

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同点滴静注用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21年10月15日

[審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 27 年 4 月 17 日までとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
13	上 13	<p>本試験の主要評価項目は、試験開始当初は、治療成功期間（Time to treatment failure）とされていたが、FDA の指示により試験開始後に、有効性の指標としてより適切であるとして、<u>治験責任医師の報告を ECOG が評価した腫瘍縮小効果に基づく PFS（ECOG 評価）に変更された。</u></p> <p>本試験では、PFS の目標イベント数（546 例）の 50%、78%のイベントが認められた時点での有効性に関する中間解析の実施が計画され、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 α 消費関数</p>	<p>本試験の主要評価項目は、試験開始当初は、治療成功期間（Time to treatment failure）とされていたが、FDA の指示により試験開始後に、有効性の指標としてより適切であるとして、<u>PFS に変更された。</u>また、主要評価項目である PFS は、米国及び EU での承認申請時においては、<u>治験責任医師の報告を ECOG が評価した腫瘍縮小効果に基づく PFS（ECOG 評価）</u>が用いられていたが、申請後の FDA の指示により、<u>IRF が新たに実施した腫瘍縮小効果に基づく PFS（IRF 評価）に変更された。</u><u>その結果、PFS（IRF 評価）</u></p>

頁	行	訂正後	訂正前
		<p>を用いて調整された。2005 年 2 月 9 日をデータカットオフ日として第 1 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ことから、独立データモニタリング委員会より試験成績の公表が勧告された。その後、PFS (ECOG 評価) に基づく当該中間解析結果†を用いて米国及び EU で承認申請されたが、申請後に FDA により、IRF による評価の提出が求められ、主要評価項目が、IRF の評価による腫瘍縮小効果に基づく PFS* (IRF 評価) に変更された。2005 年 2 月 9 日をカットオフ日としたデータを対象として PFS (IRF 評価) の解析を実施したところ、イベント数は 357 例であり、PFS (IRF 評価) について、BV10 + PTX 群の PTX 群に対する優越性が示された。各群の PFS の最終解析結果は下表のとおりである。</p>	<p>について、BV10+PTX 群の PTX 群に対する優越性が示された。各群の PFS の最終解析結果は下表のとおりである。</p>
15	下 6	<u>PL+T/Anth 群及び BV15+T/Anth 群</u>	<u>BV15+T 群、BV15+Anth 群及び BV15+Cape 群</u>
15	下 5	<u>PL+Cape 群及び BV15+Cape 群</u>	<u>PL+T 群、PL+Anth 群及び PL+Cape 群</u>

審査報告書

平成 23 年 7 月 14 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 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 15 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 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 23 年 7 月 14 日

[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 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 10 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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
手術不能又は再発乳癌

（下線部追加）

[用法・用量] [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。
[手術不能又は再発乳癌]
パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして 1 回 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。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 23 年 5 月 20 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 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 15 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]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 手術不能又は再発乳癌

（下線部追加）

[申請時用法・用量]	<u>[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]</u> <ul style="list-style-type: none">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。 <u>[手術不能又は再発乳癌]</u> <u>通常、成人にはベバシズマブとして 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間隔以上又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間隔以上で点滴静脈内注射する。</u>
------------	--

（下線部追加）

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医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は、新効能・新用量に係る申請であるが、①ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」又は「BV」）10mg/kg の 2 週間間隔投与は既承認用法・用量と投与量、投与間隔が同一であること、及び②本薬 15mg/kg の 3 週間間隔投与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（以下、「NSCLC」）に対する用法・用量として承認申請中であったことから、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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) 本薬の概要

本薬は、ヒトの血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor、以下、「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。

本邦では、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、今回の承認申請後の 2009 年 11 月に「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・効果が追加承認されている。

(2) 開発の経緯等

1) 海外における開発状況

海外において、乳癌に対する本薬の臨床開発は、米国 Genentech 社により、初めて国内で本薬の治験が開始される 6 年前の 1998 年 11 月から開始され、転移性乳癌患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験 (AVF0776g 試験) が実施された。その後、転移性又は再発乳癌患者を対象として、以下の 3 つの海外第Ⅲ相試験が実施された。

- E2100 試験：米国 Eastern Cooperative Oncology Group (以下、「ECOG」) により、2001 年 12 月から実施された、本薬 (10mg/kg/2 週) とパクリタキセル (以下、「PTX」) との併用効果の検討。
- AVF3694g 試験 (以下、「RIBBON1 試験」) : Genentech 社により、2005 年 12 月から実施された、本薬 (15mg/kg/3 週) と、タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、又はカペシタビン (以下、「Cape」) との併用効果の検討。
- BO17708 試験 (以下、「AVADO 試験」) : スイス F. Hoffmann-La Roche 社 (以下、「Roche 社」) により、2006 年 3 月から実施された、本薬 (7.5 又は 15mg/kg/3 週) とドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) との併用効果の検討。

米国及び EU においては、それぞれ以下の経緯で本薬の承認申請が行われた。

なお、2011 年 4 月 27 日時点において、本薬は、乳癌に関する効能・効果にて 84 の国又は地域にて承認されている。

①米国における承認状況等

2006 年 5 月、Genentech 社は、主治医評価による E2100 試験成績に基づき、転移性又は再発乳癌に関する効能・効果の承認申請を行った。なお、承認申請後に、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration、以下、「FDA」) からの指示を受け、独立判定委員会 (Independent Review Facility、以下、「IRF」) 評価による E2100 試験成績を提出した。2007 年 12 月に開催された米国の抗悪性腫瘍剤諮問委員会 (Oncologic Drugs Advisory Committee、以下、「ODAC」) では、9 票中 5 票で、転移性又は再発乳癌に関する本薬の承認に「反対」する意見が多かった。しかしながら、2008 年 2 月、FDA は、当時実施中であった RIBBON1 試験及び AVADO 試験の完遂と当該試験成績の提出を承認条件として附した上で、「Avastin is indicated for the treatment of patients who have not received chemotherapy for metastatic HER2-negative breast cancer in combination with paclitaxel. The effectiveness of Avastin in metastatic breast cancer is based on an improvement in progression free survival. There are no data demonstrating an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Avastin. Avastin is not indicated for patients with breast cancer that has progressed following anthracycline and taxane chemotherapy administered for metastatic disease.」を効能・効果 (推奨用量は 10mg/kg/2 週) として、本薬と PTX との併用投与について迅速承認 (Accelerated approval) した。

その後、2009 年 11 月、Genentech 社は、AVADO 試験及び RIBBON1 試験成績を基に、用法を「PTX との併用投与」から「タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、又は Cape との併用投与」に変更する承認申請を行った。2010 年 7 月、FDA は ODAC に対して、AVADO 試験及び RIBBON1 試験成績に基づく一部変更承認の可否、並びに E2100 試験成績に基づく迅速承認から完全承認 (Full approval) への変更可否について諮問し、ODAC は、以下のように結論した。

- AVADO 試験及び RIBBON1 試験のリスク・ベネフィットバランスは良好でなく、これらの試験においては、E2100 試験で認められた本薬の臨床的有用性を再確認することができなかった。
- 転移性乳癌に対する本薬の迅速承認を、完全承認に変更することはできず、本薬の適応から乳癌を削除すべきである。

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237286.pdf>)

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf>)

2010 年 12 月、FDA は、ODAC による当該意見を踏まえ、転移性乳癌に対する本薬の投与は、本薬投与による有害事象のリスクが、有効性から得られるベネフィットを上回ると判断し、Genentech 社に対して、E2100 試験成績に基づく転移性乳癌に対する本薬と PTX との併用投与に関する承認を取下げよう勧告した。Genentech 社は、FDA の当該勧告を不服として、FDA に対して、以下の論点について説明の機会を与えるよう求め、2011 年 6 月にヒアリングの開催が予定されている。

- 本薬は、迅速承認の基準に現在も適合していると考えられること。
 - 本薬と PTX との併用投与のリスク・ベネフィットバランスは良好であること。
 - 転移性乳癌に対する FDA の承認基準は、薬剤開発を抑制する恐れがあること。
 - 医師や患者に本薬を使用する選択肢を残すべきであること。
- (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm237172.htm>)
(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm237095.htm>)
(http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-12-16.htm)
(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm>)
(http://www.gene.com/gene/news/news-events/avastin/documents/NOOH-Prim-Sub-Doc_FINAL_16JAN2011.pdf)

②EU における承認状況等

2006 年 7 月、Roche 社は、主治医評価による E2100 試験成績に基づき、転移性乳癌に関する効能・効果の承認申請を行い、2007 年 3 月、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency、以下、「EMA」) は、「Avastin in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer.」を効能・効果 (推奨用量は 10mg/kg/2 週又は 15mg/kg/3 週) として、本薬と PTX との併用投与について承認した。

また、2008 年 11 月、Roche 社は、AVADO 試験成績を基に、DTX との併用投与についての適応を追加する承認申請を行い、2009 年 7 月、EMA は、「Avastin in combination with paclitaxel or docetaxel is indicated for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. For further information as to HER2 status, please refer to section 5.1.」 (注: section 5.1: Pharmacodynamic properties) を効能・効果として、本薬と DTX との併用投与の適応を承認した。

さらに、2009 年 11 月、Roche 社は、RIBBON1 試験成績を基に、適応について、「PTX 又は DTX との併用投与」から「標準的な化学療法との併用投与」に変更する承認申請を行った。2010 年 9 月、EMA は、RIBBON1 試験のサブグループ解析結果において、本薬と DTX との併用投与が、全生存期間 (Overall survival、以下、「OS」) に悪影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、既承認の適応 (PTX 又は DTX との併用投与) の見直しを開始した。その結果、2010 年 12 月、欧州医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use、以下、「CHMP」) は、以下のように判断した。

- PTX との併用投与について：
E2100 試験において、OS に悪影響を及ぼすことなく、高い臨床的有用性を示唆する無増悪生存期間 (Progression free survival、以下、「PFS」) 延長が認められていることから、当該併用投与のベネフィットはリスクを上回る。したがって、転移性乳癌患者に対して、当該併用投与は、今後も使用すべきである。
- DTX との併用投与について：

AVADO 試験において、OS に悪影響を及ぼすことなく、効果の大きさは小さいものの、統計学的に有意な PFS 延長が認められたことから、当該併用投与が承認された。しかしながら、RIBBON1 試験のサブグループ解析結果、OS に悪影響を及ぼす懸念が生じたこと、及び PFS 延長効果の大きさに、E2100 試験との一貫性が認められなかったことから、ベネフィットはリスクを上回らない。したがって、転移性乳癌患者に対して、もはや DTX 併用投与は使用すべきでない。

- Cape との併用投与について：

RIBBON1 試験において、統計学的に有意な PFS 延長が認められたものの、OS 等の他の評価項目の結果、及び当該併用投与の毒性は高いことを踏まえると、ベネフィットはリスクを上回らない。したがって、転移性乳癌患者に対して、当該併用投与を承認すべきでない。

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099929.pdf)

2011 年 2 月、欧州委員会（European Commission）は、CHMP の見解を踏まえ、i）PTX との併用投与については承認を継続すること、及び ii）DTX との併用投与については承認を取り消すこと、を正式に決定した。

(http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2011-03-02.htm)

一方、Cape との併用投与の適応追加については、CHMP により、否定的見解が示されたものの、Roche 社は、再度、審査を行うよう要望する手続き（Re-examination procedure）を行った。その結果、CHMP は、審査を継続し、2011 年 4 月、タキサン系抗悪性腫瘍剤又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が適切でない転移性乳癌に対する治療選択肢は限られていることを考慮し、当該患者に対しては本薬と Cape との併用投与のベネフィットは、リスクを上回ると判断した。今後、欧州委員会により、転移性乳癌に対して、本薬と Cape との併用投与が正式に承認される予定である。

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001243.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jenabled=true)

2) 国内における開発状況

本邦では、乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AVF0776g 試験）の開始から 9 年間経過し、EU での転移性乳癌に対する本薬と PTX 併用投与の承認後の 2007 年 4 月から、転移性又は再発乳癌を対象とした、本薬（10mg/kg/2 週）と PTX との併用投与の第Ⅱ相試験（JO19901 試験）が実施された。

今般、国内 JO19901 試験、並びに海外 E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験を主な試験成績として、「手術不能又は再発乳癌」を申請効能・効果とした本薬の一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

1) ヒト乳癌由来細胞に対する本薬単独投与の腫瘍増殖抑制作用（報告書 PHM-0211）

ヒト乳癌由来 MX-1 細胞株から作製した腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス（以下、「MX-1 担癌マウス」）に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 14 日目（Day 1）から、本薬 1.25、5 又は 20mg/kg が週 1 回 3 週間腹腔内投与され、Day 22 における腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率が算出された（下表）。

