性解析対象とされた。

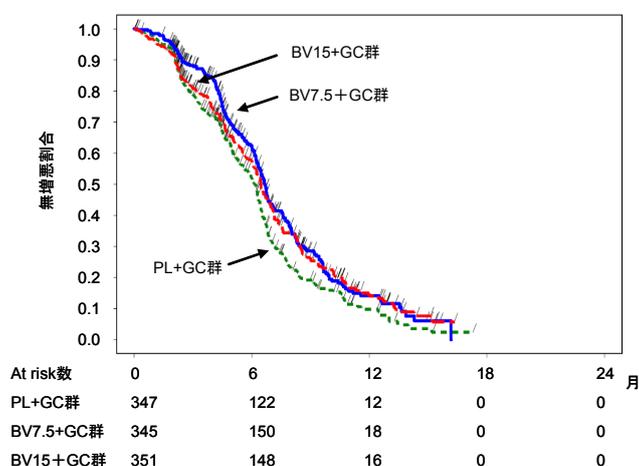
本試験開始時の主要評価項目はOSとされたが、E4599試験の結果が公表されたこと及び

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤等の二次治療薬が汎用されるようになってきたこと等を踏まえ、試験途中で主要評価項目がPFSに変更され、OSは副次評価項目とされた。また、本試験では、PL+GC群とBV7.5+GC群及びBV15+GC群のPFSをそれぞれ比較することを主目的として、閉検定手順に基づき3群間すべてで対比較がlog-rank検定を用いて実施された。なお、BV7.5+GC群及びBV15+GC群の比較結果は探索的なものと位置付けられた。

有効性について、各群のPFS及びOSの結果は下表のとおりであった。主要評価項目であるPFSについては、BV7.5+GC群及びBV15+GC群のPL+GC群に対する優越性が検証された。なお、BV7.5+GC群とBV15+GC群のPFSを比較した結果、有意差は認められなかった ( $p = 0.4578$ )。

各群の PFS 及び OS の結果

		PL+GC 群	BV7.5+GC 群	BV15+GC 群
症例数		347	345	351
PFS	死亡又は増悪数	229 (66.0%)	213 (61.7%)	223 (63.5%)
	PFS 中央値 [95%CI] , カ月	6.1 [5.6, 6.4]	6.7 [6.3, 6.9]	6.5 [6.1, 6.9]
	HR [95%CI]		0.75 [0.62, 0.91]	0.82 [0.68, 0.98]
	p 値 (log-rank 検定)		0.0082	0.0301
OS	死亡数	240 (69.2%)	233 (67.5%)	242 (68.9%)
	OS 中央値 [95%CI] , カ月	13.1 [11.8, 15.2]	13.6 [11.8, 15.8]	13.4 [11.1, 15.1]
	HR [95%CI]		0.93 [0.78, 1.11]	1.03 [0.86, 1.23]
	p 値 (log-rank 検定)		0.4203	0.7613



PFSのKaplan-Meier曲線

安全性について、試験期間中（治験薬初回投与日から PFS 最終解析時のデータカットオフ日まで）に PL+GC 群で 113 例 (34.6%)、BV7.5+GC 群で 107 例 (32.4%)、BV15+GC 群で 109 例 (33.1%) に死亡が認められ、このうち病勢進行による死亡は PL+GC 群で 79 例、BV7.5+GC 群で 79 例、BV15+GC 群で 76 例であった。治験薬初回投与日から最終投与 28 日後までに認められた有害事象による死亡は、PL+GC 群で 17 例（呼吸不全 5 例、心肺停止及び心筋梗塞各 2 例、慢性閉塞性肺疾患、心肺不全、心停止、敗血症性ショック、心血管不全、死亡、吐血及び硬膜下血腫各 1 例）、BV7.5+GC 群で 17 例（喀血及び肺塞栓症各 3 例、気管支出血、気胸、急性呼吸不全、心肺停止、心肺不全、心筋梗塞、心停止、気管支肺炎、肺膿瘍、脳血管発作及び脳梗塞各 1 例）、BV15+GC 群で 20 例（喀血、肺塞栓症、心肺不全及び気道感染各 2 例、嚥下性肺炎、心肺停止、心停止、蓄膿、肺炎、肺敗血症、心血管不全、死亡、疾患進行、突然死、発熱性好中減少症及び腫瘍崩壊症候群各 1 例）に認められた。PL+GC 群 2 例（呼吸不全及び吐血各 1 例）、BV7.5+GC 群 7 例（喀血 2 例、肺塞栓症、

心肺停止、心筋梗塞、脳血管発作及び脳梗塞各 1 例)、BV15+GC 群 5 例 (喀血、心肺不全、心血管不全、突然死及び発熱性好中球減少症各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

## <機構における審査の概略>

### 1) 審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、進行・再発の NSCLC に対する本薬の有効性を評価する上で最も重要な試験は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法 (CP 又は GC レジメン) と本薬の併用投与により、扁平上皮癌を除く進行・再発の NSCLC 患者を対象に実施された海外第 II/III 相試験 (E4599 試験) 及び海外第 III 相試験 (BO17704 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、BO17704 試験において使用された GEM の用法・用量は、国内の承認用法・用量と異なるが、国内外で標準とされている GC レジメンへの本薬の併用効果という見地から、進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬と GC レジメンの併用について評価を行うことは可能と判断した。

また、安全性については、日本人の NSCLC 患者を対象に CP レジメンと本薬の併用投与で実施した国内第 II 相試験 (JO19907 試験) を中心に検討を行う方針とした。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 2) 有効性について

機構は、以下の検討の結果、進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、CP 又は GC レジメンとの併用投与において、本薬の有効性は示されたと判断した。

なお、国内 JO19907 試験成績は、症例数は限定的ではあるものの、当該試験の主要評価項目である PFS について、日本人においても海外 E4599 試験で得られた成績と同様の傾向が認められていることから、本薬の日本人 NSCLC に対する有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### (1) BO17704 試験の有効性の評価項目について

BO17704 試験の主要評価項目は、試験開始時に OS と設定されていたが、E4599 試験の結果が公表されたこと及び当該疾患領域の二次治療薬剤の医療環境の推移から、試験開始後に PFS に変更された。

機構は、進行・再発の NSCLC に対しては、二次治療で延命効果を示す薬剤が使用可能であることから、初回治療例を対象とした当該試験において、PFS を主要評価項目として有効性の評価を行うことは可能であると判断した。

#### (2) E4599 試験及び BO17704 試験の有効性の評価結果について

E4599 試験及び BO17704 試験では、下表のとおり、いずれの試験においても主要評価項目である OS 又は PFS について、本薬併用群の優越性が検証された。したがって、進行・再発の NSCLC に対する一次治療として、CP 又は GC レジメンとの併用において本薬の有効性は示されたと判断した。なお、本薬の用量については、用法・用量の項で議論する。

E4599試験及びBO17704試験におけるOS及びPFSの結果

試験	E4599 試験			BO17704 試験	
	OS			PFS	
主要評価項目	CP 群	BV15+CP 群	PL+GC 群	BV7.5+GC 群	BV15+GC 群
症例数	444	434	347	345	351
中央値 (カ月)	10.3	12.3	6.1	6.7	6.5
HR [95% CI]	0.80 [0.69, 0.93]			0.75 [0.62, 0.91]	0.82 [0.68, 0.98]
p 値	0.0030 <sup>*1</sup>			0.0082 <sup>*2</sup>	0.0301 <sup>*2</sup>

\*1 : 層別 log-rank 検定、\*2 : log-rank 検定

### (3) 日本人における有効性について

主要評価項目であるPFSの結果は、「<提出された資料の概略> 1) 国内第Ⅱ相試験」の項に示したとおり、日本人においても本薬併用群で、海外E4599試験で得られた成績と同様の傾向が認められた。

### 3) 安全性について

機構は、以下の検討の結果、①発現した有害事象は、使用される個々の薬剤に特有な事象であり、未知の有害事象は認められていないことを確認し、②進行・再発のNSCLC患者に対する一次治療として、CP又はGCレジメンと本薬の併用において、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師が、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等、適切に管理を行う限り、本薬は忍容可能であると判断した。

ただし、多剤併用により様々な臓器に種々の有害事象が発現すること、及び本薬と併用する化学療法レジメンの安全性プロファイルが異なることから、患者の状態を把握した上で本薬使用の適否の検討と化学療法レジメンの選択を行い、投与中の観察を十分に行う必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### (1) 国内外で発現した有害事象の差異について

申請者は、国内外で発現した有害事象の差異について、以下のように説明している。

①E4599試験の有害事象は、初回投与時から最終投与30日後までに発現したGrade4～5の血液毒性、Grade3以上の非血液毒性の有害事象及び全Gradeの喀血についての情報のみが収集されたこと、②BO17704試験で使用されたGCレジメンを用いた国内臨床試験は実施されていないことから、Grade3以上の有害事象（発現率5%以上）に関するE4599試験とJO19907試験の比較を行った（下表）。

骨髄毒性（好中球数減少及び白血球数減少）の発現率は、海外と比較して日本人の本薬併用群で高かったが、日本人では対照群でも骨髄毒性の発現率はE4599試験より高かったことから、本薬に起因するものではないと考えられた。また、発現した有害事象は、本薬の休薬、又は併用する化学療法剤の減量等の処置により、治療継続可能な事象がほとんどであり、骨髄毒性に関連する発熱性好中球減少症についても、本薬の併用による日本人での明らかな発現率の上昇は認められなかった。したがって、日本人に対する本薬の併用投与時には骨髄毒性の増強に留意する必要があるものの、患者経過の観察及び適切な処置により、臨床上で対応可能と考えられた。

高血圧について、海外試験と比較して、国内試験の本薬の併用投与群で発現率が高い傾向であったが、Grade4の発現は認められておらず、コントロール可能な事象と考えられた。

以上の検討の結果から、海外と比較して、骨髄毒性を除き、本薬の投与による日本人の安全性プロファイルに大きな差異はなく、安全性上留意すべき日本人特有の事象は特にないと考えられた。

発現率5%以上の有害事象（Grade3以上）

有害事象名	E4599試験		JO19907試験	
	CP群 (N=441) [n (%) ]	BV15+CP群 (N=427) [n (%) ]	CP群 (N=58) [n (%) ]	BV15+CP群 (Step 1+2) (N=125) [n (%) ]
発現例数	286 (64.9)	327 (76.6)	54 (93.1)	121 (96.8)
発現件数	758	964	124	349
好中球数減少 <sup>*1</sup>	76 (17.2)	112 (26.2)	49 (84.5)	114 (91.2)
白血球数減少 <sup>*1</sup>	11 (2.5)	18 (4.2)	24 (41.4)	62 (49.6)
ヘモグロビン減少 <sup>*1</sup>	4 (0.9)	0	5 (8.6)	14 (11.2)
リンパ球数減少	0	0	7 (12.1)	11 (8.8)
血小板数減少 <sup>*1</sup>	1 (0.2)	7 (1.6)	5 (8.6)	6 (4.8)

発熱性好中球減少症	8 (1.8)	19 (4.4)	4 (6.9)	11 (8.8)
高血圧	3 (0.7)	32 (7.5)	0	14 (11.2)
末梢性ニューロパシー*2	48 (10.9)	39 (9.1)	3 (5.2)	11 (8.8)
血中ナトリウム減少	5 (1.1)	15 (3.5)	0	8 (6.4)
食欲不振	17 (3.9)	22 (5.2)	1 (1.7)	7 (5.6)
ALT 増加	3 (0.7)	5 (1.2)	3 (5.2)	6 (4.8)
悪心	25 (5.7)	26 (6.1)	0	3 (2.4)
感染	15 (3.4)	28 (6.6)	0	2 (1.6)
呼吸困難	66 (15.0)	55 (12.9)	1 (1.7)	0
脱水	18 (4.1)	22 (5.2)	0	0
疲労	57 (12.9)	67 (15.7)	0	4 (3.2)
嘔吐	20 (4.5)	24 (5.6)	0	2 (1.6)