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (in vivo)

薬剤	腫瘍体積 (mm ³)		腫瘍増殖抑制率*2 (%)
	Day 1	Day 22	
ヒト IgG (対照群)	231±62	3,557±1,418	—
本薬 1.25mg/kg	238±60	2,825±436	22
本薬 5mg/kg	209±58	1,418±702*1	64
本薬 20mg/kg	211±59	1,497±377*1	61

平均値±標準偏差、n=6、*1：対照群に対して $p \leq 0.05$ (Wilcoxon 検定)、*2：腫瘍増殖抑制率 (%) = $[1 - (\text{Day 1 から Day 22 までの各投与群の腫瘍体積変化量} / \text{Day 1 から Day 22 までの対照群の腫瘍体積変化量平均値})] \times 100$

本薬5及び20mg/kg投与群において、対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、本薬は乳癌細胞の増殖を抑制する、と申請者は説明している。

2) ヒト乳癌由来細胞に対する本薬と PTX 併用投与の腫瘍増殖抑制作用 (報告書 PHM-0211)

MX-1担癌マウスに対して、本薬とPTX併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後14日目 (Day 1) から、本薬5mg/kg (腹腔内) 及びPTX 20又は30mg/kg (静脈内) が週1回3週間投与され、Day 22における腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率が算出された (下表)。

本薬と PTX 併用投与の腫瘍増殖抑制作用 (in vivo)

薬剤		腫瘍体積 (mm ³)		腫瘍増殖抑制率*4 (%)
		Day 1	Day 22	
ヒト IgG	PTX 溶媒液	211±54	3,935±1,033	—
ヒト IgG	PTX 20mg/kg	237±57	573±351*1	91
ヒト IgG	PTX 30mg/kg	220±47	13±13*1	106
本薬	PTX 溶媒液	224±44	1,623±332*1	62
本薬	PTX 20mg/kg	244±59	161±107*1,2,3	102
本薬	PTX 30mg/kg	218±44	5±8*1,3	106

平均値±標準偏差、n=6、*1：対照群 (ヒト IgG 及び PTX 溶媒液投与) に対して $p \leq 0.05$ 、*2：PTX 20mg/kg 単独投与群に対して $p \leq 0.05$ 、*3：本薬単独投与群に対して $p \leq 0.05$ (*1、*2 及び*3 いずれも Wilcoxon 検定)、*4：腫瘍増殖抑制率 (%) = $[1 - (\text{Day 1 から Day 22 までの各投与群の腫瘍体積変化量平均値} / \text{Day 1 から Day 22 までの対照群の腫瘍体積変化量平均値})] \times 100$

本薬及びPTX 20mg/kg併用投与群において、本薬又はPTX 20mg/kg単独投与群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、本薬及びPTXの併用投与により、乳癌細胞に対する腫瘍増殖抑制は増強される、と申請者は説明している。

なお、本薬及びPTX 30mg/kg併用投与群について、本薬単独投与群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制を示したものの、PTX 30mg/kg単独投与群が著しい腫瘍増殖抑制を示したことから、PTX 30mg/kg単独投与群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、乳癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

HER2陽性乳癌に対する本薬の有効性について

効力を裏付ける試験で用いられたMX-1細胞株は、HER2陰性の細胞株である。機構は、HER2陽性乳癌に対する本薬の有効性について、非臨床の観点から説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

公表論文において、HER2陽性ヒト乳癌由来細胞株 (KPL-4細胞及びSK-BR-3細胞) に対

する本薬又は本薬の親抗体（muMAb A4.6.1）の有効性に関して、以下の内容が報告されている。

- KPL-4細胞株を同所移植したマウスに対して、本薬5mg/kg、週2回腹腔内投与により、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制を示した（Anticancer Res 2007; 27: 2279-87）。
- SK-BR-3細胞株から作製した腫瘍スフェロイドを背部装着のチャンバー内に移植したマウスに対して、muMAb A4.6.1 200μg、週2回腹腔内投与により、対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制及び血管新生阻害を示した（Anticancer Res 1999; 19: 4203-14）。

また、公表論文において、HER2と本薬の標的であるVEGFとの関係について、以下の内容が報告されており、VEGF産生の観点からも、HER2陰性乳癌と同程度以上に、HER2陽性乳癌に対しても、本薬の薬効が期待できると考える。

- HER2を活性化することが知られているヘレグリン処理により、HER2陽性ヒト乳癌由来MCF-7細胞株において、VEGF産生量が増加した（J Biol Chem 2000; 275: 39451-7）。
- 抗HER2抗体処理により、*in vitro*でSKBR-3細胞株におけるVEGF産生量が低下し、*in vivo*でHER2陽性ヒト乳癌由来BT474細胞株同所移植マウスの腫瘍部位におけるVEGF産生細胞数が減少した（Am J Pathol 1997; 151: 1523-30、Oncogene 2006; 25: 6986-96）。
- ヒト乳癌患者由来腫瘍組織において、HER2発現量とVEGF発現量との間に正の相関関係が認められた（Clin Cancer Res 2004; 10: 1706-16、Eur J Cancer 2004; 40: 33-42、Cancer 2002; 94: 2855-61、Br J Cancer 2007; 97: 391-7）。

以上の文献報告から、HER2陰性乳癌と同様に、HER2陽性乳癌に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

HER2陽性乳癌に対して、公表論文（Anticancer Res 1999; 19: 4203-14、Anticancer Res 2007; 27: 2279-87）において本薬の腫瘍増殖抑制作用が示されていることから、本薬の有効性は期待できると考える。

ただし、本薬の腫瘍増殖抑制作用とVEGF産生量との関係は明らかにされていないことから、HER2陰性細胞と比較してHER2陽性細胞でVEGF発現量が高いことを根拠に、HER2陰性細胞と同程度以上の本薬の薬効が期待できる、とする申請者の考察は受け入れられないと考える。

3. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請においては、乳癌患者を対象として、本薬単独投与時及びPTX併用投与時の本薬の薬物動態（PK）が検討された。

（1）本薬濃度に関する検討

1) 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験<2007年4月～2009年6月>）

化学療法未治療のHER2陰性転移性又は再発乳癌患者122例（PK解析対象は74例）を対象に、PTX併用投与時における血清中本薬濃度が検討された。用法・用量は、4週間を1サイクルとして、本薬は1日目及び15日目のPTX投与後に10mg/kgを30～90分間（初回投与では90分間）かけて点滴静脈内投与、PTXは1日目、8日目及び15日目に90mg/m²を60分間かけて点滴静脈内投与することとされた。単回投与時のPKパラメータ（下表）は、結腸・直腸癌患者に本薬10mg/kgを単独投与した国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）（「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）と同様であり、PTXによる本薬のPKへの影響は認められなかった、と申請者は説明している。

PTX 併用時における本薬の PK パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)	MRT (day)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V (mL/kg)
単回投与* ¹ (n=6)	240.8±26.3	2,532±334.4* ³	15.4±3.0	10.8±2.2	4.01±0.52	61.6±10.2
反復投与* ² (n=68)	NC	3,467±696.9* ⁴	15.0±2.8	10.4±2.0	3.02±0.72	44.2±8.36

平均値±標準偏差、NC：算出せず、*¹：初回投与時の PK データに基づくモデルに依存しない解析、*²：投与 10 回目までの PK データに基づく 1-コンパートメントモデル解析、*³：AUC_{inf}、*⁴：AUC_τ

なお、PTXのPKは本薬併用時と非併用時とで同様であることが確認されている（「平成21年10月9日付審査報告書 アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL」参照）。

2) 海外第Ⅱ相試験（AVF0776g 試験＜1998 年 11 月～2000 年 10 月＞）

1種類以上の化学療法歴のある転移性乳癌患者75例（PK解析対象は74例）を対象に、本薬3（初回投与のみ8mg/kg）、10又は20mg/kgを30～90分間（初回投与では90分間）かけて2週間間隔で点滴静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、CL及びVに投与群間で大きな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

単独投与時における本薬の PK パラメータ

投与量	AUC _{inf} (μg·day/mL)	MRT (day)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V (mL/kg)
3mg/kg* (n=17)	1,146±374	14.1±3.20	9.78±2.22	2.95±1.29	39.0±9.4
10mg/kg (n=41)	4,047±1,243	15.6±3.91	10.8±2.72	2.74±1.11	40.1±9.6
20mg/kg (n=16)	6,696±1,600	12.8±2.79	8.85±1.93	3.15±0.75	39.0±7.3

平均値±標準偏差、最終観察日までの PK データに基づく 1-コンパートメントモデル解析、*：初回投与のみ負荷投与量として 8mg/kg

(2) VEGF 濃度に関する検討

JO19901試験において、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（投与71日目）における血清中本薬濃度との関係が検討されたが、明確な関係は認められなかった。

AVF0776g試験において、血漿中総VEGF濃度（本薬結合型及び本薬非結合型）は、本薬の投与回数に応じて上昇傾向を示した。また、血漿中総VEGF濃度の最高値は、3、10及び20mg/kg群でそれぞれ266±185pg/mL（n=17）、431±590pg/mL（n=41）及び916±1,392pg/mL（n=16）、ベースライン値からの増加比率（中央値）は、それぞれ4.6倍、7.7倍及び9.8倍であり、本薬の投与量の増加に伴い上昇した。

本薬投与開始前の血漿中VEGF濃度と定常状態における血清中本薬濃度との間に明確な関係が認められなかったこと、並びに血漿中総VEGF濃度が本薬の投与回数及び投与量の増加に伴い上昇したことは、結腸・直腸癌、NSCLC等の患者における検討結果と同様であった、と申請者は考察している。（機構注：JO19901試験及びAVF0776g試験で使用されたVEGF濃度測定法は、試料中に本薬が一定濃度以上含まれる場合、測定値が影響を受けることが示されており、上記の検討においてもVEGF濃度は適切に評価されていないと考えられる（「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。）

(3) 抗ペバシズマブ抗体に関する検討

JO19901試験において、本薬投与前、試験終了・中止時及び本薬最終投与3カ月以降に、それぞれ121例、79例及び40例を対象として抗ペバシズマブ抗体が測定された。その結果、1例で本薬投与前及び試験終了・中止時に抗ペバシズマブ抗体が検出されたが、当該症例では最終投与後3カ月時点において抗体は検出されなかった。また、当該症例における血清中本薬濃度推移は抗体未検出例と同様であり、アレルギー反応に関連した有害事象も認められなかった。当該症例は本薬投与前から抗体が検出されていること、及び本試験で使用した抗ペバシズマブ抗体測定法は、バリデーション試験において、本薬未投与例の血清検体でも抗体を検出する場合があったことから、当該症例の結果は偽陽性である可能性が高い、と申請者は考察している。

AVF0776g試験において、本薬投与開始前及び試験終了時にそれぞれ73例及び63例を対象として抗ペバシズマブ抗体の測定が行われ、抗ペバシズマブ抗体が検出された症例は認められなかった。

(4) 申請者による考察

1) 乳癌と他癌腫における本薬のPKの比較

JO19901試験、JO18157試験（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国内第Ⅰ相試験）、及びJO19907試験（NSCLC患者に本薬15mg/kgをカルボプラチン及びPTXと併用投与した国内第Ⅱ相試験）（「平成21年10月9日付審査報告書 アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL」参照）における本薬単回投与時のPKパラメータを比較した。その結果、①10mg/kg投与時におけるAUC_{inf}及びC_{max}はJO19901試験とJO18157試験とで同様であり、AUC_{inf}及びC_{max}は癌腫に係わらず、3～15mg/kgの範囲でほぼ用量比に従って上昇したこと、並びに②CL、V、MRT及びt_{1/2}は癌腫間で同様であったことから、乳癌と既承認癌腫の結腸・直腸癌及びNSCLC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。

また、本薬1～20mg/kgを1、2又は3週間間隔で投与した10試験（AVF0737g試験、AVF0761g試験（以上、固形癌）、AVF0775g試験（前立腺癌）、AVF0776g試験、AVF2119g試験（以上、乳癌）、AVF0757g試験、BO17704試験（以上、NSCLC）、AVF0780g試験、AVF2107g試験（以上、結腸・直腸癌）及びBO17705試験（腎癌））のPKデータ（癌患者計731例、6,108測定点）を基に、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を行ったところ、CL、V₁及びV₂のいずれに対しても癌腫の影響は認められなかった。

2) 国内JO19901試験及び海外AVF0776g試験における本薬のPKの比較

本薬10mg/kg投与時において、JO19901試験及びAVF0776g試験の定常状態（投与71日目）におけるトラフ値はそれぞれ149.0±37.4µg/mL（n=47）及び205±66µg/mL（n=32）、ピーク値はそれぞれ397.8±77.9µg/mL（n=43）及び507±127µg/mL（n=25）であり、トラフ値及びピーク値はJO19901試験で低値を示し、またCL及びVはJO19901試験で約10%高値を示した。

JO19901試験におけるトラフ値及びピーク値は、本薬10mg/kgを2週間間隔投与した海外第Ⅱ相試験（AVF0775g試験及びAVF0780g試験）、海外第Ⅲ相試験（BO17705試験）及び国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）と同様であることから、JO19901試験とAVF0776g試験における差異は試験間での変動に基づくものであり、日本人と外国人におけるPKの差を示すものではないと考えられる。

なお、血清中本薬濃度がJO19901試験に比しAVF0776g試験で高値を示した原因に関して、母集団薬物動態解析で検出された本薬のPKに影響を及ぼすと考えられる患者背景因子（体重、アルブミン、総タンパク、性別及び併用化学療法）について検討したものの、PKの違いを説明できるような差異は認められなかったことから、患者背景因子に起因する可能性は低いと考えられた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料において、乳癌患者と既承認癌腫の結腸・直腸癌及びNSCLC患者との間に、本薬のPKに明らかな差異は見出されておらず、また、PTXと本薬の薬物動態学的相互作用も認められていないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<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、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験、並びに海外で実施された第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO19901	Ⅱ	化学療法未治療のHER2 陰性転移性又は再発乳癌患者	122	PTX (90mg/m ² を週 1 回 3 週間投与後、1 週間休薬) との併用で、本薬 10mg/kg を 2 週間間隔静脈内投与	安全性 PK PFS
	海外	AVF0776g	Ⅱ	化学療法既治療の転移性乳癌患者	75	本薬 3mg/kg、10mg/kg 又は 20mg/kg を 2 週間間隔で計 6 回、静脈内投与	奏効率 安全性
		E2100	Ⅲ	化学療法未治療のHER2 陰性転移性又は再発乳癌患者*1	722	PTX (90mg/m ² を週 1 回 3 週間投与後、1 週間休薬) との併用で、本薬 10mg/kg を 2 週間間隔静脈内投与	PFS 安全性
		BO17708 (AVADO)	Ⅲ	化学療法未治療のHER2 陰性転移性又は再発乳癌患者	736	DTX (100mg/m ² を 3 週間間隔投与) との併用で、本薬 7.5mg/kg 又は 15mg/kg を 3 週間間隔静脈内投与	PFS 安全性
		AVF3694g (RIBBON1)	Ⅲ	化学療法未治療のHER2 陰性転移性又は再発乳癌患者*2	1,237	標準的な化学療法 (タキサン系抗悪性腫瘍剤*3、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法*4、又は Cape*5) との併用で、本薬 15mg/kg を 3 週間間隔静脈内投与	PFS 安全性
参考		AVF2119g	Ⅲ	化学療法既治療の転移性乳癌患者	462	Cape (2,500 又は 1,875mg/m ² /day を 2 週間投与、1 週間休薬) との併用で、本薬 15mg/kg を 3 週間間隔静脈内投与	PFS 安全性

*1：①トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療の HER2 陽性乳癌患者、及び②トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならない HER2 発現不明乳癌患者も登録可能とされた、*2：①トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療及び②トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならない HER2 陽性乳癌患者も登録可能とされた、*3：DTX 75～100mg/m²又はアルブミン懸濁型 PTX 260mg/m²を 3 週間間隔投与、*4：FEC（フルオロウラシル、ドキシソルビン及びシクロフォスファミド併用投与）、FAC（フルオロウラシル、ドキシソルビン及びシクロフォスファミド併用投与）、AC（ドキシソルビン及びシクロフォスファミド併用投与）、EC（エピルビン及びシクロフォスファミド併用投与）のいずれかを 3 週間間隔投与、*5：3 週間で 1 サイクルとして、1 回 1,000mg/m²を 1 日 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1, 2: JO19901 試験<2007 年 4 月～実施中[データカットオフ: 2009 年 6 月]>)

化学療法未治療のHER2陰性転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：6例（ステップ1）、114例（ステップ2）、計120例）を対象に、本薬10mg/kg（BV10）とPTX併用投与時の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内18施設で実施された。

本試験では、本薬とPTX併用投与初期の安全性及びPKを確認する投与群（ステップ1）が設定され、ステップ1の6例が登録された時点で新規登録を一時中断し、ステップ1で安全性に問題がないと判断された後、ステップ2の登録を開始し、有効性、安全性及びPKの検討が行われた。

用法・用量は、4週間を1サイクルとして、PTX（90mg/m²を週1回3週間投与後、1週間休薬）との併用で、本薬10mg/kgを2週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合でも、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまでは、もう一方の薬剤単剤での投与継続が可能とされた。

本試験に登録された122例（ステップ1：6例、ステップ2：116例）のうち、2例を除いた120例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。うち、効果判定委員会による有効性評価において、病変が評価不能と判断された3例を除く117例が最大の解析対象集団（Full analysis set）として、有効性解析対象とされた。なお、最終症例が12サイクルの投与を終了した2009年6月■日にカットオフが実施され、治験総括報告書が作成された。

有効性について、主要評価項目とされたPFS*の中央値は、12.9カ月（95%信頼区間（以下、「CI」）〔11.1カ月，18.2カ月〕）であった。また、副次評価項目とされた最良総合効果及び奏効率は下表のとおりであった。

*：投与開始日から病勢進行又はすべての事由による死亡のうち、いずれか早い時点までの期間

最良総合効果及び奏効率（効果判定委員会評価、RECIST基準）

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	奏効率 [95%CI]
例数 (%) (117 例)	5 (4.3%)	81 (69.2%)	25 (21.4%)	6 (5.1%)	73.5% [64.5%, 81.2%]

安全性について、試験実施期間中（第1症例の同意取得日から2009年6月時点まで）の死亡は23例に認められ、このうち病勢進行による死亡は22例であった。投与期間中及び最終投与後28日以内（試験中止確定が本薬又はPTX最終投与から28日を超える場合は、試験中止確定日まで）に認められた有害事象による死亡はなかった。

（2）海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-5：AVF0776g試験＜1998年11月～2000年10月＞）

1種類以上の化学療法歴のある転移性乳癌患者（目標症例数：最大100例）を対象に、本薬を反復投与した時の安全性、有効性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国2施設で実施された。

用法・用量は、本薬3mg/kg（初回投与のみ8mg/kg）、10mg/kg又は20mg/kgを2週間間隔で計6回、点滴静脈内投与することとされた（それぞれ、BV3群、BV10群及びBV20群）。

本試験に登録された75例（BV3群18例、BV10群41例、BV20群16例）全例に本薬が投与され、intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、奏効は5/75例（BV3群1例、BV10群3例、BV20群1例）（奏効率 [95% CI]：6.7% [2.5%, 15.5%]）に認められた。

安全性について、試験実施期間中の死亡は47例に認められ、全例が病勢進行による死亡であり、投与期間中及び最終投与後30日以内に認められた有害事象による死亡はなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：E2100 試験＜2001年12月～20■年■月＞）

化学療法未治療のHER2陰性転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：685例）を対象に、本薬10mg/kgとPTXの併用投与（BV10+PTX群）と、PTX単独投与（PTX群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外258施設で実施された。なお、本試験には、①トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）既治療のHER2陽性乳癌患者、及び②トラスツズマブを含む治療が適応にならないHER2発現不明乳癌患者も登録可能とされた。

用法・用量は、4週間を1サイクルとして、PTX（90mg/m²を週1回3週間投与後、1週間休薬）との併用で、本薬10mg/kgを2週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。有害事象により、いずれかの薬剤を中止した場合でも、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまでは、もう一方の薬剤単剤での投与継続が可能とされた。投与期間については、試験開始当初は最大18サイクルまでと規定されていたが、その後の治験実施計画書の改訂により上限はなくなった。なお、PTX群については、病勢進行後においても本薬を投与することは認められなかった。

本試験に登録された722例（BV10+PTX群368例、PTX群354例）全例がITT集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT集団のうち、本薬及びPTXが投与されなかった11例を除外した711例（BV10+PTX群363例、PTX群348例）が安全性解析対象集団*とされた。

*：PTX群に割り付けられたものの本薬が投与された1例はBV10+PTX群として、BV10+PTX群に割り付けられたもののPTXのみ投与された3例はPTX群として、それぞれ安全性評価が行われた。

本試験の主要評価項目は、試験開始当初は、治療成功期間（Time to treatment failure）とされていたが、FDAの指示により試験開始後に、有効性の指標としてより適切であるとして、PFSに変更された。また、主要評価項目であるPFSは、米国及びEUでの承認申請時には、治験責任医師の報告をECOGが評価した腫瘍縮小効果に基づくPFS（ECOG評価）が用いられていたが[†]、申請後のFDAの指示により、IRFが新たに実施した腫瘍縮小効果に基づくPFS（IRF評価）に変更された。その結果、PFS（IRF評価）について、BV10+PTX群のPTX群に対する優越性が示された。各群のPFSの最終解析結果は下表のとおりである。

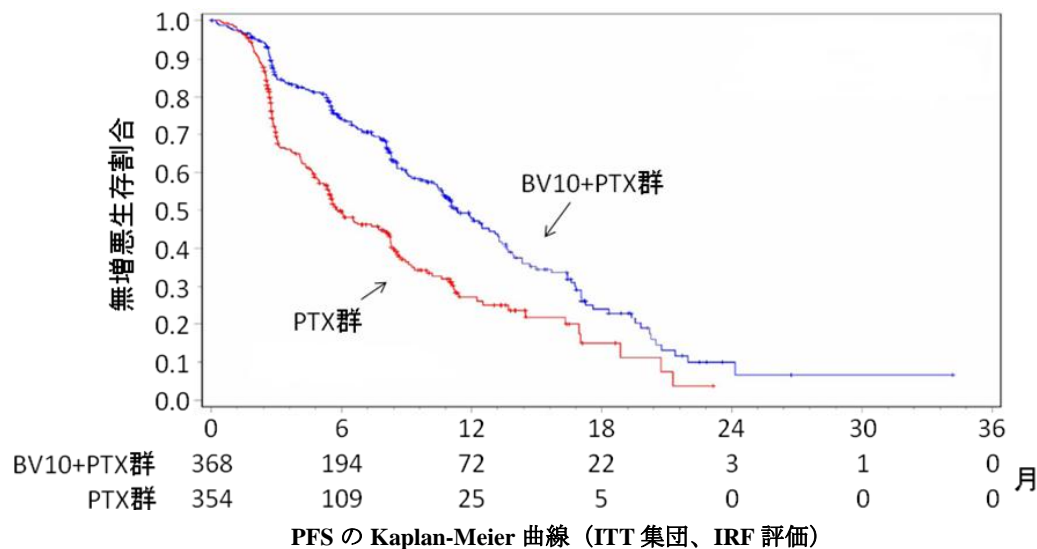
*：無作為化から病勢進行、又は本薬若しくはPTX最終投与後84日以内の死亡のうち、いずれか早い時点までの期間

†：PFS（ECOG評価）の中央値は、BV10+PTX群11.4カ月、PTX群5.8カ月、ハザード比は、0.421（95%CI [0.343, 0.516]）であり、統計学的な有意差が認められた（p値<0.0001、層別log-rank検定）。

PFSの最終評価結果（ITT集団、IRF評価）

	BV10+PTX 群	PTX 群
症例数	368	354
死亡又は増悪数	173 (47.0%)	184 (52.0%)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	11.3 [10.45, 13.27]	5.8 [5.36, 8.15]
ハザード比 [95%CI] *1,3	0.483 [0.385, 0.607]	
p 値*2,3	<0.0001	

*1：層別Cox回帰、*2：層別log-rank検定、*3：再発までの期間（24カ月以下、24カ月超）、転移部位数（3カ所未満、3カ所以上）、補助化学療法歴（有、無）及びERの発現状況（陽性、陰性、不明）を層とした



安全性について、試験実施期間中の死亡は、BV10+PTX群255例、PTX群256例に認められ、このうち病勢進行による死亡は、BV10+PTX群243例、PTX群241例であった。投与期間中及び最終投与後30日以内に認められた有害事象による死亡は、BV10+PTX群6例（洞性徐脈、心筋虚血、病勢進行、肺障害、突然死及び心障害各1例）、PTX群5例（病勢進行2例、突然死、左室機能不全（うっ血性心不全に分類されるNCI-CTC用語でのCardiac-Left Ventricular Function）及び心障害各1例）であり、PTX群2例（病勢進行、突然死）を除いて、本薬又はPTXとの因果関係は否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2 : BO17708 [AVADO] 試験<2006年3月～2011年12月>）