\*1 : E4599 試験では Grade4 以上、\*2 : E4599 試験では末梢性感覚ニューロパシー

機構は、以下のように考える。

JO19907 試験と E4599 試験は有害事象の収集方法等が異なることから、国内外の試験における安全性プロファイルを厳密に比較することは難しいが、日本人においても CP レジメンと本薬の併用は、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師が適切に処置を行うことで忍容可能であると判断した。

## (2) 用量別の安全性について

申請者は、本薬 7.5mg/kg/3 週と 15mg/kg/3 週の安全性の差異について、BO17704 試験及び AVF0757g 試験の結果を基に、以下のとおり説明している。

### 本薬の用量間差が示唆された全Grade又はGrade3以上の有害事象

有害事象名	BO17704試験				AVF0757g 試験			
	本薬7.5mg/kg (N=330) [n (%)]		本薬15mg/kg (N=329) [n (%)]		本薬7.5mg/kg (N=22) [n (%)]		本薬15mg/kg (N=31) [n (%)]	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高血圧	76 (23.0)	21 (6.4)	102 (31.0)	28 (8.5)	3 (13.6)	0	5 (16.1)	2 (6.5)
頭痛	66 (20.0)	6 (1.8)	85 (25.8)	4 (1.2)	8 (36.4)	1 (4.5)	16 (51.6)	2 (6.5)
鼻出血	89 (27.0)	5 (1.5)	102 (31.0)	10 (3.0)	9 (40.9)	0	14 (45.2)	0
嘔吐	165 (50.0)	24 (7.3)	152 (46.2)	31 (9.4)	4 (18.2)	2 (9.1)	8 (25.8)	1 (3.2)
下痢	61 (18.5)	3 (0.9)	56 (17.0)	2 (0.6)	4 (18.2)	1 (4.5)	13 (41.9)	1 (3.2)

異なる化学療法レジメンと併用した両試験に共通して、本薬との用量相関性が認められた全 Grade の有害事象は、高血圧、頭痛及び鼻出血であり、Grade3以上の有害事象は高血圧のみであった。また、鼻出血及び嘔吐については、BO17704試験のみにおいて Grade3以上の発現率に用量間差がみられた。

以上の検討の結果から、一部の有害事象については、本薬の用量に依存的な発現率の上昇が認められるが、臨床的に重大な差ではないと考える。また、安全性における本薬の用量相関性は、併用する化学療法レジメンによって異なる可能性は低いと考える。

機構は、用量別の安全性について、以下のように考える。

両用量間で比較して、本薬の用量に依存して発現率の上昇する有害事象が一部認められるものの、発現率が上昇した有害事象の内容から、ともに忍容可能と判断した。また、実施された臨床試験の結果からは、15mg/kg/3週よりも7.5mg/kg/3週の方がより安全性が高いという情報は得られていないことから、7.5mg/kg で本薬を投与する場合であっても、15mg/kg

と同様に注意が必要であると考えます。

以上の検討の結果から、CP 又は GC レジメンと本薬を併用するにあたっては、用量又は併用する化学療法レジメンにかかわらず、患者の状態を慎重に把握し、注意して投与する必要があると考えます。なお、本薬の用量に依存して発現率の上昇が認められる有害事象に関する情報については、医療現場へ適切に提供される必要があると考えます。

### (3) 咯血／肺出血について

申請者は、国内外における咯血／肺出血の発現率の差について、以下のように説明している。

全 Grade の咯血／肺出血の発現率は、海外試験に比べて国内試験の方が高かったが、国内試験で認められた咯血／肺出血のほとんどは Grade1 の血痰であり、Grade3 以上の発現は 1/125 例 (0.8%) のみであった。しかしながら、海外においては、本薬投与後に発現した咯血により致命的な経過をたどった患者が認められていることから、咯血／肺出血は本薬の安全対策上、最も注意すべき重要な事象の一つであり、国内でも十分な安全上の認識が必要と考えます。

#### 咯血／肺出血 (全Grade)

有害事象名	BO17704試験			JO19907試験	
	PL+GC 群 (N=327) [n (%) ]	BV7.5+GC 群 (N=330) [n (%) ]	BV15+GC 群 (N=329) [n (%) ]	CP 群 (N=58) [n (%) ]	BV15+CP 群 (Step 1+2) (N=125) [n (%) ]
発現例数	16 (4.9)	23 (7.0)	31 (9.4)	3 (5.2)	30 (24.0)
発現件数	16	24	31	3	30
咯血	15 (4.6)	22 (6.7)	31 (9.4)	3 (5.2)	30 (24.0)
気管支出血	0	1 (0.3)	0	0	0
気道出血	0	1 (0.3)	0	0	0
肺出血	1 (0.3)	0	0	0	0

#### 咯血／肺出血 (Grade3以上)

有害事象名	BO17704試験			E4599試験		JO19907試験	
	PL+GC 群 (N=327) [n (%) ]	BV7.5+GC 群 (N=330) [n (%) ]	BV15+GC 群 (N=329) [n (%) ]	CP 群 (N=441) [n (%) ]	BV15+CP 群 (N=427) [n (%) ]	CP 群 (N=58) [n (%) ]	BV15+CP 群 (Step 1+2) (N=125) [n (%) ]
発現例数	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.5)	7 (1.6)	0	1 (0.8)
発現件数	1	5	2	2	7	0	1
咯血	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.5)	7 (1.6)	0	1 (0.8)
気管支出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
気道出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

機構は、咯血／肺出血に対する安全対策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

進行・再発の NSCLC (機構注：扁平上皮癌患者を含む) の化学療法未治療例を対象として実施された海外第 II 相試験 (AVF0757g 試験) では、Grade3 以上の咯血／肺出血が本薬併用群の 66 例中 6 例 (9.1%) に認められ、うち 4 例は死亡した。咯血／肺出血発現例 6 例中 4 例、死亡例 4 例中 2 例が扁平上皮癌患者であったことから、扁平上皮癌が致命的な咯血のリスク因子と考えられ、その後に NSCLC を対象として実施された臨床試験では扁平上皮癌患者は除外された。

また、E4599 試験では、試験開始後早期に Grade5 の咯血が認められ、当該患者は咯血の既往を有していたことから、咯血 (ティースプーン 1/2 杯以上) の既往を有する患者を対象外にするように試験途中で治験実施計画書が改訂された。この結果、Grade3 以上の咯血／

肺出血の発現率は AVF0757g 試験に比べて低下し、1.6% (7例) であった。したがって、その後実施された BO17704 試験では試験開始時より喀血の既往のある患者が除外された。

その結果、扁平上皮癌患者又は喀血の既往を有する患者を除外することにより、BO17704 試験においては Grade3 以上の喀血の発現率が 0.6~1.5%に低下し、JO19907 試験においては Grade3 以上の喀血の発現率は 0.8%であった。

また、喀血のリスク因子を検討する目的で実施されたケースコントロール試験や海外市販後試験の結果からも、重篤な喀血のリスク因子として「組織型が扁平上皮癌の NSCLC」及び「喀血の既往」が示唆されている。

したがって、喀血／肺出血は注意すべき有害事象ではあるものの、喀血を発現するリスクの高い「組織型が扁平上皮癌の NSCLC」を除外し、「喀血の既往を有する患者」を添付文書の慎重投与に記載して注意喚起を徹底することにより、生命を脅かす又は死亡に至る喀血／肺出血の発現は最小限に抑え、安全な臨床使用が可能と考える。

なお、化学療法未施行の進行又は再発肺扁平上皮癌に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法に本薬15mg/kgを併用した際の安全性確認試験 (BO19734試験 (AVASQ試験)) が実施されたが、治験実施計画書で定められた登録中断基準 (Grade3以上の肺出血が30例中2例に発現) に抵触したため、当該試験は中止となった。また、転移に対する全身化学療法を未施行である局所進行 (癌性胸水を伴う Stage III B)、Stage IV 又は再発の扁平上皮癌患者を対象として、Grade3以上の喀血／肺出血の発現頻度を検討する目的の AVF3744g 試験 (BRIDGE試験) が実施中である。

機構は、扁平上皮癌以外の病理組織型の NSCLC での喀血／肺出血のリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AVF0757 試験では、喀血／肺出血の発現例 6 例のうち 4 例が扁平上皮癌であったため、扁平上皮癌以外の病理組織型がリスク因子であるかについての検討はできなかった。しかし、E4599 試験及び BO17704 試験の組織型別喀血／肺出血の発現頻度の検討の結果、扁平上皮癌以外に重篤な喀血／肺出血のリスクと考えられる組織型は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性上の懸念から臨床試験で設定されたリスク因子等については、添付文書等により医療現場への十分な情報提供・注意喚起が必要であると判断した。当該判断については、専門協議において議論したい。また、申請者は、扁平上皮癌患者を対象とした BRIDGE 試験の結果を含め、今後も組織型と本薬投与による喀血との関係について十分に検討し、有用な情報が得られた場合には、資材等を用いた医療現場への情報提供・注意喚起又は新たな試験の実施等、適切な対応を行うことが重要であると考えます。

#### (4) 肺高血圧症について

海外では、本薬を投与された患者が「肺高血圧症」により死亡に至った症例が市販後に報告されたことから、20██年██月に企業中核データシート (Core Data Sheet : CDS) が改訂された (CDS ver. █)。国内では肺高血圧症の発現は認められていなかったが、CDS 改訂を踏まえて 2008 年 4 月に国内添付文書の「その他の副作用」の項に「肺高血圧症」が追加された。

なお、海外では、本薬との因果性が否定された症例も含め 25 例の肺高血圧症が 2009 年 5 月 15 日時点で報告されているが、国内においては、2009 年 6 月 11 日時点で報告されていない。

機構は、国内においても肺高血圧症の発現に注意を払い、引き続き情報の収集を行う必要があると考える。

### (5) 間質性肺疾患について

機構は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する、国内の製造販売後臨床試験、製造販売後調査（特定使用成績調査）、自発報告等において、2007年6月11日～2009年4月16日までに、本薬との関連性が否定できない間質性肺疾患（以下、ILD）は36例報告（推定投与患者数 [ ] 例）され、うち6例が死亡に至ったことから、本薬とILDとの関連について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

NSCLC患者を対象とした海外臨床試験（E4599試験及びBO17704試験）及び国内臨床試験（JO19907試験）において報告されたILDの例数及び発現率は、有害事象としては0～4.0%、副作用としては0～2.1%であった（下表）。また、本薬非併用群（化学療法のみ、又は化学療法とプラセボ投与群）におけるILDの発現率は、有害事象として0.3～2.3%、副作用としては0～2.0%であった。副作用としてのILD発現率は、本薬の併用の有無にかかわらず同等であり、化学療法に本薬を併用することによりILDの発現率が上昇する可能性は示唆されなかった。したがって、本薬を併用することによるILDの発現率の上昇はないと考える。

試験別ILD発現率

	E4599試験*		BO17704試験			JO19907試験	
	CP群 (N=441) [n (%)]	BV15+CP群 (N=427) [n (%)]	PL+GC群 (N=327) [n (%)]	BV7.5+GC群 (N=330) [n (%)]	BV15+GC群 (N=329) [n (%)]	CP群 (N=58) [n (%)]	BV15+CP群 (Step1+2) (N=125) [n (%)]
有害事象	10 (2.3)	17 (4.0)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (1.7)	0
副作用	9 (2.0)	9 (2.1)	0	0	1 (0.3)	1 (1.7)	0

\* : Grade3以上、CRFからの報告を集計

機構は、以下のように考える。

①JO19907試験の本薬併用群にILDが認められていないこと、及び②E4599試験では本薬の併用によりILDの発現頻度は上昇しているが、BO17704試験では7.5mg/kg群でILDの発症を認めておらず一定の傾向を示していないことから、現時点でNSCLC患者では、本薬によりILDの発現頻度が上昇するかは不明である。しかしながら、今後、製造販売後の情報等でILDに関して新たな検討課題が生じた場合は、医療現場に対する注意喚起を含め適切に対応することが必要と判断した。

### (6) 長期投与の安全性について

臨床試験で設定された用法は、化学療法と本薬の併用で6サイクル投与後、病勢進行まで本薬単独投与を行うこととされていた。機構は、化学療法施行後に継続する本薬の単独投与の安全性について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

E4599試験では、CRFの設計上CPレジメンの投与状況が把握できず、各患者で本薬単独投与移行時期が特定できなかったため、BO17704試験及びJO19907試験の本薬単独投与期間の有害事象発現状況を検討した。

本薬単独投与期間中も死亡、重篤な有害事象、本薬の投与中止、休薬又は延期に至った有害事象は発現するものの、その頻度は化学療法併用時を含めた全投与期間と比べ低く、また、本薬単独投与期間中に発現率が明らかに高い死亡に至る有害事象又は重篤な有害事象もなかったことから、本薬単独による長期投与に関して、特に注意すべき安全性情報は無いと考えられた。

BO17704試験及びJO19907試験の本薬単独投与期間と全投与期間の有害事象発現率の比較

試験		BO17704試験 (PFS 最終解析時)			JO19907試験	
		PL+GC 群 [n (%) ]	BV7.5+GC 群 [n (%) ]	BV15+GC 群 [n (%) ]	CP 群 [n (%) ]	BV15+CP 群 (Step 1+2) [n (%) ]
本薬単独 投与期間	N	22	145	145	—	77
	死亡に至った有害事象	0	4 (2.8)	1 (0.7)	—	0
	重篤な有害事象	2 (9.1)	12 (8.3)	21 (14.5)	—	12 (15.6)
	本薬の投与中止に至った有害事象	0	6 (4.1)	9 (6.2)	—	9 (11.7)
	本薬の休薬又は延期を要した有害事象	3 (13.6)	8 (5.5)	15 (10.3)	—	17 (22.1)
全投与 期間	N	327	330	329	58	125
	死亡に至った有害事象	17 (5.2)	17 (5.2)	20 (6.1)	0	1 (0.8)
	重篤な有害事象	121 (37.0)	118 (35.8)	147 (44.7)	9 (15.5)	34 (27.2)
	本薬の投与中止に至った有害事象	56 (17.1)	63 (19.1)	78 (23.7)	—	31 (24.8)
	本薬の休薬又は延期を要した有害事象	110 (33.6)	139 (42.1)	124 (37.7)	—	74 (59.2)

国内 JO19907 試験において、本薬単独投与による安全性成績に明らかな増悪は認められておらず、BO17704 試験及び JO19907 試験での単独投与期間中の有害事象（全 Grade）発現状況を比較した結果、大きな差異はなく、本薬に特徴的な有害事象の発現時期についても国内外の試験で明らかな差異は認められなかった。したがって、本薬の長期投与時における安全性に国内外で大きな差異はないと考える。

なお、臨床試験における最長投与症例の単独投与サイクル数は、E4599 試験が 1 症例 48 サイクル（機構注：本試験のみ化学療法を含むサイクル数）、BO17704 試験が 3 症例 16 サイクル（うち 1 症例は 15mg/kg/3 週群）、JO19907 試験は 1 症例 25 サイクルであった。

機構は、本薬の単独投与により、病勢進行まで長期投与することは、臨床試験で設定された休薬・中止基準を遵守する限りにおいては、忍容可能と判断した。

#### 4) 臨床的位置付けについて

機構は、以下の検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法への本薬の併用投与は、扁平上皮癌を除く進行・再発の NSCLC の一次治療例に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した（本薬と併用する化学療法レジメンについては、「6）用法・用量について」の項参照）。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

E4599 試験及び BO17704 試験において、扁平上皮癌を除く進行・再発の NSCLC に対する一次治療例として、CP 又は GC レジメンと本薬の併用投与の有効性は示されていることから、本薬の併用投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、ガイドラインや教科書における以下の記載等と同様であることを確認した。

<ガイドライン等の記載内容>

- ・ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法への本薬の併用投与について、国際的なガイドラインである National Comprehensive Cancer Network Practice guidelines in Oncology (v2.2009)（以下、NCCN 治療ガイドライン 2009 年 ver.2）では、PS 0～1 の再発又は転移性の NSCLC に対する一次治療の選択肢の一つとして推奨されている。
- ・ NCCN 治療ガイドライン 2009 年 ver.2 において、本薬の併用投与を選択する基準として、①扁平上皮癌ではない患者、②血痰の既往のない患者、及び③未治療の脳転移のない患者とすべきであることが記載されている。

- ・ NCCN 治療ガイドライン 2009 年 ver.2 において、「出血のリスクがある又は血小板減少のリスクが高い化学療法を併用する場合は、本薬を注意して使用すべきであること」、及び「本薬の投与は化学療法との併用投与で開始し化学療法のサイクル終了後に引き続き単剤投与以外では、単剤投与は実施すべきではないこと」が記載され、注意喚起されている。
- ・ 国内外の臨床腫瘍医が参考の一つとする腫瘍学の国際的な教科書（DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)）において、E4599 試験成績が記載され、BO17704 試験については実施中であると記載されている。

## 5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）」と設定されている。

機構は、本薬の有効性が検証された E4599 試験及び BO17704 試験の対象となった症例は、①一次治療例、②臨床病期として、癌性胸水を有する III B 期及び IV 期、③扁平上皮癌を除く NSCLC（小細胞癌の成分の含まれる症例、及び腺扁平上皮癌においては優位な組織型が扁平上皮癌である症例は除外された）であったことから、「4）臨床的位置付けについて」の項における検討も踏まえ、効能・効果は、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

機構は、現時点までに得られている本薬の二次治療例に関する知見について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国 Genentech 社により実施された OSI3364g 試験（BETA Lung 試験）は、再発・難治性の NSCLC の二次治療例を対象として、エルロチニブ塩酸塩（以下、エルロチニブ）と本薬 15mg/kg/3 週の併用投与時の有効性の検証を目的とした二重盲検無作為化比較試験である。有効性について、副次的評価項目に設定された PFS については、本薬を上乗せした群で延長効果が認められた（PFS 中央値：エルロチニブ群 1.7 カ月、BV+エルロチニブ群 3.4 カ月、HR [95%CI] : 0.623 [0.519, 0.748]、 $p < 0.0001$ （層別 log rank 検定））が、主要評価項目の OS については延長効果が認められなかった（OS 中央値：エルロチニブ群 9.2 カ月、本薬+エルロチニブ群 9.3 カ月、HR [95%CI] : 0.97 [0.799, 1.177]、 $p = 0.7583$ （層別 log-rank 検定））。

機構は、以下のように考える。

OSI3364g 試験の成績からは、二次治療例に対して本薬とエルロチニブを併用投与することの有効性については明確に示されていない。したがって、製造販売後には、本薬の二次治療での有効性及び安全性は確立していないことを資料等で、OSI3364g 試験内容も含めて適切に医療現場に提供する必要があると考える。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項として、以下の旨を記載し、注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 術後補助化学療法において、本薬の有効性及び安全性は確認されていない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 6) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、扁平上皮癌を除く NSCLC に対する用法・用量は、「通常、成人にはベバシズマブとして 1 回 7.5mg/kg（体重）又は 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意としては以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の投与は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

- ・ 本薬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。
  - ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
  - ・ 本薬の用法・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、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
- 以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### (1) 本薬の開始用量・用法について

申請者は、E4599 試験及び BO17704 試験成績を踏まえ、本薬の開始用量・用法設定について、以下のように説明している。

E4599試験に先行して、第Ⅱ相試験として実施された AVF0757g 試験では、CP レジメンに本薬7.5又は15mg/kg/3週を併用投与したときの有効性及び安全性が CP 群と比較検討された。その結果、主要評価項目の一つである TTP（主治医評価）において、BV15 +CP 群で CP 群に対する有意な延長が認められ、かつ忍容性も示された。

AVF0757g 試験結果を踏まえて計画された E4599試験では、CP レジメンと併用する本薬の用量は15mg/kg/3週が設定された。したがって、本薬の有効性及び安全性に関する検討を行った E4599試験の結果を踏まえ、CP レジメンとの併用時の本薬の用量として推奨できるのは15mg/kg/3週であると判断した。

一方、BO17704 試験では、主要評価項目である PFS について、PL+GC 群と比較して BV7.5+GC 群及び BV15+GC 群ともに有意な延長が認められた。ただし、当該試験は、20 年 月 日の試験デザイン改訂時に、試験デザインを 2 ステップデザイン（ステップ 1 で推奨用量を決定し、ステップ 2 で OS の差を検証する）から、1 ステップデザイン（2 用量に対してそれぞれ対照群との PFS の差を検証する）に変更されたため、用量間で比較するデザインとなっておらず、用量反応性について明確な結論を下すことはできない。また、副次的評価項目である OS の HR は、BV7.5+GC 群及び BV15+GC 群ともに対照の PL+GC 群に比べ統計学的に有意な差は認められなかった。安全性については、臨床的に重大な差ではないものの、BV7.5+GC 群に比べ BV15+GC 群で発現率が上昇する有害事象（全 Grade、Grade3 以上、ともに高血圧、鼻出血）が認められた。以上の結果から、GC レジメン療法と本薬を併用する場合には 7.5mg/kg/3 週が推奨されると考える。

ただし、E4599 試験では CP レジメンに本薬 15mg/kg/3 週を併用することによる延命が認められたことから、実医療現場において GC レジメンと本薬 15mg/kg/3 週が併用される可能性は否定できないと考える。

なお、申請者は、本薬を含む併用療法での本薬の至適用量を検討することを主目的とした臨床試験は、現在、国内外のいずれにおいても実施又は計画されていない、と説明している。

機構は、本薬の開始用量・用法について、以下のように考える。

本薬を CP レジメンと併用する場合は、AVF0757g 試験及び E4599 試験の成績から、15mg/kg/3 週の投与を行うことが適切であると判断した。

本薬を GC レジメンと併用する場合は、BO17704 試験において、①7.5 及び 15mg/kg/3 週ともに PFS の上乗せ効果が検証されていること、②7.5 及び 15mg/kg/3 週の上乗せ効果の大きさは大きく異なること、③用量依存的に頻度が上昇する有害事象があるものの、いずれの用量も忍容可能であると考えられることから、本薬のいずれの用量においても有効性及び安全性が認められ、そのリスク・ベネフィットのバランスは許容できるものであると考える。したがって、GC レジメンとの併用投与時に用いる本薬の用量については、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が、臨床成績の内容を熟知し、患者の状態を考慮して選択することが適切と判断した。

## (2) 化学療法レジメンとの併用投与後の本薬単独投与について

機構は、NSCLC の治療戦略における化学療法との併用投与後の本薬の単独投与の必要性及び適切な投与期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法の投与期間として、4～6 サイクルを超えて実施しても、3～4 サイクルで終了した場合と比べて延命効果や QOL は変わらず、毒性のみが増強され、いたずらに長く白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法のサイクル数を延長しても患者に益することはないことから、進行・再発の NSCLC に対する一次治療としての治療戦略は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法を、病勢進行又は忍容不能な毒性が認められない場合は 3～4 サイクル、最大でも 6 サイクルで終了し、病勢進行が認められた時点で二次治療を開始することとされている (J Clin Oncol 2004; 15: 330-53、日本肺癌学会編 EBМ の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版 (金原出版、2005))。したがって、化学療法後の本薬の単独投与は、二次治療の開始時期を早める「維持療法」とは異なり、一次治療の一部であり、化学療法剤との併用部分と切り離して考えることはできないと考える。ただし、現時点で臨床的に本薬の単独投与の有用性を直接検証したデータはない。