化学療法未治療のHER2陰性転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：705例）を対象に、本薬7.5mg/kg又は15mg/kgとDTXの併用投与（それぞれ、BV7.5+DTX群及びBV15+DTX群）と、プラセボ（PL）とDTXの併用投与（PL+DTX群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化3群比較試験が、海外24カ国106施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、DTXの3週間間隔投与（100mg/m²）との併用で、本薬7.5若しくは15mg/kg、又はプラセボを3週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合でも、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまでは、もう一方の薬剤単剤での投与継続が可能とされたが、DTXの投与は、最大9サイクルまでと設定された。なお、病勢進行に至った後は、全投与群が後治療期間に移行し、本薬を含む二次治療を受けることが可能とされた。

本試験に登録された736例（BV7.5+DTX群248例、BV15+DTX群247例、PL+DTX群241例）全例がITT集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった6例を除外した730例（BV7.5+DTX群247例、BV15+DTX群245例、PL+DTX群238例）が安全性解析対象集団*とされた。

*：PL+DTX群に割り付けられた5例は、少なくとも1回以上、本薬の投与を受けたことから、当該症例については、実際に受けた治療群（BV7.5+DTX群3例、BV15+DTX群2例）として安全性評価が行われた。

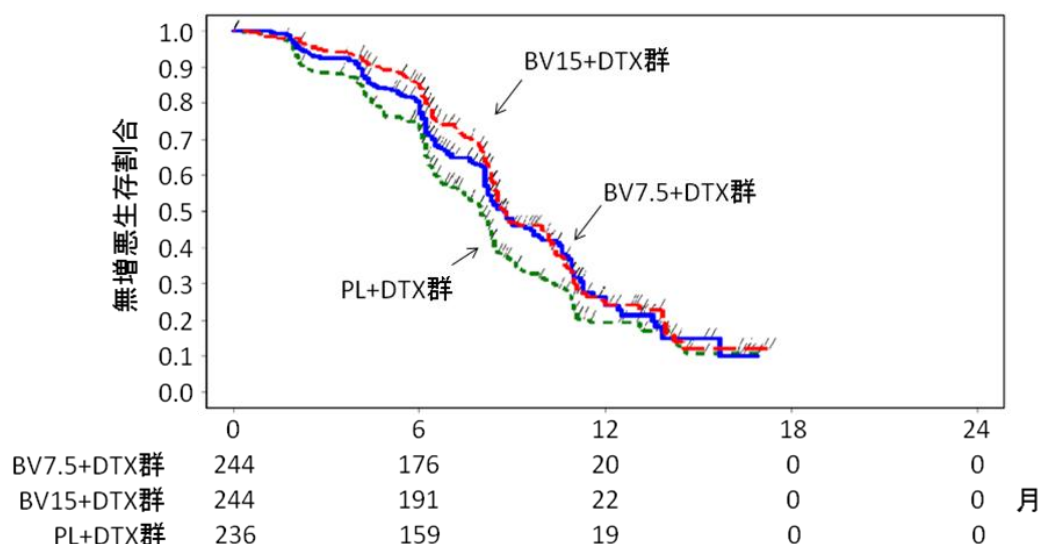
本試験の主要評価項目はPFS*とされ、BV7.5+DTX群及びBV15+DTX群のPL+DTX群に対する優越性が検証された。各群のPFSの最終解析結果は下表のとおりである。

*：無作為化から病勢進行又はすべての事由による死亡のうち、いずれか早い時点までの期間

PFSの最終評価結果（ITT集団、治験責任医師評価）

	BV7.5+DTX 群	BV15+DTX 群	PL+DTX 群
症例数	248	247	241
死亡又は増悪数	149 (60.1%)	142 (57.5%)	162 (67.2%)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	8.7 [8.2, 9.9]	8.8 [8.4, 10.2]	8.0 [7.2, 8.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.63, 0.98]	0.72 [0.57, 0.90]	—
p 値 *2,3	0.0318	0.0099	—

*1 : Cox回帰、*2 : log-rank検定、*3 : 閉検定手順



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験責任医師評価)

安全性について、試験実施期間中の死亡は、BV7.5+DTX群50例、BV15+DTX群35例、PL+DTX群49例に認められ、このうち病勢進行による死亡は、BV7.5+DTX群41例、BV15+DTX群30例、PL+DTX群43例であった。投与期間中及び最終投与後28日以内に認められた有害事象による死亡は、BV7.5+DTX群4例（敗血症性ショック、イレウス、多臓器不全及び肝炎各1例）、BV15+DTX群4例（消化管穿孔、下痢、発熱性好中球減少症及び咯血各1例）、PL+DTX群6例（感染、脳血管発作、発熱性好中球減少症、肺塞栓症、肝腎不全及び死因不明各1例）であり、BV7.5+DTX群の2例（イレウス、多臓器不全）、PL+DTX群の2例（脳血管発作、死因不明）を除いて、本薬、プラセボ又はDTXとの因果関係は否定されなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3 : AVF3694g [RIBBON1] 試験<2005年12月～2011年12月>）

化学療法未治療のHER2陰性転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：1,200例）を対象に、本薬15mg/kgと標準的な化学療法の併用投与と、プラセボ（PL）と標準的な化学療法の併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外232施設で実施された。本試験では2つのコホートが設定され、標準的な化学療法として、①タキサン系抗悪性腫瘍剤又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（T/Anthコホート：BV15+T群、BV15+Anth群及びBV15+Cape群）、及び②Cape（Capeコホート：PL+T群、PL+Anth群及びPL+Cape群）がそれぞれ設定された。なお、本試験には、①トラスツズマブ既治療及び②トラスツズマブを含む治療が適応にならないHER2陽性乳癌患者も登録可能とされた。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、以下に示す標準的な化学療法の3週間間隔投与との併用で、本薬15mg/kg又はプラセボを3週間間隔で点滴静脈内投与することとされた。

有害事象により本薬/プラセボ又は標準的な化学療法のいずれかを中止した場合でも、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまでは、もう一方の薬剤での投与継続が可能とされた。本薬又はプラセボの投与については、最大48カ月まで継続可能とされた。なお、病勢進行に至った後は、全投与群が後治療期間に移行し、本薬を含む二次治療を受けることが可能とされた。

<併用投与する標準的な化学療法の用法・用量>

併用される標準的な化学療法については、治験責任医師の判断により、無作為化される前に選択された。

- タキサン系抗悪性腫瘍剤：DTX 75～100mg/m²、又はアルブミン懸濁型PTX 260mg/m²を3週間間隔投与。
- アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法：FEC（フルオロウラシル500mg/m²、エピルビシン90～100mg/m²、シクロフォスファミド500mg/m²）、FAC（フルオロウラシル500mg/m²、ドキシソルビシン50mg/m²、シクロフォスファミド500mg/m²）、AC（ドキシソルビシン50～60mg/m²、シクロフォスファミド500～600mg/m²）、EC（エピルビシン90～100mg/m²、シクロフォスファミド500～600mg/m²）のいずれかを3週間間隔投与。最大8サイクルまで投与可能。
- Cape：3週間で1サイクルとして、1回1,000mg/m²を1日2回、2週間投与後、1週間休薬。

本試験に登録された1,237例（T/Anthコホート622例〔BV15+T/Anth群415例、PL+T/Anth群207例〕、Capeコホート615例〔BV15+Cape群409例、PL+Cape群206例〕）全例がITT集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT集団のうち、本薬/プラセボ及び標準的な化学療法が投与されなかった17例を除外した1,220例（T/Anthコホート615例〔BV15+T/Anth群413例、PL+T/Anth群202例〕、Capeコホート605例〔BV15+Cape群404例、PL+Cape群201例〕）が安全性解析対象集団*とされた。

*：PL+T群に割り付けられた2例、及びPL+Anth群に割り付けられた2例は、少なくとも1回以上、本薬の投与を受けたことから、当該症例については、実際に受けた治療群（それぞれBV15+T群及びBV15+Anth群）として安全性評価が行われた。

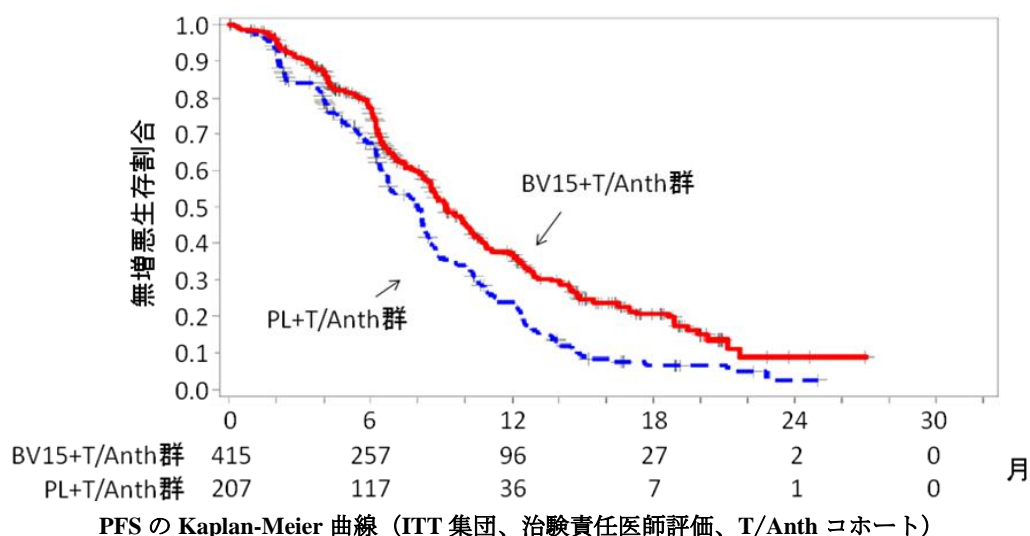
本試験の主要評価項目はPFS*とされ、①BV15+T/Anth群のPL+T/Anth群に対する優越性、及び②BV15+Cape群のPL+Cape群に対する優越性が検証された。各群のPFSの最終解析結果は下表のとおりである。

*：無作為化から病勢進行又はすべての事由による死亡のうち、いずれか早い時点までの期間

PFSの最終評価結果（ITT集団、治験責任医師評価、T/Anthコホート）

	BV15+T/Anth 群	PL+T/Anth 群
症例数	415	207
死亡又は増悪数	249 (60.0%)	160 (77.3%)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [8.6, 10.1]	8.0 [6.7, 8.4]
ハザード比 [95%CI] * ^{1,3}	0.64 [0.52, 0.80]	
p 値* ^{2,3}	<0.0001	

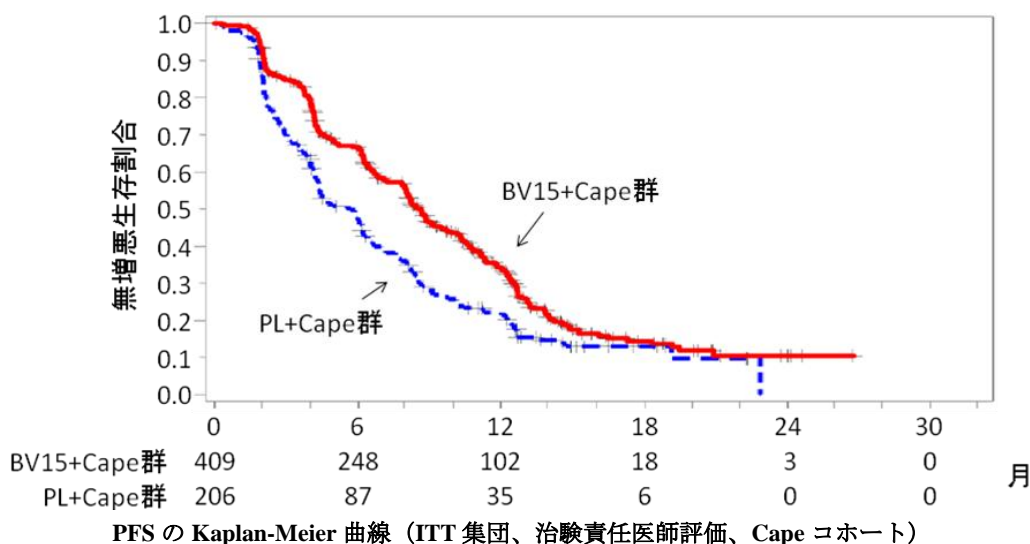
*1：層別Cox回帰、*2：層別log-rank検定、*3：再発までの期間（12カ月以下、12カ月超）、転移部位数（3カ所未満、3カ所以上）、補助化学療法歴（有、無）及び化学療法の選択（タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法）を層とした



PFSの最終評価結果 (ITT集団、治験責任医師評価、Capeコホート)