また、本薬の適切な投与期間については、以下のように考える。

長期投与例に対する安全性の情報より、併用化学療法の終了後に本薬の投与を継続しても、既知有害事象の発現頻度上昇、重大な事象又は新規事象の発現等は認められておらず、患者の安全性を損なうリスクは低いものと考えられる。有効性に関しては、いずれの試験も本薬の維持投与の意義を検討するデザインではないものの、併用化学療法終了後に本薬の継続投与を行う治療法により PFS 延長が認められていることから、本薬継続投与の PFS 延長への寄与が示唆されているものと考えられる。したがって、NSCLC に対して併用する化学療法の終了後も、問題となる有害事象が発現していない場合には、病勢の進行が認められるまで本薬の投与を継続すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

扁平上皮癌を除く切除不能の進行・再発の NSCLC に対して、本薬の有効性が検証された E4599 試験及び BO17704 試験においては、一次治療として本薬と CP 又は GC レジメンとの併用投与が開始された後、化学療法 6 サイクル施行後は病勢の進行が確認されるまで本薬の単独投与を継続することとされた。また、国内 JO19907 試験においても、最長 25 サイクルの本薬単独投与が実施され、尿中タンパク陽性を含め Grade1～2 の 12 事象が認められているが、投与継続に支障を来す事象は発現しておらず、日本人患者においても本薬の長期投与での忍容性に問題はないと考えられた。

以上の検討の結果から、扁平上皮癌を除く切除不能の進行・再発の NSCLC 患者に対しては、化学療法と本薬の併用投与 6 サイクル後も、臨床試験の設定を踏まえ、本薬の休薬・中止基準に従い本薬の単独投与を継続することは適切と判断した。

また、本薬の適切な投与期間については、現時点において、申請者の説明は了承可能と考えるが、製造販売後には、化学療法との併用後の本薬単独投与の意義や本薬の適切な投与期間について、引き続き情報を収集し、検討する必要があると考える。

## (3) 併用する化学療法レジメンについて

機構は、本薬と併用を推奨する化学療法レジメンについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と併用する化学療法レジメンは、E4599試験及び AVF0757g 試験では、米国で汎用されている CP レジメンと設定され、また JO19907試験でも本邦の臨床現場で最も選択されることの多い CP レジメンと設定された。一方、BO17704試験では、欧州で汎用されている GC レジメンが選択され、CDDP に起因する腎毒性又は神経毒性が発現した場合には、CDDP を CBDCA に変更可能とした。

今回の申請資料では、本薬と併用する化学療法は CP 及び GC レジメンのみであるが、

ECOG1594試験等の結果から、ドセタキセル水和物やビンOREルビン酒石酸塩等と白金系抗悪性腫瘍剤との併用化学療法は、CP及びGCレジメンと臨床的有効性は同等であることが報告されている（N Engl J Med 2002; 346: 92-8、J Clin Oncol 2002; 20: 4285-91）。今回、白金系抗悪性腫瘍剤を含む代表的な2レジメンと本薬を併用した試験の結果、主要評価項目であるOS又はPFSについてそれぞれ有意な延長が認められたことから、CP及びGCレジメンと有効性が同等とされる他のレジメンにもその結果を外挿することは可能と考える。

以上から、本薬はCP及びGCレジメン以外の化学療法との併用でも臨床的有用性が期待されることから、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤に制限を設けないことが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

今般の申請で提出された試験成績は、進行・再発のNSCLCに対して、一次治療として白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法（CP及びGCレジメン）に本薬を併用したものであった。また、国内においては、化学療法未治療の進行・再発のNSCLCに対して、PTX、ドセタキセル水和物、GEM、イリノテカン塩酸塩、ビンOREルビン酒石酸塩、ペメトレキセドナトリウム、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤等の抗悪性腫瘍剤とCDDP、CBDCA等の白金系抗悪性腫瘍剤の2剤を使用する併用化学療法が広く使用されている。

CPレジメンについて、E4599試験及びJO19907試験において使用された薬剤の用法・用量は同一であり、また、当該試験により本薬の併用投与による有効性及び安全性が認められていることから、国内において本薬とCPレジメンとの併用投与は治療選択肢の一つになると考える。

GCレジメンについては、国内におけるGEMの承認用法・用量はBO17704試験の設定と異なっているため、国内で使用されている用量に対する本薬の効果の大きさは不明であると考えられる。また、提出された臨床試験成績からは、CP又はGCレジメンと本薬との併用投与時における安全性は検討されているが、CPレジメン以外の化学療法レジメンに本薬を併用する場合の日本人の安全性については検討されておらず、現時点で推奨する根拠に乏しいと考える。

以上の検討の結果より、本薬を使用する際に併用する化学療法レジメンについては、CPレジメンのみが推奨され、GCレジメンについては臨床試験の内容を熟知した上で、患者の状態を考慮して選択すべきであると判断した。なお、他の白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法との併用を一律に制限する必要はないものの、選択する際には、有効性及び安全性に十分注意する必要があると判断した。

#### (4) 減量・休薬・中止基準について

本薬の有効性及び安全性に関して評価する上で重要な試験であるE4599試験及びBO17704試験及びJO19907試験においては、それぞれ以下の休薬及び中止基準が設定され、本薬の用量調節が行われていた。なお、本薬の減量基準・用量調節については設定されていない。

E4599試験、BO17704試験及びJO19907試験における休薬・中止基準

	E4599 試験	BO17704 試験	JO19907 試験
投与開始基準	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数 <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></li> <li>血小板数 <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数 <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></li> <li>血小板数 <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math></li> </ul>
出血 (咯血以外)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade1→休薬</li> <li>投与再開後、再度 Grade1以上の出血が発現→投与中止</li> <li>Grade2以上→投与中止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade3以上→投与中止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade2→休薬</li> <li>投与再開後、再度 Grade2以上の出血が発現→投与中止</li> <li>Grade3以上→投与中止</li> </ul>
咯血	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade1以上→休薬、1週間以内に回復しない場合は、投与中止</li> <li>Grade2以上→投与中止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade2以上→投与中止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade1及び内服止血剤による治療を要する Grade2→休薬</li> <li>注射止血剤による治療を要す</li> </ul>

			る Grade2、及び Grade3以上→投与中止 ・ Grade1以上が継続、腫瘍の空洞化→中止
動脈血栓塞栓症	・ 治療目的の抗凝固療法を要する (Grade3以上) →投与中止	・ Grade1以上→投与中止	・ Grade1以上→投与中止
静脈血栓塞栓症		・ Grade3以上→休薬	・ Grade3以上→投与中止
高血圧	・ コントロール不可又は症候性高血圧の場合→中止	・ コントロール不可、症候性高血圧又は高血圧性クリーゼの場合→中止	・ Grade3でコントロール不可→休薬 ・ Grade4→投与中止
タンパク尿	・ 尿タンパク1+≤、24時間尿蛋白2 g≤→休薬	・ 尿タンパク2+≤、24時間尿タンパク 2 g ≤→休薬 ・ Grade4→投与中止	・ 尿タンパク2+ ≤、24時間蓄尿2 g ≤→休薬 ・ Grade4→投与中止
消化管穿孔	—	—	・ Grade1以上→投与中止
瘻孔	—	—	・ Grade1以上→投与中止
可逆性後白質脳症症候群	—	—	・ Grade1以上→投与中止
Infusion reaction、アレルギー反応、過敏症	—	—	・ Grade3以上→投与中止
その他の有害事象	・ 本薬に関連した Grade3又は4の有害事象→休薬 ・ 休薬後、3週間以内に Grade1以下に回復しない場合→投与中止	・ 本薬又はプラセボに関連した Grade3又は4の有害事象 (1回目) →Grade1に回復するまで休薬 ・ 本薬又はプラセボに関連した Grade3又は4の有害事象 (2回目) →中止	・ Grade3以上の非血液毒性→休薬

申請者は、本薬の適正使用推進における休薬・減量・中止基準については、各臨床試験での基準を参考に適正使用に関する資料を作成し、医療機関へ情報提供を行う予定であると説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬及び併用化学療法レジメンにおける減量・休薬基準等の、本薬を併用投与する際の実践的かつ詳細な内容について、適切な情報提供資料等を用いて医療現場に確実に周知する必要があると判断した。また、喀血、出血、タンパク尿等、詳細な情報が必要とされるものについては添付文書にも記載し、情報提供・注意喚起する必要があると判断した。

## 7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後における調査又は臨床試験の実施の必要性について、以下のよう

- ① 国内外の臨床試験成績から、既承認効能と比較して、NSCLC患者を対象とした場合に発現率が高くなる重篤かつ本薬に特徴的な副作用は、喀血／肺出血のみであった。海外において、重篤な喀血／肺出血のリスク因子について検討が行われた結果、「扁平上皮癌」及び「喀血の既往」が明らかなリスク因子として同定された。また、腫瘍増殖抑制効果、抗凝固療法の併用、年齢、性別、PS、臨床病期等の、一般的な背景因子の中でリスク因子と考えられるものはなかった。さらに、既承認効能における全例調査の結果から、副作用発現の傾向には国内外で差がないと考えられ、NSCLCの効能追加承認後に使用成績調査を実施しても新たな知見が得られる可能性は少ないと考えられることから、使用成績調査は実施しない。
- ② NSCLCの効能追加承認後6カ月間は新効能に対する適正使用推進及び投与症例数把握を目的とした症例の事前登録を行い、全症例の登録情報を事前に把握することで、症例単

位での注意喚起と副作用報告の徹底を図り、速やかな安全性情報の提供を一定期間実施する。また、医薬情報担当者は2週に1回以上医療機関を訪問又は登録医師等に連絡し、副作用の有無を確認する。重篤な副作用発現が確認された場合は、副作用報告書の提出を求めることで詳細情報を入手する。NSCLC患者における重篤な副作用の発現状況については、初回投与時から定期的に副作用の発現頻度を確認し、社内評価を実施する。さらに、喀血／肺出血等の本薬に特徴的な副作用の発現状況を含め、副作用発現傾向の変化、新たな安全対策の必要性について、社外専門医師で構成される適正使用検討委員会において検討を行う。6カ月間の事前登録の終了後、副作用発現の頻度及び傾向の変化について検討し、新たな使用成績調査等の実施を含む新たな安全確保措置の必要性についても検討する。なお、承認後の副作用発現状況は、原則として毎月医療機関に報告することとし、6カ月の間に特に問題事象が認められない場合は、全施設の事前登録を終了することとする。

- ③ NSCLCは、既承認効能に比べ脳転移を有する患者の割合が高く、無症候性脳転移の患者に対して脳転移の治療を行わずに本薬を併用する全身化学療法を行うケースも多いと考えられること、また脳転移のある患者への投与に関する使用上の注意を、原則禁忌から慎重投与に変更したいと考えていることから、使用上の注意の改訂の妥当性を確認する目的で、脳転移症例について特定使用成績調査を実施する。その方法は、脳転移を有する症例に本薬を使用したことが判明した場合、速やかに当該医療機関に特定使用成績調査の実施を依頼する。観察期間は投与開始から6カ月間とし、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現後、又は観察期間終了後に調査票を回収し、副作用発現時のリスク要因等を分析する。

なお、上記以外の安全対策として、処方予定の医師・施設に対して海外臨床試験結果を中心とした本薬の安全性情報の提供に努め、またNSCLCの効能追加承認後の新規納入施設に対しては、施設要件調査及び医師要件調査を実施後に納品する流通管理を行う。

機構は、以下のように考える。

本薬の既承認効能・効果における使用成績調査及び特定使用成績調査の情報を踏まえ、申請者の説明する本薬の適正使用を推進するための、一定期間の事前登録、注意喚起・情報提供、副作用情報収集による安全管理体制計画について、一定の理解はするものの、現時点では、以下の点等も考慮すると、製造販売後調査を実施することに意義はあると考える。

- ・ 日本人のNSCLC患者に対する十分な情報が得られているとは言えないこと
- ・ 国内においては投与経験のないCPレジメン以外の化学療法レジメンとの併用において本薬が投与される可能性があること
- ・ 国内JO19907試験の本薬併用群にILDは認められていないが、E4599試験では本薬の併用によりILDの発現頻度は上昇していること
- ・ 結腸・直腸癌に対する製造販売後調査（特定使用成績調査）、自発報告等において、2007年6月11日～2009年4月16日までに、本薬との関連性が否定できないILDは36例報告され、うち6例が死亡に至ったこと（「3）（5）間質性肺疾患について」の項参照）

製造販売後調査における調査項目、調査期間、調査方法や症例数等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

なお、本薬の脳転移のある患者への投与に関する使用上の注意として、原則禁忌から慎重投与への変更は、提出された試験での除外対象であることも踏まえ、認められないことから、申請者の説明する特定使用成績調査については再考する必要があると考える。

#### 4.4 臨床試験において認められた有害事象

##### 1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号JO19907）

CP群58/58例（100%）、BV15+CP群125/125例（100%）に有害事象が発現した。いずれかの群で発現率が全Gradeで10%以上又はGrade3以上で5%以上であった事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率全Gradeで10%以上又はGrade3以上で5%以上）

有害事象名	全Grade		Grade3以上	
	CP群 (N=58) [n (%)]	BV15+CP群 (Step1+2) (N=125) [n (%)]	CP群 (N=58) [n (%)]	BV15+CP群 (Step1+2) (N=125) [n (%)]
発現例数	58 (100)	125 (100)	54 (93.1)	121 (96.8)
発現件数	1,051	2,987	124	349
好中球数減少	54 (93.1)	121 (96.8)	49 (84.5)	114 (91.2)
脱毛症	54 (93.1)	119 (95.2)	0	0
白血球数減少	52 (89.7)	118 (94.4)	24 (41.4)	62 (49.6)
末梢性ニューロパシー	49 (84.5)	110 (88.0)	3 (5.2)	11 (8.8)
ヘモグロビン減少	49 (84.5)	105 (84.0)	5 (8.6)	14 (11.2)
関節痛	46 (79.3)	101 (80.8)	0	1 (0.8)
食欲不振	41 (70.7)	92 (73.6)	1 (1.7)	7 (5.6)
鼻出血	7 (12.1)	92 (73.6)	0	0
血小板数減少	39 (67.2)	89 (71.2)	5 (8.6)	6 (4.8)
筋痛	41 (70.7)	87 (69.6)	0	0
悪心	41 (70.7)	81 (64.8)	0	3 (2.4)
発疹	23 (39.7)	71 (56.8)	2 (3.4)	2 (1.6)
便秘	35 (60.3)	69 (55.2)	0	0
疲労	31 (53.4)	68 (54.4)	0	4 (3.2)
尿中蛋白陽性	10 (17.2)	64 (51.2)	0	0
ALT増加	24 (41.4)	60 (48.0)	3 (5.2)	6 (4.8)
高血圧	6 (10.3)	60 (48.0)	0	14 (11.2)
リンパ球数減少	24 (41.4)	58 (46.4)	7 (12.1)	11 (8.8)
AST増加	21 (36.2)	58 (46.4)	0	4 (3.2)
血中コレステロール増加	12 (20.7)	58 (46.4)	0	0
倦怠感	21 (36.2)	49 (39.2)	0	2 (1.6)
口内炎	13 (22.4)	47 (37.6)	0	0
嘔吐	18 (31.0)	46 (36.8)	0	2 (1.6)
下痢	19 (32.8)	43 (34.4)	1 (1.7)	2 (1.6)
発熱	9 (15.5)	35 (28.0)	0	0
体重減少	10 (17.2)	34 (27.2)	0	2 (1.6)
しゃっくり	13 (22.4)	33 (26.4)	0	0
血中ALP増加	10 (17.2)	30 (24.0)	0	2 (1.6)
頭痛	7 (12.1)	30 (24.0)	0	0
喀血	3 (5.2)	30 (24.0)	0	1 (0.8)
不眠症	15 (25.9)	27 (21.6)	0	0
血中ビリルビン増加	8 (13.8)	27 (21.6)	0	1 (0.8)
鼻咽頭炎	7 (12.1)	27 (21.6)	0	0
赤血球数減少	13 (22.4)	24 (19.2)	1 (1.7)	2 (1.6)
ヘマトクリット減少	12 (20.7)	23 (18.4)	1 (1.7)	2 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (13.8)	23 (18.4)	0	1 (0.8)
味覚異常	6 (10.3)	22 (17.6)	0	0
そう痒症	3 (5.2)	20 (16.0)	0	0
血中アルブミン減少	8 (13.8)	19 (15.2)	0	0
胃不快感	10 (17.2)	18 (14.4)	0	0
血中尿素増加	5 (8.6)	17 (13.6)	0	0
INR増加	8 (13.8)	16 (12.8)	2 (3.4)	1 (0.8)
潮紅	8 (13.8)	15 (12.0)	0	0
血中ナトリウム減少	2 (3.4)	15 (12.0)	0	8 (6.4)
血中リン減少	3 (5.2)	13 (10.4)	2 (3.4)	4 (3.2)
上腹部痛	3 (5.2)	13 (10.4)	0	0

発声障害	2 (3.4)	13 (10.4)	0	0
血中尿酸増加	1 (1.7)	15 (12.0)	0	2 (1.6)
歯肉出血	0	13 (10.4)	0	0
発熱性好中球減少症	4 (6.9)	11 (8.8)	4 (6.9)	11 (8.8)

重篤な有害事象は、CP群では9例 (15.5%)、BV15+CP群 (Step1+2) では34例 (27.2%) に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は、CP群では発熱性好中球減少症及び肺炎各2例 (3.4%)、BV15+CP群 (Step1+2) では発熱4例 (3.2%)、好中球数減少、発熱性好中球減少症、喀血及び倦怠感各3例 (2.4%) であった。

また、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、CP群では8例 (13.8%、発熱性好中球減少症2例等)、BV15+CP群 (Step1+2) では28例 (22.4%、発熱4例、好中球数減少、発熱性好中球減少症、喀血及び倦怠感各3例、低酸素症及び食欲不振各2例等) に認められた。

本薬の投与中止に至った有害事象は、BV15+CP群 (Step1+2) で31例 (24.8%) に認められ、このうち30例 (尿中蛋白陽性7例、好中球数減少及び喀血各3例、高血圧2例等) で治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号AVF0757g)

CP群32/32例 (100%)、BV7.5+CP群32/32例 (100%)、BV15+CP群34/34例 (100%) に有害事象が発現した。いずれかの群で発現率が全Gradeで10%以上又はGrade3以上で5%以上であった事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率全Gradeで10%以上又はGrade3以上で5%以上)

有害事象名	全Grade			Grade3以上		
	CP群 (N=32) [n (%)]	BV7.5+CP群 (N=32) [n (%)]	BV15+CP群 (N=34) [n (%)]	CP群 (N=32) [n (%)]	BV7.5+CP群 (N=32) [n (%)]	BV15+CP群 (N=34) [n (%)]
発現例数	32 (100)	32 (100)	34 (100)	23 (71.9)	27 (84.4)	27 (79.4)
発現件数	415	540	682	38	69	90
疲労	19 (59.4)	23 (71.9)	24 (70.6)	0	2 (6.3)	1 (2.9)
脱毛症	17 (53.1)	20 (62.5)	21 (61.8)	0	0	1 (2.9)
関節痛	14 (43.8)	20 (62.5)	17 (50.0)	0	2 (6.3)	2 (5.9)
悪心	16 (50.0)	16 (50.0)	17 (50.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (5.9)
好中球減少症	10 (31.3)	14 (43.8)	17 (50.0)	7 (21.9)	10 (31.3)	12 (35.3)
頭痛	3 (9.4)	9 (28.1)	16 (47.1)	0	1 (3.1)	2 (5.9)
鼻出血	2 (6.3)	10 (31.3)	15 (44.1)	0	0	0
便秘	14 (43.8)	13 (40.6)	14 (41.2)	0	1 (3.1)	1 (2.9)
下痢	6 (18.8)	9 (28.1)	14 (41.2)	0	3 (9.4)	1 (2.9)
呼吸困難	9 (28.1)	13 (40.6)	13 (38.2)	4 (12.5)	5 (15.6)	3 (8.8)
咳嗽	9 (28.1)	10 (31.3)	12 (35.3)	0	1 (3.1)	0
末梢性ニューロパシー	9 (28.1)	8 (25.0)	12 (35.3)	1 (3.1)	0	2 (5.9)
貧血	7 (21.9)	6 (18.8)	11 (32.4)	0	1 (3.1)	1 (2.9)
無力症	6 (18.8)	6 (18.8)	11 (32.4)	0	2 (6.3)	3 (8.8)
発熱	3 (9.4)	10 (31.3)	10 (29.4)	0	1 (3.1)	1 (2.9)
食欲不振	4 (12.5)	8 (25.0)	10 (29.4)	0	0	0
錯感覚	3 (9.4)	6 (18.8)	10 (29.4)	0	0	0
咽喉頭疼痛	3 (9.4)	4 (12.5)	9 (26.5)	0	0	1 (2.9)
口内炎	2 (6.3)	4 (12.5)	9 (26.5)	0	0	0
発疹	2 (6.3)	10 (31.3)	8 (23.5)	0	0	0
嘔吐	7 (21.9)	7 (21.9)	8 (23.5)	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (2.9)
うつ病	2 (6.3)	5 (15.6)	8 (23.5)	0	1 (3.1)	0
胸痛	8 (25.0)	2 (6.3)	8 (23.5)	1 (3.1)	0	1 (2.9)
筋痛	13 (40.6)	8 (25.0)	7 (20.6)	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.9)
上気道感染	4 (12.5)	7 (21.9)	7 (20.6)	0	0	0
高血糖	3 (9.4)	3 (9.4)	7 (20.6)	0	1 (3.1)	2 (5.9)