	BV15+Cape 群	PL+Cape 群
症例数	409	206
死亡又は増悪数	291 (71.1%)	162 (78.6%)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	8.6 [8.1, 9.5]	5.7 [4.3, 6.2]
ハザード比 [95%CI] *1,3	0.69 [0.56, 0.84]	
p 値*2,3	0.0002	

*1: 層別Cox回帰、*2: 層別log-rank検定、*3: 再発までの期間 (12カ月以下、12カ月超)、転移部位数 (3カ所未満、3カ所以上) 及び補助化学療法歴 (有、無) を層とした



安全性について、試験実施期間中の死亡は、BV15+T 群 75 例、PL+T 群 37 例、BV15+Anth 群 63 例、PL+Anth 群 36 例、BV15+Cape 群 121 例、PL+Cape 群 70 例に認められ、このうち病勢進行による死亡は、BV15+T 群 63 例、PL+T 群 31 例、BV15+Anth 群 58 例、PL+Anth 群 32 例、BV15+Cape 群 105 例、PL+Cape 群 60 例であった。投与期間中及び最終投与後 28 日以内に認められた有害事象による死亡は、BV15+T 群 8 例 (肺浸潤、腸管穿孔、脱水/呼吸停止、肝腎不全、敗血症、脱水、乳癌、腸閉塞各 1 例)、PL+T 群 3 例 (心

肺停止、敗血症及び肺塞栓症各1例)、BV15+Anth群4例(呼吸不全2例、自殺既遂及び心肺停止各1例)、PL+Anth群3例(好中球減少性敗血症、発熱性好中球減少及び肺塞栓症各1例)、BV15+Cape群9例(気管支肺アスペルギルス症、粘膜の炎症、突然死、心停止、心筋梗塞/心停止、心不全/心肺停止、低血圧/敗血症、拘束性心筋症及び呼吸不全各1例)、PL+Cape群5例(肺塞栓症2例、脳虚血、血胸及び胸水各1例)であり、BV15+T群2例(腸管穿孔、乳癌)、PL+T群1例(肺塞栓症)、BV15+Anth群1例(呼吸不全)、PL+Anth群2例(好中球減少性敗血症、肺塞栓症)、BV15+Cape群2例(突然死、呼吸不全)、PL+Cape群2例(肺塞栓症)は、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった(注:本試験では、因果関係評価は本薬及びプラセボについてのみ行われた)。

<参考資料>

海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 : AVF2119g 試験<2000年11月~20■年■月>)

1又は2種類*の化学療法歴のある転移性乳癌患者(目標症例数:BV15+Cape群200例、Cape群200例、計400例、試験開始後に計450例に変更)を対象に、本薬15mg/kg(3週間間隔静脈内投与)とCape[†]併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、米国96施設で実施された。

*:アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む補助化学療法後に病勢進行が認められた場合は、登録が可能とされた。

†:3週間を1サイクルとして、2,500mg/m²/day(クレアチニン・クリアランス:50mL/min超)又は1,875mg/m²/day(クレアチニン・クリアランス:30~50mL/min)の用量で1日1回2週間経口投与後、1週間休薬。

本試験に登録された462例(BV15+Cape群232例、Cape群230例)全例が有効性解析対象集団とされ、また、本薬又はCapeが投与されなかった18例を除外した444例(BV15+Cape群229例、Cape群215例)が安全性解析対象集団とされた。試験実施期間中の死亡は、BV15+Cape群178例、Cape群166例に認められ、このうち病勢進行による死亡は、BV15+Cape群166例、Cape群154例であった。投与期間中及び最終投与後30日以内に認められた有害事象による死亡は、BV15+Cape群1例(敗血症)、Cape群2例(心肺停止及び肺塞栓症各1例)であった。BV15+Cape群1例は本薬との因果関係は否定された(注:本試験では、因果関係の評価は本薬についてのみ行われた)。

なお、有効性の主要評価項目とされたPFS(IRF評価)について、両群間に統計学的な有意差は認められなかった(PFS中央値:BV15+Cape群4.9カ月、Cape群4.2カ月、ハザード比0.98(95%CI[0.77,1.25])、p=0.857、層別log-rank検定)。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、転移性又は再発乳癌患者を対象に、本薬と標準的な化学療法(PTX、DTX、タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、又はCape)との併用投与の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験(E2100試験、AVADO試験及びRIBBON1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。

また、日本人における本薬の安全性及び有効性については、国内第Ⅱ相試験(JO19901試験)を中心に評価する方針とした。

(2) 本薬の有効性及び臨床的意義について

機構は、海外E2100試験、AVADO試験及びRIBBON1試験について、以下の検討を行った結果、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者に対して、本薬は、PTXと併用投与された場合に限り、本薬の高い臨床的有用性が示唆され、臨床的意義が認められると判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験における対照群の設定について、以下のように考える。

主な国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容から、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する標準的な化学療法として、PTX、DTX、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、Cape 等が記載されていることを確認し、海外 E2100 試験 (PTX)、AVADO 試験 (DTX) 及び RIBBON1 試験 (タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、又は Cape) における対照薬の選択については受け入れ可能と判断した。

しかし、RIBBON1 試験における Cape の用量 (1 回 1,000mg/m²、1 日 2 回) については、①国内外の乳癌領域で承認されている Cape の用量 (1 回 1,250mg/m²、1 日 2 回) とは異なる設定がなされていたこと、②1 回 1,000mg/m²、1 日 2 回と 1 回 1,250mg/m²、1 日 2 回の用法・用量間の関係を検証した試験成績は得られていないこと、及び③本薬と Cape の承認用量との併用投与の安全性については、RIBBON1 試験開始時点において AVF2119g 試験により確認されていたことから、当該試験における対照群の Cape の用法・用量は有効性が評価されている承認用量が設定されるべきであったと考える。

2) 有効性の評価項目について

E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験において、主要評価項目としては、いずれの試験においても PFS が設定され、OS については副次評価項目に設定された。また、当該 PFS について、非盲検の E2100 試験においては、盲検下での IRF による画像等の評価が、一方、二重盲検の AVADO 試験及び RIBBON1 試験においては、治験責任医師による評価が、それぞれ設定された。

機構は、海外第Ⅲ相試験の主要評価項目として PFS が選択された理由、及び PFS が延長することの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

FDA 及び EMA の抗悪性腫瘍剤評価に関する通知 (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.; European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London, 14 December 2005.) においては、検証試験を実施するにあたり、病勢進行の時点でのクロスオーバーや後治療を制限することは倫理的に難しく、病勢進行後の治療が OS の差を検出することに影響を与える可能性があること (J Clin Oncol 2008; 26: 1922-3, J Clin Oncol 2003; 21: 2045-7) から、OS の代替エンドポイントとして PFS が容認されている。したがって、申請者としても、PFS を主要評価項目として設定し、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬の有効性を評価することは妥当であると考ええる。なお、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験について、主要評価項目として OS を設定すべきであるとの意見は、欧米の規制当局からは出されていない。

また、PFS が延長することの臨床的意義については、転移性又は再発乳癌治療の目的として、① OS の延長及び② 症状緩和による QOL の改善が挙げられており (科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2007 年版 日本乳癌学会編 (金原出版株式会社、2007 年))、PFS の延長に伴って、1 年生存率の上昇や QOL 低下の軽減が示されたことは、臨床的に意義があると考ええる。

機構は、PFS が延長することの臨床的意義に関する申請者の上記の説明について、PFS の延長と、1 年生存率の上昇や QOL 低下の軽減との関係に明確な共通認識はなく、受け入れることは困難である。また、申請者の説明する QOL の改善等の検討は、事後又は探索的検

討にとどまっております、当該結果を基に、QOL の改善等が示されたと説明する根拠は乏しいと考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験における有効性の評価項目について、以下のように考える。

当該試験の計画・実施当時には、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌として延命効果が検証された標準的な治療法は確立していなかったことから、当該試験の主要評価項目にはOSを設定すべきであったと考える。PFSについては、評価が可能な場合もあると考えているものの、OSの結果も重要視し、総合的に評価する必要があると考える。

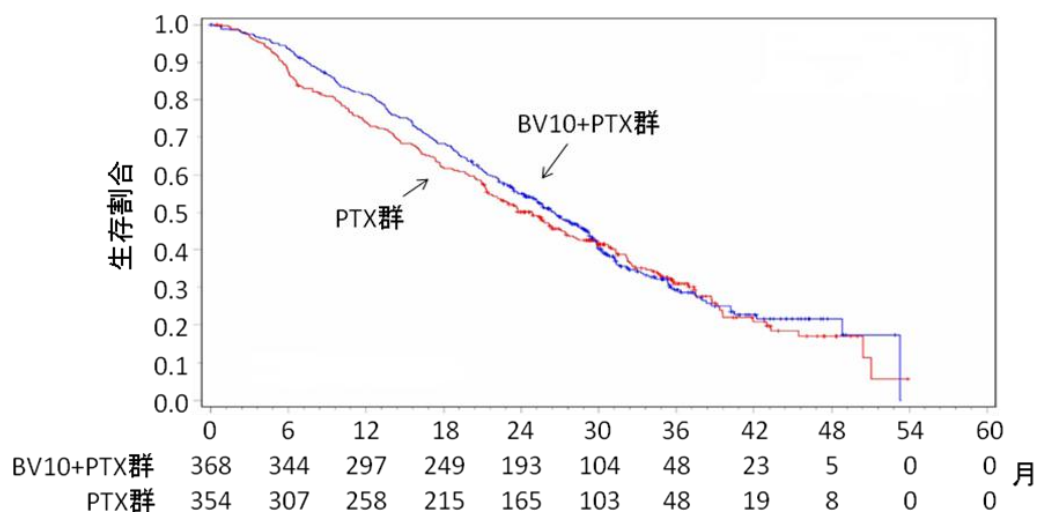
3) 有効性の評価結果及び本薬のリスク・ベネフィットバランスについて

E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験において、本薬併用投与群の対照群に対する PFS の優越性が検証された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）2）海外第Ⅲ相試験（E2100 試験）、3）海外第Ⅲ相試験（AVADO 試験）、及び4）海外第Ⅲ相試験（RIBBON1 試験）」の項参照）。

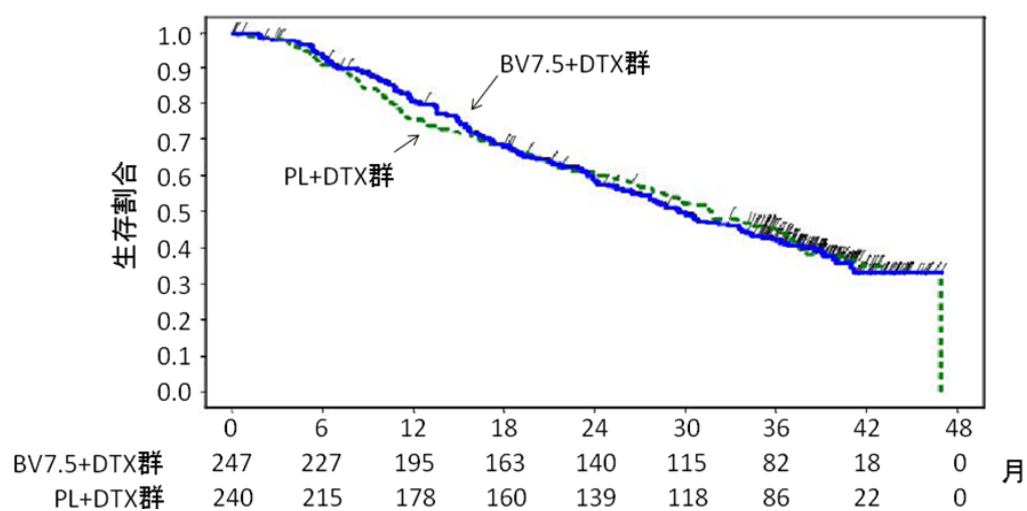
また、OS の解析結果（E2100 試験：最終解析（2006 年 10 月 21 日データカットオフ）、AVADO 試験：フォローアップ解析（2010 年 2 月 28 日データカットオフ）、RIBBON1 試験：フォローアップ解析（2009 年 2 月 23 日データカットオフ））は、下表及び下図のとおりであり、いずれの試験でも本薬併用投与群の対照群に対する統計学的に有意な OS の延長は認められなかった。