不眠症	15 (46.9)	7 (21.9)	6 (17.6)	0	0	0
白血球減少症	2 (6.3)	6 (18.8)	6 (17.6)	0	1 (3.1)	3 (8.8)
発声障害	0	5 (15.6)	6 (17.6)	0	0	1 (2.9)
不安	4 (12.5)	3 (9.4)	6 (17.6)	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (6.3)	3 (9.4)	6 (17.6)	2 (6.3)	1 (3.1)	0
四肢痛	5 (15.6)	2 (6.3)	6 (17.6)	0	1 (3.1)	0
血小板減少症	5 (15.6)	2 (6.3)	6 (17.6)	0	0	0
体重減少	0	2 (6.3)	6 (17.6)	0	0	0
筋骨格痛	7 (21.9)	7 (21.9)	5 (14.7)	0	0	1 (2.9)
末梢性浮腫	6 (18.8)	6 (18.8)	5 (14.7)	1 (3.1)	0	0
消化不良	5 (15.6)	6 (18.8)	5 (14.7)	0	1 (3.1)	0
ニューロパシー	7 (21.9)	4 (12.5)	5 (14.7)	0	0	1 (2.9)
浮動性めまい	4 (12.5)	4 (12.5)	5 (14.7)	0	0	1 (2.9)
高血圧	1 (3.1)	4 (12.5)	5 (14.7)	1 (3.1)	0	2 (5.9)
感覚鈍麻	4 (12.5)	3 (9.4)	5 (14.7)	0	0	0
尿路感染	0	1 (3.1)	5 (14.7)	0	1 (3.1)	1 (2.9)
喀血	2 (6.3)	9 (28.1)	4 (11.8)	0	3 (9.4)	1 (2.9)
悪寒	3 (9.4)	4 (12.5)	4 (11.8)	0	0	0
腹痛	1 (3.1)	2 (6.3)	4 (11.8)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (3.1)	2 (6.3)	4 (11.8)	0	0	0
副鼻腔炎	0	2 (6.3)	4 (11.8)	0	0	0
食欲減退	4 (12.5)	1 (3.1)	4 (11.8)	0	0	0
失神	2 (6.3)	1 (3.1)	4 (11.8)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)
鼓腸	1 (3.1)	1 (3.1)	4 (11.8)	0	0	0
気管支炎	1 (3.1)	1 (3.1)	4 (11.8)	0	0	1 (2.9)
錯乱状態	0	1 (3.1)	4 (11.8)	0	0	2 (5.9)
霧視	2 (6.3)	0	4 (11.8)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (3.1)	0	4 (11.8)	0	0	0
背部痛	1 (3.1)	5 (15.6)	3 (8.8)	0	1 (3.1)	0
低血圧	1 (3.1)	4 (12.5)	3 (8.8)	0	0	0
そう痒症	0	5 (15.6)	2 (5.9)	0	0	0
疼痛	5 (15.6)	4 (12.5)	2 (5.9)	0	1 (3.1)	0
深部静脈血栓症	0	1 (3.1)	2 (5.9)	0	0	2 (5.9)
脳血管発作	0	0	2 (5.9)	0	0	2 (5.9)
血栓症	0	0	2 (5.9)	0	0	2 (5.9)
潮紅	4 (12.5)	4 (12.5)	1 (2.9)	0	0	0
出血	0	3 (9.4)	0	0	2 (6.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (6.3)	0	0	2 (6.3)	0

重篤な有害事象は、CP群では9例（28.1%）、BV7.5+CP群では16例（50.0%）、BV15+CP群では16例（47.1%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、CP群では認められず、BV7.5+CP群では好中球減少症、呼吸困難及び喀血各3例（9.4%）、発熱性好中球減少症、慢性閉塞性肺疾患及び出血各2例（6.3%）、BV15+CP群では好中球減少症3例（8.8%）、脳血管発作及び発熱各2例（5.9%）であった。

また、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、BV7.5+CP群では6例（18.8%、喀血3例、出血2例、好中球減少症1例）、BV15+CP群では8例（23.5%、脳血管発作2例、喀血、好中球減少症、しゃっくり、呼吸困難、末梢性ニューロパシー及び下痢各1例）に認められた。

本薬の投与中止に至った有害事象は、BV7.5+CP群では5例（15.6%）、BV15+CP群では8例（23.5%）に認められ、このうちBV7.5+CP群では3例（9.4%、出血2例、喀血1例）、BV15+CP群では4例（11.8%、喀血、しゃっくり、脳血管発作及び末梢性ニューロパシー各1例）で治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号E4599）

E4599 試験では、Grade4 以上の血液毒性及び Grade3 以上の非血液毒性（ただし、喀血は全 Grade）について、有害事象が収集された。

CP 群 286/441 例（64.9%）、BV15+CP 群 327/427 例（76.6%）で有害事象が報告された。いずれかの群で発現率が Grade3 以上で 5%以上であった事象は下表のとおりであった。なお、Grade1 以上の喀血は、CP 群では 17 例（3.9%）、BV15+CP 群では 27 例（6.3%）に認められた。

有害事象（発現率Grade3以上で5%以上）

有害事象名	CP群 (N=441) [n (%)]				BV15+CP群 (N=427) [n (%)]			
	全Grade	Grade3	Grade4	Grade5	全Grade	Grade3	Grade4	Grade5
発現例数	286 (64.9)	245 (55.6)	116 (26.3)	9 (2.0)	327 (76.6)	267 (62.5)	164 (38.4)	23 (5.4)
発現件数	758	561	186	11	964	697	244	23
好中球数	76 (17.2)	NR	76 (17.2)	0	112 (26.2)	NR	112 (26.2)	0
疲労	57 (12.9)	48 (10.9)	9 (2.0)	0	67 (15.7)	62 (14.5)	5 (1.2)	0
呼吸困難	66 (15.0)	47 (10.7)	19 (4.3)	0	55 (12.9)	37 (8.7)	16 (3.7)	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパシー	48 (10.9)	47 (10.7)	1 (0.2)	0	39 (9.1)	38 (8.9)	1 (0.2)	0
高血圧	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	32 (7.5)	31 (7.3)	1 (0.2)	0
感染	15 (3.4)	15 (3.4)	0	0	28 (6.6)	26 (6.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	25 (5.7)	25 (5.7)	0	0	26 (6.1)	26 (6.1)	0	0
嘔吐	20 (4.5)	20 (4.5)	0	0	24 (5.6)	24 (5.6)	0	0
食欲不振	17 (3.9)	16 (3.6)	1 (0.2)	0	22 (5.2)	20 (4.7)	2 (0.5)	0
脱水	18 (4.1)	18 (4.1)	0	0	22 (5.2)	21 (4.9)	1 (0.2)	0

NR : not reported

重篤な有害事象は、BV15+CP 群のみで収集された。重篤な有害事象は 201 例（47.1%）で認められ、2%以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 30 例（7.0%）、感染 28 例（6.6%）、脱水 23 例（5.4%）、発熱性好中球減少症及び塞栓症各 19 例（4.4%）、嗜眠 18 例（4.2%）、肺臓炎 16 例（3.7%）、悪心 15 例（3.5%）、好中球数、好中球減少性感染及び嘔吐各 14 例（3.3%）、白血球数及び食欲不振各 12 例（3.3%）、ヘモグロビン 11 例（2.6%）、低ナトリウム血症、喀血、下痢及び錯乱状態各 10 例（2.3%）、腹痛及び過敏症各 9 例（2.1%）であった。

また、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、170 例（39.8%、呼吸困難 27 例、感染 23 例、塞栓症 19 例、脱水 17 例、発熱性好中球減少症、嗜眠及び肺臓炎各 16 例、悪心 13 例、好中球減少性感染及び嘔吐各 12 例、好中球数及び白血球数各 11 例、食欲不振、低ナトリウム血症及び喀血各 10 例、ヘモグロビン及び下痢各 9 例等）に認められた。

E4599 試験では、本薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

### 4) 海外第Ⅲ相試験（試験番号BO17704）

PL+GC 群 322/327 例（98.5%）、BV7.5+GC 群 326/330 例（98.8%）、BV15+GC 群 326/329 例（99.1%）に有害事象が発現した。いずれかの群で発現率が全 Grade で 10%以上又は Grade3 以上で 5%以上であった事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率全Gradeで10%以上又はGrade3以上で5%以上）

有害事象名	全Grade			Grade3以上		
	PL+GC群 (N=327) [n (%)]	BV7.5+GC群 (N=330) [n (%)]	BV15+GC群 (N=329) [n (%)]	PL+GC群 (N=327) [n (%)]	BV7.5+GC群 (N=330) [n (%)]	BV15+GC群 (N=329) [n (%)]
発現例数	322 (98.5)	326 (98.8)	326 (99.1)	247 (75.5)	254 (77.0)	265 (80.5)
発現件数	2,677	3,259	3,269	530	635	650
悪心	192 (58.7)	192 (58.2)	188 (57.1)	16 (4.9)	16 (4.8)	20 (6.1)

好中球減少症	138 (42.2)	167 (50.6)	162 (49.2)	104 (31.8)	132 (40.0)	117 (35.6)
嘔吐	140 (42.8)	165 (50.0)	152 (46.2)	12 (3.7)	24 (7.3)	31 (9.4)
血小板減少症	119 (36.4)	131 (39.7)	125 (38.0)	76 (23.2)	89 (27.0)	77 (23.4)
疲労	92 (28.1)	107 (32.4)	115 (35.0)	19 (5.8)	23 (7.0)	22 (6.7)
貧血	143 (43.7)	119 (36.1)	107 (32.5)	45 (13.8)	35 (10.6)	34 (10.3)
鼻出血	42 (12.8)	89 (27.0)	102 (31.0)	1 (0.3)	5 (1.5)	10 (3.0)
高血圧	32 (9.8)	76 (23.0)	102 (31.0)	5 (1.5)	21 (6.4)	28 (8.5)
食欲不振	87 (26.6)	91 (27.6)	96 (29.2)	5 (1.5)	6 (1.8)	9 (2.7)
便秘	98 (30.0)	100 (30.3)	91 (27.7)	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (1.2)
頭痛	34 (10.4)	66 (20.0)	85 (25.8)	0	6 (1.8)	4 (1.2)
脱毛症	72 (22.0)	75 (22.7)	73 (22.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
下痢	52 (15.9)	61 (18.5)	56 (17.0)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
無力症	56 (17.1)	64 (19.4)	53 (16.1)	9 (2.8)	18 (5.5)	15 (4.6)
呼吸困難	47 (14.4)	51 (15.5)	48 (14.6)	11 (3.4)	9 (2.7)	9 (2.7)
白血球減少症	46 (14.1)	45 (13.6)	46 (14.0)	24 (7.3)	22 (6.7)	23 (7.0)
咳嗽	40 (12.2)	47 (14.2)	42 (12.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	0
発熱	37 (11.3)	34 (10.3)	39 (11.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
体重減少	32 (9.8)	31 (9.4)	39 (11.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.2)

重篤な有害事象は、PL+GC群では121例（37.0%）、BV7.5+GC群では118例（35.8%）、BV15+GC群では147例（44.7%）に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は、PL+GC群では好中球減少症及び貧血各11例（3.4%）、血小板減少症10例（3.1%）、嘔吐及び肺塞栓症各8例（2.4%）、肺炎7例（2.1%）、BV7.5+GC群では血小板減少症19例（5.8%）、好中球減少症15例（4.5%）、貧血及び嘔吐各10例（3.0%）、肺塞栓症9例（2.7%）、肺炎7例（2.1%）、BV15+GC群では血小板減少症21例（6.4%）、嘔吐13例（4.0%）、好中球減少症、貧血及び鼻出血各10例（3.0%）、肺塞栓症及び高血圧各9例（2.7%）、悪心8例（2.4%）、発熱性好中球減少症7例（2.1%）であった。

また、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、PL+GC群では84例（25.7%、好中球減少症11例、血小板減少症及び貧血各10例、嘔吐8例等）、BV7.5+GC群では90例（27.3%、血小板減少症19例、好中球減少症15例、貧血及び嘔吐各10例等）、BV15+GC群では106例（32.2%、血小板減少症21例、嘔吐13例、貧血及び好中球減少症10例、鼻出血及び高血圧各9例、悪心8例、発熱性好中球減少症7例等）に認められた。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、PL+GC群では56例（17.1%）、BV7.5+GC群では63例（19.1%）、BV15+GC群では78例（23.7%）に認められ、このうちPL+GC群では43例（13.1%、肺塞栓症6例、血小板減少症4例、高血圧、四肢動脈血拴症及び好中球減少症各3例、一過性脳虚血発作、貧血、疲労及び肺炎各2例等）、BV7.5+GC群では47例（14.2%、高血圧及び血小板減少症各6例、肺塞栓症4例、深部静脈血拴症、無力症、狭心症、血中クレアチニン増加、脳出血、腎クレアチニン・クリアランス減少及び好中球減少症各2例）、BV15+GC群では58例（17.6%、高血圧8例、肺塞栓症6例、蛋白尿4例、鼻出血及び血小板減少症各3例、白血球減少症、急性腎不全及び腎不全各2例）で治験薬との因果関係が否定されなかった。

### Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-4、5.3.3.2-1及び5.3.5.1-5）に対してGCP実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、被験者の文書による同意取得に先立ってスクリーニング検査（頭部MRI、胸部CT、骨画像検査）が

実施されていたこと、治験実施計画書からの逸脱（次サイクル投与開始基準不遵守、併用薬の投与量、CT撮影条件の変更、胸部X線検査等の実施時期）、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の記載漏れ）が認められた。また、治験依頼者において上記の同意取得に関する事項、胸部X線検査の実施時期に関する治験実施計画書からの逸脱、原資料と症例報告書の不整合に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の審査の方針及び有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 本薬の臨床的位置付けについて
- ・ 本薬の効能・効果について
- ・ 本薬の用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

## 審査報告 (2)

平成 21 年 10 月 9 日

### I. 申請品目

[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20年11月25日

### II. 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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4 (2) を除く) 又は 5 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1) 審査の方針及び有効性について

機構は、提出された評価資料のうち、非小細胞肺癌 (以下、NSCLC) に対するベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、本薬) の有効性を評価する上で最も重要な試験は、NSCLC の一次治療例に対する標準化学療法である白金系抗悪性腫瘍剤含有レジメン (CP [カルボプラチン及びパクリタキセル] 又は GC [ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチン] レジメン) に対して本薬が併用された、海外第 II/III 相試験 (E4599 試験) 及び海外第 III 相試験 (BO17704 試験) であると判断し、当該試験を中心に本薬の有効性を評価する方針とした。なお、BO17704 試験で使用された GC レジメンのゲムシタビン塩酸塩 (GEM) の用法・用量は、国内の承認用法・用量と異なるものの、国内外で標準とされている GC レジメンへの本薬の併用効果を評価するという観点から利用可能と判断した。また、安全性については、日本人の NSCLC 患者を対象に CP レジメンと本薬との併用が検討された国内第 II 相試験 (JO19907 試験) を中心に評価を行う方針とした。

その結果、機構は、進行・再発の NSCLC 患者に対する標準一次治療とされている白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法に対する本薬の有効性は示されたと判断した。なお、国内 JO19907 試験成績は、当該試験の主要評価項目である無増悪生存期間 (以下、PFS) について、E4599 試験で得られた成績と同様の傾向が認められていることから、本薬の日本人 NSCLC に対する有効性は期待できるものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断に対して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の CP レジメンとの併用における有効性は、E4599 試験における主要評価項目の全生存期間 (以下、OS) の有意な延長によって示され、国内 JO19907 試験からも CP レジメンとの併用での有効性は期待できる。
- ・ GC レジメンと本薬との併用投与を行った BO17704 試験では、本薬 7.5mg/kg 併用群及び 15mg/kg 併用群ともに主要評価項目として設定された PFS に有意な延長が認められてはいるものの、いずれの投与量も臨床的に意義のある試験成績が得られていると総合的に評価することは困難である。
- ・ GC レジメンへ併用する本薬の用量について、7.5mg/kg と 15mg/kg のいずれが推奨されるか有効性及び安全性の点から明確となっていない。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

本薬 15mg/kg の有効性については、E4599 試験で CP レジメンとの併用によって OS の延

長が検証されており、BO17704 試験においても GC レジメンとの併用で PFS の有意な延長が検証された。専門委員より、BO17704 試験の結果からは、本薬投与に伴うリスクを上回るだけの臨床的に意義のある PFS の延長は認められていない（PFS 中央値はプラセボ群 6.1 カ月、本薬 15mg/kg 群 6.5 カ月）との指摘がなされているものの、GC レジメンと本薬の併用効果を検討した BO17704 試験でも OS の延長傾向が示唆されていることを踏まえ、機構は、BO17704 試験は E4599 試験で示された本薬 15mg/kg の併用効果を補完する情報と考える。したがって、併用する化学療法レジメンにより、本薬の併用効果の大きさに違いが示唆されるものの、白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準化学療法と本薬 15mg/kg を併用投与することの有効性は、一貫した結果が示されているものと判断した。

一方、本薬 7.5mg/kg の有効性については、以下に示す理由から、併用する化学療法レジメン間で一貫した結果が得られていないと判断した。

- BO17704 試験では、GC レジメンとの併用において、主要評価項目として設定された PFS の有意な延長が検証され、かつ OS も延長傾向が認められていたが、CP レジメンとの併用が検討された海外第Ⅱ相試験（AVF0757g 試験）では、E4599 試験や BO17704 試験の対象と同様の扁平上皮癌を除くサブグループにおいて、主要評価項目とされた無増悪期間及び奏効率のいずれの指標でも、本薬 7.5mg/kg 群はプラセボ群と有意差は示されていない。

以上の点を踏まえ、機構は、本薬の用量については、15mg/kg のみが一貫した有効性を示していると総合的に判断した。

## 2) 安全性について

機構は、①NSCLC を対象とした本薬の臨床試験で発現した有害事象は、使用される個々の薬剤に特有な事象であり、各薬剤を併用することによる未知の有害事象は認められていないことを確認し、②進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準化学療法との併用において、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師が、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等、適切に患者管理を行う限り、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、多剤の併用により様々な臓器に種々の有害事象が発現すること、及び本薬と併用する化学療法レジメンの安全性プロファイルが異なることから、患者の状態を把握した上で本薬使用の適否を含めた一次治療の方針の検討を行い、本薬使用時においては投与中の観察を十分に行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、本薬の特徴的な有害事象の一つである喀血に関して、専門協議で検討を行った結果、専門委員からは以下の意見が出された。

- 主な試験（E4599 試験、BO17704 試験及び JO19907 試験）では、「喀血の既往を有する患者」は除外基準に設定されていることから、「喀血の既往を有する患者」は禁忌とすべきと考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

本薬の安全性上の懸念から臨床試験で設定された除外基準（脳転移を有する症例、喀血の既往を有する症例等）やリスク因子については、添付文書等により医療現場への十分な情報提供・注意喚起が必要である。脳転移を有する患者は、初回承認時に無症候性の患者に対する配慮から原則的に禁忌とされており、引き続き注意喚起が必要である。また、喀血については添付文書の重大な副作用の項にすでに記載がなされていることに加え、申請者は喀血の既往を慎重投与の項に記載し、更なる注意喚起を行う旨を説明している。しかしながら、喀血は致命的転帰に至る可能性のある事象であり（「審査報告（1）4.3 <機構における審査の概略> 3）（3）喀血／肺出血について」の項参照）、NSCLC 患者を対象とした

本薬の臨床試験で喀血のリスク因子であることが示唆された扁平上皮癌及び喀血の既往のある患者に対しては、安全性上の観点から使用を避ける必要があると判断し、禁忌の項に喀血の既往のある患者を設定すべきと考える。

機構は、喀血の既往のある患者を禁忌に設定することについて申請者に見解を求め、申請者は以下の旨を説明した。

定期的安全性最新報告（PSUR）によると、2007年2月26日～2008年2月25日までの1年間において、<sup>※全世界で約90,000例</sup>の結腸・直腸癌患者に本薬が投与されたと推定される。結腸・直腸癌患者を対象に国内で実施された特定使用成績調査の結果から、結腸・直腸癌患者の0.1%（3/2,696例）が喀血の既往のある患者であったと仮定すると、1年間に世界全体で約90例の喀血の既往のある結腸・直腸癌患者に本薬が投与されていると考えられる。したがって、欧米での本剤の発売時期も考慮すると、既に多くの喀血の既往のある結腸・直腸癌患者に本剤が投与されていると推測できるが、結腸・直腸癌患者での喀血の報告症例数は限定的であることから、喀血の既往のある結腸・直腸癌患者までを禁忌に含める必要はないと考える。

また、インフルエンザによる血痰・喀血や肺結核による喀血を起こした患者等のように、既に喀血のリスクは消失したと考えられる合併症や既往歴のある患者については、本薬の投与対象から除外されるべきではないと考える。したがって、「喀血の既往」の発現時期を限定する必要があると考える。喀血の認められる患者を除外したE4599試験、BO17704試験及びJO19907試験では組入れ基準に発現時期は明記されていなかったために、根拠に基づいて発現時期を設定することは困難であるが、米国及びEUの添付文書では喀血の発現時期について「recent」という時間的な限定が設けられていること、及びBO17704試験開始以降に実施された一部の海外臨床試験では喀血の認められた症例のうち「登録前3カ月以内」に喀血を認めた患者のみを除外することが試験計画書に明記されていること等から、本薬の投与を控える患者の喀血の発現時期としては「最近3カ月以内」と明確に記載することが適切であると考えられる。

機構は、今般の申請資料の内容を検討した結果、本薬の安全性については癌腫を問わずプロファイルは類似していること、及び作用機序からも喀血のリスクは予想されることから、リスク因子と考えられる「喀血の既往」を、癌腫を問わずに注目することは安全性の観点から重要であると考え、またNSCLC患者のみで禁忌に設定する根拠も明確でないことから、喀血の既往のある患者については、癌腫を問わず禁忌とすることが適切であると判断した。なお、「喀血の既往」の発現時期について、E4599試験、BO17704試験及びJO19907試験では発現時期を問わず、喀血の認められた患者は除外されていたこと、及びE4599試験において本薬初回投与5カ月前に喀血の既往のある患者1例が本薬投与による喀血が原因で死亡していること等を踏まえると、禁忌とする患者の喀血の発現時期を限定できる具体的な情報は乏しく、現時点では禁忌の項に「3カ月以内」というような喀血の発現時期を限定する内容を記載することは適切でないと判断した。

以上の点について、申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

### 3) 臨床的位置付けについて

機構は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法への本薬の併用投与は、扁平上皮癌を除く進行・再発のNSCLCの一次治療例に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ E4599試験のサブグループ解析で、高齢者集団（70歳以上）は非高齢者集団（70歳未

満) に比べ Grade3 以上の毒性の割合が高いこと、及び高齢者集団では CP 群に比べ本薬併用群の生存の明らかな改善が認められなかったことが報告されている (J Clin Oncol 2008; 26: 60-5)。したがって、一般的に海外よりも高齢患者が多い本邦では本薬の安易な使用は避けるべく、医療現場に対する安全性の情報提供を徹底すべきである。

申請者は、高齢者の安全性については、以下のように説明している。

E4599試験及び BO17704試験の年齢別の探索的な部分集団解析の結果、高齢者(70歳以上)では非高齢者(70歳未満)に比べて有害事象の発現率が高く、E4599試験の結果から Grade4の好中球数減少、白血球数減少等の血液毒性や Grade3以上の疲労、筋力低下等の、また BO17704試験の結果から好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症等の血液毒性の発現率が高くなる可能性が示唆された。JO19907試験では、70歳以上の高齢者が少なく、65歳未満と65歳以上の比較では、本剤併用により高齢者では発熱性好中球減少及び血中ナトリウム減少の発現率が高くなる可能性が示唆された。

一般に、高齢者では非高齢者に比べ有害事象の発現率が高くなる傾向があり (Jpn J Cancer Res 1995; 86: 1198-202、J Natl Cancer Inst 2002; 94: 173-81他)、化学療法に本薬を併用することにより、更に一部の有害事象発現率が高まる可能性があるため注意が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験における探索的な年齢別部分集団解析から、70歳未満に比して70歳以上では有害事象の発現頻度が上昇する可能性が示唆されていることも考慮した上で、高齢者における本薬の適用の可否を判断し、慎重に投与すべきであると考え。したがって、高齢者に対する本薬の安全性の情報については、医療現場に対して十分な提供を行い、注意喚起すべきであると考え。