OS の解析結果（ITT 集団）

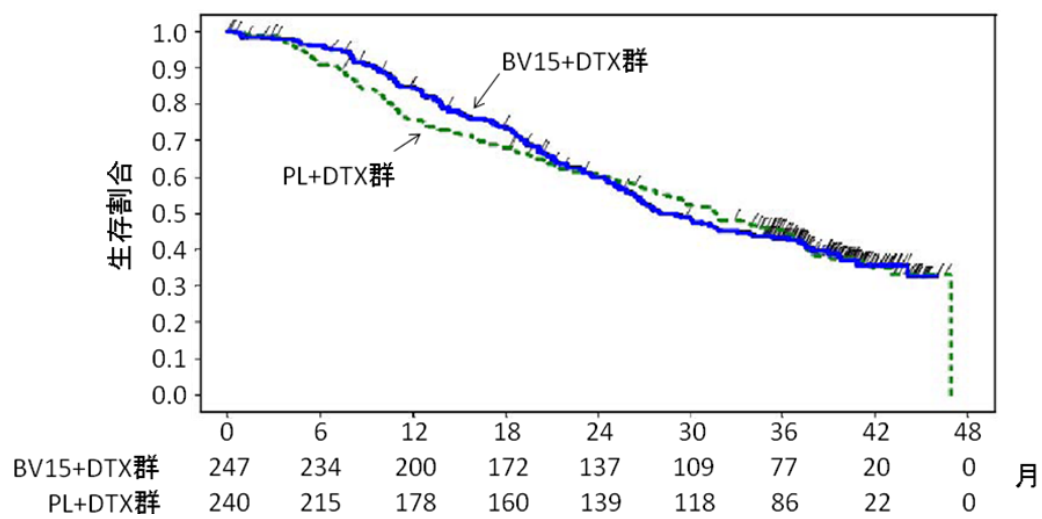
試験名	投与群	症例数	死亡数 (%)	OS 結果		
				中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p 値
E2100 試験	PTX 群	354	238 (67.2)	24.8 [21.4, 27.4]	—	—
	BV10+PTX 群	368	243 (66.0)	26.5 [23.7, 29.2]	0.87 [0.72, 1.05]	0.14
AVADO 試験	PL+DTX 群	241	144 (59.8)	31.7 [27.4, 36.7]	—	—
	BV7.5+DTX 群	248	149 (60.1)	29.6 [25.4, 34.3]	1.01 [0.80, 1.27]	0.95
	BV15+DTX 群	247	143 (57.9)	28.1 [25.9, 34.1]	0.98 [0.78, 1.23]	0.86
RIBBON1 試験	PL+T/Anth 群	207	89 (43.0)	— [23.6, —]	—	—
	BV15+T/Anth 群	415	189 (45.5)	27.5 [25.6, 31.4]	1.11 [0.86, 1.43]	0.44
	PL+Cape 群	206	99 (48.1)	22.8 [20.5, 28.4]	—	—
	BV15+Cape 群	409	186 (45.5)	25.7 [22.0, 28.4]	0.88 [0.69, 1.13]	0.33



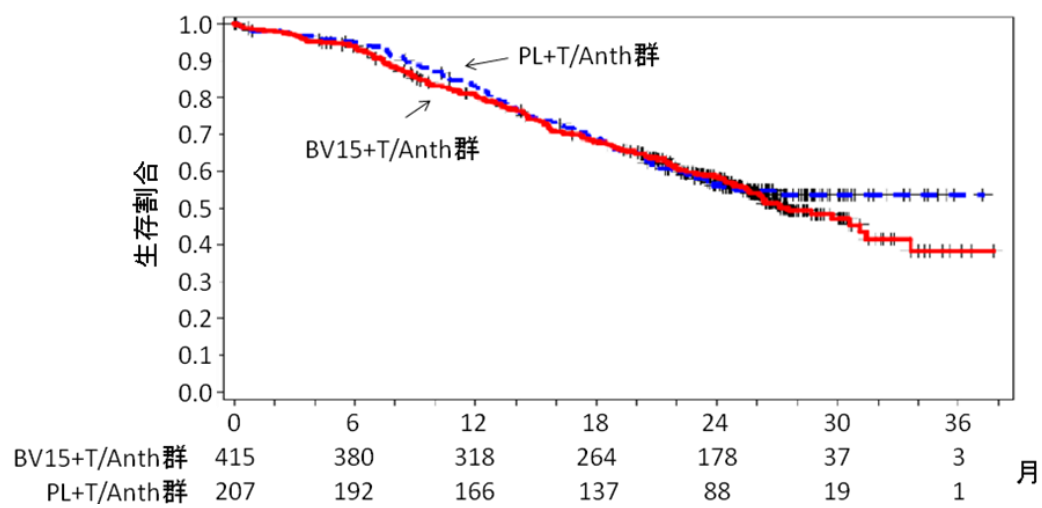
E2100 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



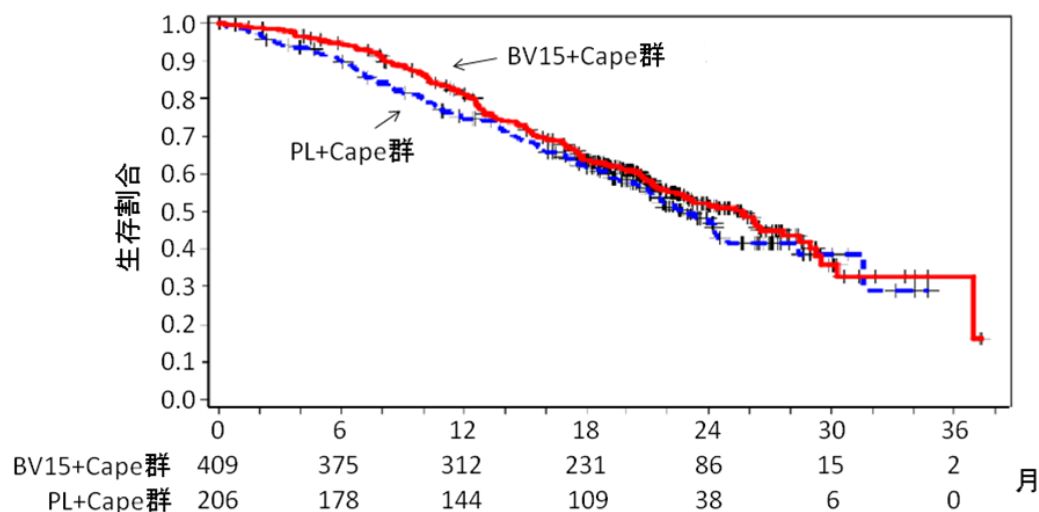
AVADO 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、BV7.5+DTX 群)



AVADO 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、BV15+DTX 群)



RIBBON1 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、T/Anth コホート)



RIBBON1 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、Cape コホート)

機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験において、本薬の延命効果が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験において、OS は副次的評価項目に設定されており、十分な検出力が確保されていなかったことが考えられる。また、当該試験は、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌を対象とした試験であり、後治療の影響が一因と考える。なお、AVADO 試験及び RIBBON1 試験においては、病勢進行後に本薬の使用も許容され、実際に、AVADO 試験では、PL+DTX 群 90/241 例 (37.3%)、BV7.5+DTX 群 76/248 例 (30.6%)、BV15+DTX 群で 53/247 例 (21.5%)、RIBBON1 試験では、PL+T/Anth 群 110/207 例 (53.1%)、BV15+T/Anth 群 169/415 例 (40.7%)、PL+Cape 群 128/206 例 (62.1%)、BV15+Cape 群 204/409 例 (49.9%) で本薬が投与されていた。

機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験成績を踏まえ、本薬の①有効性及び②リスク・ベネフィットバランスについて、以下のように考える。

①本薬の有効性について

当該試験において主要評価項目に設定された PFS については、それぞれの試験において統計学的に有意な差が示されている。ただし、当該 3 試験間における PFS 延長効果の程度は一貫しておらず、併用投与する抗悪性腫瘍剤が異なる試験間で、本薬の効果の大きさに差異が認められていると考える。

②本薬のリスク・ベネフィットバランスについて

「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の記載内容について検討した結果、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬投与により、併用投与する抗悪性腫瘍剤の違いによる本薬の安全性プロファイルに差異は認められておらず、また、いずれの抗悪性腫瘍剤と併用投与した場合でも、本薬との因果関係が否定できない死亡に至る有害事象の発現が認められていると考える。

したがって、上記①における検討も踏まえると、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬の使用にあたっては、併用投与する他の抗悪性腫瘍剤として、i) 本薬投与によるリスクを上回る程度の高い臨床的有用性を期待させる PFS の延長効果を示す抗悪性

腫瘍剤が選択される必要があり、また、ii) 本薬との併用投与が OS に悪影響を及ぼす懸念がある抗悪性腫瘍剤は選択されるべきではないと考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験における PFS の効果の大きさ及び OS の傾向、並びに「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の記載内容等について総合的に比較考量した結果、本薬のリスク・ベネフィットバランスは、E2100 試験においてのみ良好であり、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して本薬を投与する場合には、PTX と併用投与される必要があると判断した。

4) 日本人における有効性について

国内第Ⅱ相試験 (JO19901 試験) について、外部対照となる海外 E2100 試験と比較することは困難であるものの、日本人の化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者に対する本薬と PTX との併用投与により、類似した PFS 中央値を示していること（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (1) 国内第Ⅱ相試験 (JO19901 試験)」及び (2) 2) 海外第Ⅲ相試験 (E2100 試験)」の項参照) から、E2100 試験の結果を踏まえ、日本人患者においても本薬の有効性への期待について矛盾はない、と機構は考える。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、「(2) 3) 有効性の評価結果及び本薬のリスク・ベネフィットバランスについて」に記載したとおり、海外 E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験において、主要評価項目に設定された PFS については、統計学的な有意差が示されている。しかしながら、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬のリスク・ベネフィットバランスについては、E2100 試験において検討された本薬と PTX との併用投与においてのみ良好であり、本薬と DTX (AVADO 試験)、タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (RIBBON1 試験) 又は Cape (RIBBON1 試験) との併用投与については、本薬投与によるリスクがベネフィットを上回る懸念があり、臨床的意義は認められないと判断した（「(2) 3) 有効性の評価結果及び本薬のリスク・ベネフィットバランスについて」の項参照）。

以上より、本項においては、主に、本薬と PTX 併用投与時の安全性について記載する。なお、海外臨床試験において、転移性又は再発乳癌に対して本薬と DTX、タキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法又は Cape 併用投与時に認められた有害事象については、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載している。

機構は、以下の検討を行った結果、転移性又は再発乳癌に対する本薬と PTX との併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤に特徴的な事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと考える。ただし、本薬と PTX との併用投与により、PTX 単独投与時と比較して発現率が高い可能性のある、Grade 3 以上の感染、疲労、末梢性感覚ニューロパシー、高血圧、動脈血栓塞栓症、頭痛、タンパク尿、うっ血性心不全等については、特に注意する必要があると判断した。

機構は、転移性又は再発乳癌に対する本薬の使用にあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な経験と知識を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する PTX の休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本薬と PTX との併用投与は忍容可能であると判断した。ただし、本薬は、PTX とは異なる安全性プロファイルを有しており、PTX に本薬を併用することによって、本薬の安全性プロファイルに PTX の安全性プロファイルが追加されること（「2) E2100 試験における本薬と PTX 併用投与の安全性について」の項参照) から、

患者の状態を把握し、本薬使用の適否について慎重に検討を行った上で投与を開始し、投与中の観察を十分に行う必要があると判断した。

1) 国内外の安全性の差異について

機構は、国内外の安全性の差異について、E2100 試験及び JO19901 試験成績を基に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ECOG が実施した E2100 試験においては、Grade 3 以上の非血液毒性及び Grade 4 以上の血液毒性の有害事象のみが収集されたため、全 Grade の有害事象の発現頻度は不明であるが、国内外の安全性の差異について、以下のように考える。

E2100 試験の BV10+PTX 群又は JO19901 試験のいずれかにおいて、①2%以上発現した Grade 3 以上の有害事象、②2%以上発現した重篤な有害事象、及び③死亡に至った有害事象は以下のとおりであった。

①Grade 3以上の有害事象

E2100 試験の BV10+PTX 群又は JO19901 試験のいずれかで 2%以上発現した Grade 3 以上の有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)		
	E2100 試験		JO19901 試験
	PTX 群 (348 例)	BV10+PTX 群 (363 例)	BV10+PTX 群 (120 例)
神経系障害			
末梢性感覚ニューロパシー	61 (17.5)	88 (24.2)	0
末梢性運動ニューロパシー	6 (1.7)	11 (3.0)	0
末梢性ニューロパシー	0	0	31 (25.8)
失神	2 (0.6)	8 (2.2)	2 (1.7)
頭痛	2 (0.6)	13 (3.6)	0
感覚鈍麻	0	0	7 (5.8)
全身障害及び投与局所様態			
疲労	18 (5.2)	39 (10.7)	1 (0.8)
疼痛	9 (2.6)	9 (2.5)	0
胃腸障害			
下痢	5 (1.4)	17 (4.7)	3 (2.5)
嘔吐	8 (2.3)	20 (5.5)	0
悪心	5 (1.4)	15 (4.1)	1 (0.8)
腹痛	5 (1.4)	10 (2.8)	0
感染症及び寄生虫症			
感染	16 (4.6)	43 (11.8)	0
好中球減少性感染	5 (1.4)	9 (2.5)	1 (0.8)
血管障害			
高血圧	5 (1.4)	57 (15.7)	20 (16.7)
静脈血栓塞栓症	15 (4.3)	9 (2.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害			
骨痛	6 (1.7)	13 (3.6)	1 (0.8)
筋痛	6 (1.7)	10 (2.8)	4 (3.3)
関節痛	7 (2.0)	14 (3.9)	2 (1.7)
筋力低下	9 (2.6)	16 (4.4)	0
臨床検査			
好中球数*/好中球数減少	11 (3.2)	21 (5.8)	51 (42.5)
AST/AST 増加	5 (1.4)	9 (2.5)	1 (0.8)
白血球数*/白血球数減少	3 (0.9)	5 (1.4)	32 (26.7)
リンパ球数減少	0	0	13 (10.8)
ALT/ALT 増加	0	1 (0.3)	3 (2.5)
γ-GTP/γ-GTP 増加	0	1 (0.3)	4 (3.3)
ヘモグロビン減少	0	0	3 (2.5)
代謝及び栄養障害			
脱水	3 (0.9)	12 (3.3)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害			
呼吸困難	13 (3.7)	18 (5.0)	0
免疫系障害			

器官区分・事象名	例数 (%)		
	E2100 試験		JO19901 試験
	PTX 群 (348 例)	BV10+PTX 群 (363 例)	BV10+PTX 群 (120 例)
過敏症	12 (3.4)	12 (3.3)	0
腎及び尿路障害			
タンパク尿	0	10 (2.8)	0

*：E2100 試験では Grade 4 以上の事象について収集された

E2100試験及びJO19901試験で認められたGrade 3以上のすべての有害事象（E2100試験の血液毒性に関してはGrade 4以上）のうち、JO19901試験の発現率がE2100試験のBV10+PTX群よりも3%以上高い有害事象は、末梢性ニューロパシー、感覚鈍麻、好中球数/好中球数減少、白血球数/白血球数減少、 γ -GTP/ γ -GTP増加及びリンパ球数減少であり、E2100試験のBV10+PTX群の発現率がJO19901試験よりも3%以上高い有害事象は、末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、頭痛、疲労、嘔吐、悪心、感染、筋力低下、脱水、呼吸困難及び過敏症であった。このうち、好中球数/好中球数減少、白血球数/白血球数減少については、E2100試験ではGrade 4以上の事象のみ収集されていることから、JO19901試験におけるGrade 4以上の発現率と比較したところ、好中球数/好中球数減少（E2100試験：5.8%、JO19901試験：10.8%）、白血球数/白血球数減少（E2100試験：1.4%、JO19901試験：3.3%）でJO19901試験の発現率が高く、好中球数減少では3%以上の差が認められた。また、神経系障害については、JO19901試験では感覚鈍麻（5.8%）、末梢性ニューロパシー（25.8%）が、E2100試験のBV10+PTX群では末梢性感覚ニューロパシー（24.2%）、末梢性運動ニューロパシー（3.0%）がそれぞれ報告されているが、これらを総合的に評価すると両試験における神経系障害の発現率に大きな違いはないと考えられた。

以上より、JO19901試験ではE2100試験のBV10+PTX群と比較して、好中球数/好中球数減少が高く発現する傾向が認められたが、その他には特筆すべき新たな有害事象は認められず、両試験間で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

②重篤な有害事象

E2100試験では、有害事象の重篤性に関する情報は症例報告書（CRF）の記載対象ではなかったが、CRFによる有害事象の収集以外に、BV10+PTX群についてのみ重篤な有害事象を含む一定条件に該当する下記の事象が、緊急報告システム（National Cancer Institute Adverse Event Expedited Reporting System、以下、「AdEERS」）に従って報告された。このため、E2100試験においてAdEERSで報告対象とされた事象とJO19901試験の重篤な有害事象を用いて、E2100試験とJO19901試験の比較を行った。

<AdEERS で報告対象とされた有害事象>

- 24 時間以上の入院又は入院の延期に至った全 Grade の事象
- 本薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の未知の事象
- Grade 3～4 のすべての血栓・塞栓性事象
- Grade 2～4 のすべての過敏症事象
- Grade 4～5 のすべての事象（入院を伴わない Grade 4 の骨髄抑制は除く）
- 最終投与 30 日以降に発現した Grade 4 又は 24 時間以上の入院を伴う Grade 3 の未知の事象
- 永続的又は顕著な障害/機能不全、先天奇形あるいは出生異常に至った事象

**E2100 試験の BV10+PTX 群 (AdEERS での報告による)
又は JO19901 試験のいずれかで 2%以上発現した重篤な有害事象**

器官区分・事象名	例数 (%)	
	E2100 試験	JO19901 試験*
	BV10+PTX 群 (363 例)	BV10+PTX 群 (120 例)
神経系障害		
嗜眠	10 (2.8)	0
脳虚血	9 (2.5)	0
末梢性感覚ニューロパシー	9 (2.5)	0
感染症及び寄生虫症		
感染	26 (7.2)	0
胃腸障害		
嘔吐	8 (2.2)	0
心臓障害		
左室機能不全	9 (2.5)	0
血管障害		
静脈血栓塞栓症	8 (2.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	13 (3.6)	0
代謝及び栄養障害		
脱水	11 (3.0)	0

*：本薬又は PTX の投与終了後 28 日目又は乳癌に対する後治療開始までに発現した事象を集計した

E2100試験でAdEERS から報告された有害事象とJO19901試験の重篤な有害事象については、収集対象とされた事象が異なるため、単純に比較することは適切ではないと考えるが、E2100試験のBV10+PTX群でAdEERSから報告された有害事象は129/363例（35.5%）、JO19901試験で報告された重篤な有害事象は14/120例（11.7%）と、E2100試験で報告された有害事象の発現率が高かった。E2100試験で発現率が3%以上に認められた有害事象は感染、呼吸困難及び脱水であったが、これらの有害事象はJO19901試験においては認められなかった。また、JO19901試験のみで発現が認められた重篤な有害事象は声帯麻痺、脳梗塞、胃腸炎、出血性胃潰瘍、咽頭の炎症、血胸、肺動脈血栓症、鼻出血、倦怠感、疲労、骨炎、譫妄、黄斑浮腫、白内障、上肢骨折及び肋骨骨折各1例（0.8%）であった。このうち、咽頭の炎症、上肢骨折及び肋骨骨折以外は、本薬又はPTXとの因果関係が否定されなかった。

以上より、E2100試験でAdEERSに従って報告された有害事象とJO19901試験で認められた重篤な有害事象に関して、E2100試験のBV10+PTX群と比較してJO19901試験の発現率は低く、また報告された事象に差異はあるものの、特筆すべき事象は認められなかった。

③死亡に至った有害事象

E2100 試験の BV10+PTX 群又は JO19901 試験のいずれかで認められた死亡に至った有害事象

器官区分・事象名	例数 (%)		
	E2100 試験		JO19901 試験
	PTX 群 (348 例)	BV10+PTX 群 (363 例)	BV10+PTX 群 (120 例)
全身障害及び投与局所様態			
意味不明な障害*	3 (0.9)	4 (1.1)	0
心臓障害			
心筋虚血	0	2 (0.6)	0
心障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
洞性徐脈	0	1 (0.3)	0
感染症及び寄生虫症			
感染	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害			
肝不全	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
肺障害	0	1 (0.3)	0

*：「意味不明な障害 (Ill Defined Disorder)」は、E2100 試験で用いられた NCI-CTC 用語の「全身症状-その他 (Constitutional- Symptoms-Other)」を読み替えたものである

E2100試験において有害事象による死亡例はPTX群7例(2.0%)、BV10+PTX群11例(3.0%)の計18例に認められたが、JO19901試験においては試験期間中の有害事象による死亡例は認められなかった。E2100試験のBV10+PTX群で認められた死亡に至った有害事象のうち、意味不明な障害(「意味不明な障害」は、NCI CTC用語の「全身症状-その他」を読み替えたもの)及び心筋虚血各2例、心障害、洞性徐脈及び肺障害各1例は本薬又はPTXとの因果関係が否定されなかったが、死亡に関連して考慮すべき安全性上の問題は認められなかった。

なお、JO19901試験において試験期間終了後に、試験治療(本薬又はPTX)との因果関係が否定できない有害事象による死亡が1例認められている。当該患者は、年齢39歳の女性で、試験治療開始から493日目(試験薬剤の最終投与から89日後)に心筋虚血により死亡した。本事象の発現は後治療開始後であったが、主治医の評価では、試験治療との因果関係は否定できないとされた。

機構は、以下のように考える。

有害事象の頻度について好中球数減少及び白血球数減少のように国内外で差異のある項目も認められるものの、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。ただし、発現した有害事象の国内外における差異に関する情報については、医療現場に適切に情報提供をすることは必要と考える。

2) E2100 試験における本薬と PTX 併用投与の安全性について

申請者は、PTX 単独投与と比較し、本薬の併用投与により発現率が上昇する有害事象について以下のように説明している。

E2100試験では、NCI-CTC ver. 2.0を用い、初回投与日から本薬又はPTXの最終投与30日後までに発現したGrade 4以上の血液毒性及びGrade 3以上の非血液毒性の有害事象が収集され、以下に示す①から③のとおりであった。ただし、E2100試験の安全性評価・解釈については、以下の点に注意が必要である。

- AdEERSに従って一定条件を満たしたBV10+PTX群の重篤な有害事象を含む安全性情報のみが報告されたことから、群間での比較・評価ができないこと。
- 中止理由の類別情報(病勢進行、死亡、有害事象、治療拒否等)、及び用量変更又は休薬が治験実施計画書の規定に従ったものか否かの情報は収集されたものの、試験治療(本薬又はPTX)中止等の理由となった有害事象を特定する情報、及び試験治療の処置(中止、用量変更又は休薬)に関する情報は収集されなかったことから、当該患者については、評価の対象から除外されたこと。
- 臨床検査値はスクリーニング時の適格性評価(ECOG Eligibility Checklist)に用いられたデータのみが収集されており、またバイタルサインについてのデータも収集されていないこと。

①有害事象の発現率について

発現率が5%以上の有害事象のうち、PTX群と比較して、BV10+PTX群で2%以上高かった血液毒性(Grade 4以上)は、好中球減少症(本試験では「好中球数」)であり、非血液毒性(Grade 3以上)は、末梢性感覚ニューロパシー(PTX群:17.5%、BV10+PTX群:24.2%、以下同順)、疲労(5.2%、10.7%)、嘔吐(2.3%、5.5%)、高血圧(1.4%、15.7%)及び感染(4.6%、11.8%)であった。BV10+PTX群と比較して、PTX群で発現率が高かった事象は認められなかった。発現率が5%未満の有害事象のうち、PTX群と比較して、BV10+PTX群で2%以上高かった有害事象は、頭痛(0.6%、3.6%)、下痢(1.4%、4.7%)、悪心(1.4%、4.1%)、脱水(0.9%、3.3%)及びタンパク尿(0%、2.8%)であった。

②重篤な有害事象について

BV10+PTX群の129/363例(35.5%)でAdEERSによる有害事象が報告され、発現率2%以

上の有害事象は、感染（7.2%）、呼吸困難（3.6%）、脱水（3.0%）、嗜眠（2.8%）、脳虚血、末梢性感覚ニューロパシー、左室機能不全（各2.5%）、静脈血栓塞栓症に分類されるThrombosis/embolism、嘔吐（各2.2%）であった。

③死亡に至った有害事象について

PTX群の256/348例（73.6%）、BV10+PTX群の255/363例（70.2%）の患者が死亡し、死因の94～95%が病勢進行によるものであった。投与期間中及び最終投与後30日以内に認められた有害事象による死亡は、PTX群5例（病勢進行2例、突然死、左室機能不全及び心障害各1例）、BV10+PTX群6例（洞性徐脈、心筋虚血、病勢進行、肺障害、突然死及び心障害各1例）であった。