機構は、当該内容について資材等を用いて適切に情報提供・注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

#### 4) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「進行・再発非小細胞肺癌(扁平上皮癌を除く)」と設定されている。

機構は、本薬の有効性が検証された E4599 試験及び BO17704 試験の対象症例は、①一次治療例、②臨床病期として、癌性胸水を有する III B 期及び IV 期、③扁平上皮癌を除く NSCLC (小細胞癌の成分の含まれる症例、及び腺扁平上皮癌においては優位な組織型が扁平上皮癌である症例は除外された)であったことから、「審査報告(1) 4.3 <機構における審査の概略> 4) 臨床的位置付けについて」の項における検討も踏まえ、効能・効果は、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の効能・効果を「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項等で以下の内容を注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

- ・ 術後補助化学療法において、本薬の有効性及び安全性は確認されていない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、機構は、「審査報告(1) 4.3 <機構における審査の概略> 5) 効能・効果について」の項における検討を踏まえ、NSCLCの二次治療における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を、二次治療例を対象として実施され、試験開始時に期待された効果が認められなかった OSI3364g 試験の結果も含めて、資材等を用いて適切に情報提供・注意喚起する

よう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

#### 5) 用法・用量について

機構は、「審査報告 (1) 4.3 <機構における審査の概略> 6) 用法・用量について」の項における検討も踏まえ、NSCLC に対する本薬の用法・用量は、「通常、成人にはペバシズマブとして 1 回 7.5mg/kg (体重) 又は 15mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の投与は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- ・ 本薬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。
- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- ・ 本薬の用法・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、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。

専門協議において、以上の機構の判断に対して、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 本薬の有効性は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法と併用した場合にのみ示されているため、結腸・直腸癌と同様に、「扁平上皮癌を除く NSCLC に対しては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法との併用により投与する」旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載させた方が良く考える。
- ・ BO17704 試験において、本薬 7.5mg/kg と 15mg/kg との間で安全性に大きな差異が認められない状況であるものの、いずれの投与量も臨床的に意義のある試験成績が得られていると総合的に評価することは困難であること、また、本薬 7.5mg/kg については、併用する化学療法レジメンによっては有効性について一貫した結果が得られていないこと等を踏まえると、医師が患者の状態を考慮して本薬の用量を選択することは不可能と考えられる。
- ・ 複数の大規模試験で一貫性のある有効性が証明され、かつ国内でもその安全性及び有効性が確認されている本薬 15mg/kg のみを承認用量とすべきと考える。
- ・ E4599 試験、BO17704 試験及び JO19907 試験では、標準化学療法と本薬との併用投与施行後に本薬単独投与を継続する「維持療法」が実施されているが、本薬単独投与を継続する「維持療法」の有用性は検証されていない。毒性が低い薬剤でも投与を継続することは経過観察に比して安全性は劣ることに加えて、「維持療法」中も患者には通院、医療費等の様々な負担が生じることから、忍容性のみで「維持療法」の可否を判断することは誤りである。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準化学療法と併用される本薬の用量としては、複数の第Ⅲ相試験によって一貫した有効性が示された 15mg/kg が適切であり、本薬を使用する際に併用する化学療法レジメンについては、審査報告 (1) で記載したように、併用効果の大きさに違いが示唆されるため、現時点では OS の延長が検証された CP レジメンのみが推奨されたと考える。また、化学療法施行後も本薬単独投与を継続する「維持療法」自体の有用性は明確に示されていないものの、OS の延長が検証された E4599 試験では CP レジメンの 6 サイクル施行後も本薬単独投与が継続されていることから、臨床試験で設定された本薬の投与スケジュールを添付文書で医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

また、本薬の適応の可否を含めた一次治療の方針の検討を行う際は、臨床試験で示された効果の大きさ及び安全性、その臨床的意義についても十分に考慮した上で判断することが適切であると考えられるため、本薬 15mg/kg の有効性及び安全性が検討された AVF0757g 試験、JO19907 試験、E4599 試験及び BO17704 試験の成績を添付文書の臨床成績の項に記載し、

併用化学療法レジメンの違いによって本薬の効果の大きさが異なる可能性があることを医療現場に明確に情報提供することが適切であると判断した。

以上の検討を踏まえ、機構は、本薬の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC に対する用法・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 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項等で以下の内容を注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

- ・ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC の場合、本薬は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与を開始すること。
- ・ 本薬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。
- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- ・ 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

国内外の臨床試験で設定された本薬を用いた一次治療の投与スケジュール、休薬・中止基準、当該試験の成績等の本薬の適正使用推進のために有用な情報について、資材等を用いて適切に情報提供・注意喚起するよう指示した。また、製造販売後において、化学療法との併用後の本薬単独投与の意義や本薬の適切な投与期間について、情報収集を行い、検討するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

#### 6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後における調査又は臨床試験の実施の必要性について、「審査報告 (1) 4.3 <機構における審査の概略> 7) 製造販売後の検討事項について」の記載のように、新たな調査は実施しない旨を説明している。

機構は、本薬の既承認効能・効果における使用全例を対象とした特定使用成績調査の情報を踏まえ、申請者の説明する本薬の適正使用を推進するための、一定期間の患者事前登録、医療機関への注意喚起・情報提供、副作用情報収集による安全管理体制計画については、一定の理解はするものの、現時点では、以下の点等も考慮すると、製造販売後調査を実施することに意義はあると考える。

- ・ 日本人の NSCLC 患者に対する十分な情報が得られているとは言えないこと。
- ・ 国内においては投与経験のない CP 以外のレジメンとの併用において本薬が投与される可能性があること。
- ・ 国内 JO19907 試験の本薬併用群では間質性肺疾患（以下、ILD）は認められていないものの、E4599 試験では本薬の併用により有害事象としてILDの発現頻度が上昇していること。
- ・ 結腸・直腸癌に対する製造販売後調査（特定使用成績調査）、自発報告等において、2007年6月11日～2009年4月16日までに、本薬との関連性が否定できないILDは36例報告され、うち6例が死亡に至ったこと（「審査報告 (1) 4.3 <機構における審査の概略> 3) (5) 間質性肺疾患について」の項参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 結腸・直腸癌とは異なる安全性の懸念（特に喀血／肺出血の副作用）もあることから、NSCLC についても製造販売後調査の実施を推奨する。
- ・ 結腸・直腸癌と異なる安全性の懸念として、進行・再発 NSCLC 患者では、脳転移を起こす頻度が高いことが挙げられる。無症候性脳転移の新たな発現に伴う脳出血の危険性について評価できる調査が必要と考える。
- ・ 喀血や ILD を含めた安全性、CP レジメン以外との併用等における有用性、さらには維

持療法の有用性等の点について、十分な症例数での検討が必要である。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

咯血の既往歴のない患者においても本薬投与により、重大な副作用として咯血が報告されていることから、咯血のリスク因子等についての更なる情報収集を行い、当該情報が得られ次第、適切に情報提供する必要があると判断した。したがって、製造販売後には、申請者が予定している安全管理計画に加えて、咯血に関する情報収集を中心として、ILDや脳出血に関する情報収集も含めた製造販売後調査等を実施し、当該結果を情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### III. 総合評価

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、がん化学療法に対して十分な知識・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、本申請品目については下記の効能・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、再審査期間は平成27年4月17日まで（残余期間）とすることが適当であると判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]（下線部追加）

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

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。  
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7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

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15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[警告]（下線部追加）

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、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。
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。
  - 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。
  - 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。

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。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。
5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）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、肺出血（喀血）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。
6. 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
7. 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、適切な処置を行うこと。このような患者には、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。
8. 可逆性後白質脳症症候群が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。

〔禁忌〕（下線部追加）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある。〕

〔原則禁忌〕

脳転移を有する患者

〔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) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加・変更）

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤はフッ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。  
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。  
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) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び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100mL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。

#### IV. 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つた事項について、以下に記載する。

##### 4.2 臨床薬理に関する資料

###### <機構における審査の概略>

###### 1) 本薬/CPレジメン併用時におけるカルボプラチンの薬物動態について

機構は、AVF0757g試験のCP群及びBV15+CP群におけるカルボプラチン(CBDCA)の目標投与量に対する実投与量の割合を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

AVF0757g試験では、CBDCAの目標投与量はCalvert式により、糸球体ろ過率(GFR)はCockcroft-Gault式により算出された。

$$\begin{aligned} \text{目標投与量 (mg/body)} &= \text{目標AUC (6mg} \cdot \text{min/mL)} \times [\text{GFR (mL/min)} + 25] \\ \text{GFR (mL/min)} &= [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}] / \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \times 72^* \end{aligned}$$

\*: 女性は0.85を掛ける。

GFRの算出に用いる血清クレアチニン値、年齢及び体重は試験実施計画書等で詳細に規定されていなかったため、中央測定値と各施設測定値のいずれの血清クレアチニン値が用いられたか等、実際の計算に使用された値は不明である。そこで、総括報告書に記載されている血清クレアチニン値、年齢及び体重を用いて目標投与量を算出し、CBDCAの目標投与量に対する実投与量の割合を求めた。その結果、CP群及びBV15+CP群における実投与量/目標投与量は、投与1日目ではそれぞれ75.8%及び89.2%、投与64日目ではそれぞれ72.4%及び88.1%と、BV15+CP群でより高かったことから、BV15+CP群のCBDCAのAUC<sub>0-3h</sub>は、CP群より高値を示したものと考えられる。なお、両群ともに投与1日目及び64日目のCBDCAの実投与量は、目標投与量より低値となっている。この理由として、今回の計算に使用した血清クレアチニン値(中央測定値)と実際の計算に使用された可能性のある血清クレアチニン値(各施設測定値)に差異があつたこと、並びに投与64日目ではCP群1例及びBV15+CP群2例でCBDCAの減量が行われたことが考えられる。

機構は、以下のように考える。

CBDCAのAUC<sub>0-3h</sub>におけるCP群とBV15+CP群の差異については、実投与量ではなく、目標投与量に対する実投与量の割合に基づき検討する必要があると考える。新たに算出された実投与量/目標投与量は、BV15+CP群でより高値を示したと説明されているものの、実際の目標投与量の算出に使用された血清クレアチニン値及び被験者背景は不明であり、実際の目標投与量と新たに算出された目標投与量は異なっている可能性が考えられる。したがって、AVF0757g試験におけるCBDCAのAUC<sub>0-3h</sub>の群間の差異は、実投与量/目標投与量に起因するとの推察は参考に留まり、当該試験においてCBDCAのAUC<sub>0-3h</sub>に群間で差異が生じた理由は明確ではないと考える。当該試験におけるCBDCAのPKについての正確な情報を適切に医療現場に提供するとともに、今後、本薬がCBDCAのPKに及ぼす影響について公表論文等を含めて情報を収集し、当該情報の提供等の適切な対応が必要と考える。

#### V. 審査報告(1)の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
14	下9	(中央値)	(平均値±標準偏差)
28	下8	血痰	咯血
31	22	尿中タンパク陽性	当該症例では本薬単独投与期間中に尿中タ

			ンパク陽性
34	下7	提出された試験での除外対象であることも踏まえ、認められないことから、申請者の説明する特定使用成績調査については	別途、検討されていること、及び評価資料として提出された臨床試験（JO19907 試験、AVF0757g 試験、E4599 試験及び BO17704 試験）で除外対象であることも踏まえると、申請者の説明する特定使用成績調査については実施可能性を含めて
38	表下5	12例（3.3%）	12例（2.8%）

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。