申請者は、以上のことから、以下のように説明している。

本薬とPTXとの併用投与により、Grade 3以上の高血圧、タンパク尿、動脈血栓塞栓症、出血、うっ血性心不全、消化管穿孔等の有害事象の発現頻度の上昇が認められた。ただし、転移性又は再発乳癌を対象として、本薬とPTXとの併用投与の臨床試験で認められた安全性プロファイルは、過去に実施された結腸・直腸癌（一次治療・二次治療）やNSCLC（一次治療）の第Ⅲ相試験で認められた安全性プロファイルと概ね同様であり、予測不能な毒性は認められていないと考える。本薬の併用により発現率の上昇する有害事象に注意は必要であるものの、転移性又は再発乳癌患者に対して推奨用量である本薬10mg/kgを2週間間隔で点滴静脈内投与した場合、PTXとの併用において、本薬は安全かつ忍容性の高い薬剤であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬とPTXの併用投与により、発現率が上昇することが認められている有害事象については、注意が必要であると考えられる。ただし、当該有害事象は、個々の薬剤に特徴的な事象と認識されている既存の副作用であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないことから、乳癌領域の知識と診療経験のある医師であれば、十分に管理可能であり、本薬とPTX併用投与は忍容可能と判断した。

ただし、PTX単独投与と比較し、本薬とPTXとの併用投与により発現率が上昇する可能性のある有害事象のうち、うっ血性心不全については、既承認の効能における発現率（添付文書において0.1%未満として注意喚起されている）と比較して、乳癌患者において高くなる可能性があること（E2100試験のAdEERSからの報告においては、うっ血性心不全に分類されるNCI-CTC用語でのCardiac-Left Ventricular Functionは9/363例（2.5%））から、注意する必要があると考える（「3）うっ血性心不全について」の項参照）。

3）うっ血性心不全について

本薬とPTXとの併用投与により、うっ血性心不全を示唆する、左室駆動率低下の発現率が上昇する可能性が示唆されている。うっ血性心不全については、既承認の効能の対象から得られている情報と比較して、乳癌患者で発現率が高い可能性が示唆されていることから、機構は、3つの海外第Ⅲ相試験成績を基に、①本薬投与によるうっ血性心不全のリスク因子について、及び②当該リスク因子を有する患者への本薬投与の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①本薬投与によるうっ血性心不全のリスク因子について

E2100試験では、データベースへ登録された患者背景情報が限られていることから、年齢及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴について検討した。その結果、PTX群のデータが得られていないことから、比較には限界があるものの、BV10+PTX群において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴「あり」の患者で、うっ血性心不全の発現率が

高い傾向が認められた。

AVADO試験では、PL+DTX群と比較して、本薬併用投与群においてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴「あり」の患者、又は左胸壁への放射線治療歴「あり」の患者で、うっ血性心不全の発現率が高かった。

RIBBON1試験では、いずれの患者集団においても、65歳以上の患者でうっ血性心不全の発現率が高く、BV15+Anth群では、約16%と特に高い発現率が認められた。しかしながら、i) 「高齢」は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による心不全のリスク因子として既に知られていること、及びii) BV15+Anth群とPL+Anth群との比較により、群間で発現率に大きな差異は認められていないことから、RIBBON1試験で認められたうっ血性心不全の発現率には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の影響が大きいと考えられた。

また、i) BV15+Anth群では、糖尿病の既往、喫煙歴、高コレステロール血症、又は弁膜性疾患を有する患者で、ii) BV15+T群では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴又は冠動脈疾患の既往を有する患者で、iii) BV15+Cape群では、非白人又は心房細動の既往を有する患者で、うっ血性心不全の発現率が高かった。しかしながら、当該因子の多くは、それ自体が心疾患のリスク因子と考えられることに加えて、当該因子を有する患者での検討例数は限られている。したがって、現時点で、これらの心疾患のリスク因子が本薬投与に及ぼす影響について、臨床的意義は明らかではない。

なお、3つの当該臨床試験においては、管理不能な高血圧を合併した患者、及び過去6カ月以内又は12カ月以内に臨床上、問題のある心臓血管系の疾患が認められた患者等が、除外基準に設定されていたことから、うっ血性心不全のリスク因子について、当該背景因子を有する患者で検討を行うことは困難であった。

②うっ血性心不全のリスク因子を有する患者への本薬の併用について

3つの海外第Ⅲ相試験成績について、i) 患者背景因子別の比較、及びii) プラセボ群との比較を行った結果、本薬投与時のうっ血性心不全のリスク因子と考えられるものは認められなかった。

ただし、本薬投与によりうっ血性心不全を発現した転移性又は再発乳癌患者の検討結果、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴「あり」の患者、又は左胸壁への放射線治療歴「あり」の患者において、うっ血性心不全の発現率が高く、これらがリスク因子となる可能性が示唆された。当該内容については、添付文書の重要な基本的注意の項及び医療従事者用資材に記載し、本薬を使用する医師に十分な情報提供を行った上で、有益性がリスクを上回ると判断された患者に対しては、本薬の投与は可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。

転移性又は再発乳癌患者に対する本薬とPTXとの併用投与により、うっ血性心不全の発現率が上昇する可能性が示唆されていることから、当該内容については、添付文書及び資材を用いて、医療現場に情報提供・注意喚起が必要であると判断した。

また、現時点では、本薬投与によるうっ血性心不全のリスク因子は不明であることから、発現リスクを有する患者を投与対象から除外する方策はないため、国内JO19901試験において実施された心臓機能検査については、その方法と検査スケジュールの詳細な情報を医療現場に提供し、発現を早期に検出できるようにする必要がある。また、本薬投与によるうっ血性心不全を含む心血管関連の有害事象について、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、速やかに情報提供することが重要と考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の各種診療ガイドライン及び教科書における、転移性又は再発乳癌に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果、並びに下記の各種診療ガイドライン及び教科書における記載内容を踏まえ、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬と PTX との併用投与の臨床的位置付けはあると判断した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer (v.2.2011) :
転移性又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬と PTX との併用投与が記載されている。また、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者を対象とした 3 つの同様な試験 (E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験) が実施され、①3 つの試験の個々の解析及びメタ解析の結果からは、延命効果及び QOL の改善効果が示されなかったこと、並びに②PFS の延長効果はわずかであり、当該効果は PTX との併用投与で最も大きかったことが記載されている。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2011 年 4 月 13 日版) :
E2100 試験において、転移性又は再発乳癌に対する本薬と PTX との併用投与により、PFS の統計学的に有意な延長が示されているが、延命効果は認められておらず、また、注意すべきこととして、重篤な高血圧、タンパク尿、脳血管虚血及び感染症の発現率が有意に上昇した旨が記載されている。
また、AVADO 試験において、転移性又は再発乳癌に対する本薬と DTX との併用投与により、PFS のわずかな延長効果が示されている (OS 最終解析時の探索的な成績においては、BV15+DTX 群のみ PFS の統計学的に有意な延長が示されており、BV7.5+DTX 群では示されていない) が、延命効果は認められておらず、また、E2100 試験と同様に、本薬の併用投与でより多くの毒性発現が認められ、出血及び高血圧の発現率が有意に高かった旨が記載されている。
- 欧州臨床腫瘍学会の転移性又は再発乳癌診療ガイドライン (ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v15-9)) :
E2100試験においてPFSの6カ月の延長効果が得られたことから、FDA及びEMAにより、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して本薬とPTXとの併用投与が承認された。しかしながら、他の2つの第Ⅲ相試験 (AVADO試験及びRIBBON1試験) において、PFSの延長効果が約1カ月であり、かつ延命効果が認められなかった。したがって、本薬を用いた治療は経済的負担が大きいことから、本薬からベネフィットが得られる患者集団を明らかにする努力を継続しなければならない旨が記載されている。
- 本邦の乳癌診療ガイドラインである「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010年版 日本乳癌学会編」 (金原出版株式会社、2010年) :
転移性又は再発乳癌に対する一次及び二次治療において、化学療法単独と比較して、本薬と化学療法との併用投与は、PFS及び奏効率の点で優れているので、実施を考慮しても良い旨が記載されている。

<教科書>

- 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書である Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA) :
E2100 試験では、転移性又は再発乳癌に対する本薬の併用投与により、奏効率及び無増悪期間の改善が認められた旨が記載された上で、当該試験において、本薬の併用投

与により、高血圧、創傷治癒遅延、血栓塞栓症の増加等の有害事象が認められることが記載されている。

- 国際的な乳癌領域の代表的な教科書である Disease of the breast, 4th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2010, PA, USA) :

E2100 試験成績及び AVADO 試験成績が記載された上で、E2100 試験と比較して、AVADO 試験で認められた PFS の延長効果が小さいことの理由として、併用する薬剤、本薬の投与間隔、治療期間等の違いによる可能性がある旨が記載されている。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(4) 臨床的位置付けについて」及び以下に示す HER2 陽性乳癌に関する検討の結果、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬と PTX との併用投与の臨床的有用性は示されており、手術不能又は再発乳癌に対して使用される治療選択肢の一つになると考えることから、本薬の効能・効果を、申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

HER2 陽性乳癌について

申請者は、本薬の有効性及び安全性が検討された E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験において、HER2 に関する患者の登録・除外基準、及び登録された患者の実際の HER2 発現状況について、以下のとおりであった旨を説明している。

<HER2 に関する患者の登録・除外基準>

- E2100 試験においては、HER2 陰性の患者が登録可能とされ、HER2 陽性の場合にはトラスツズマブ既治療の患者、HER2 発現が不明の場合はトラスツズマブを含む治療が適応とならない患者が登録可能とされた。
- AVADO 試験においては、HER2 陰性の患者が登録可能とされた。
- RIBBON1 試験においては、HER2 陰性の患者が登録可能とされ、HER2 陽性の場合にはトラスツズマブ既治療の患者及びトラスツズマブを含む治療が適応とならない患者が登録可能とされた。

登録された患者の実際の HER2 発現状況

試験番号	治療群	例数 (%)		
		HER2 陽性	HER2 陰性	不明
E2100 試験	PTX 群 (354 例)	6 (1.7)	316 (89.3)	32 (9.0)
	BV10 +PTX 群 (368 例)	9 (2.4)	334 (90.8)	25 (6.8)
AVADO 試験	PL+DTX 群 (240 例)	1 (<1)	239 (>99)	—
	BV7.5+DTX 群 (248 例)	1 (<1)	247 (>99)	—
	BV15+DTX 群 (247 例)	1 (<1)	246 (>99)	—
RIBBON1 試験	T/Anth コホート	PL+T/Anth 群 (207 例)	205 (99.0)	2 (1.0)
		BV15+T/Anth 群 (415 例)	410 (98.8)	4 (1.0)
	Cape コホート	PL+Cape 群 (206 例)	196 (95.1)	4 (1.9)
		BV15+Cape 群 (409 例)	392 (95.8)	9 (2.2)

機構は、HER2 陽性乳癌に対する本薬の有効性に関する情報について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

E2100試験の PFS の結果について、HER2の発現状況（HER2陽性、HER2陰性及び HER2 発現不明）別の部分集団解析結果は、下表のとおりであった。

HER2 発現状況別の PFS の部分集団解析結果 (E2100 試験、IRF 評価)

	PFS中央値 (例数)		ハザード比 [95%CI]
	PTX群	BV10+PTX群	
全患者 (722 例)	5.8 カ月 (354)	11.3 カ月 (368)	0.54 [0.44, 0.67]
HER2 陽性 (15 例)	2.4 カ月 (6)	11.3 カ月 (9)	0.00 [0.00, —]
HER2 陰性 (650 例)	6.1 カ月 (316)	11.1 カ月 (334)	0.57 [0.45, 0.71]
HER2 発現不明 (57 例)	7.7 カ月 (32)	12.5 カ月 (25)	0.42 [0.19, 0.93]

HER2陽性及び HER2発現不明の患者集団については、それぞれ9例及び25例であり、評価可能な患者数が少なく、明確ではないものの、全患者における BV10+PTX 群の PFS 中央値 (11.3カ月) と同様の結果が得られており、HER2陽性及び HER2発現不明の患者に対しても本薬の併用効果は認められていると考える。

また、E2100試験の奏効率の結果について、HER2の発現状況 (HER2陽性、HER2陰性及び HER2発現不明) 別の部分集団解析結果は、下表のとおりであった。

HER2 発現状況別の奏効率の部分集団解析結果 (E2100 試験、IRF 評価)

	奏効率 (例数)		オッズ比 [95%CI]
	PTX群	BV10+PTX群	
全患者 (472 例)	22.2% (243)	49.8% (229)	3.47 [2.33, 5.17]
HER2 陽性 (7 例)	0% (2)	80.0% (5)	— [0, >999]
HER2 陰性 (428 例)	22.5% (218)	48.6% (210)	3.26 [2.15, 4.95]
HER2 発現不明 (37 例)	21.7% (23)	57.1% (14)	4.8 [1.13, 20.46]

HER2陽性のうち、測定可能病変を有する患者7例 (PTX 群2例、BV10+PTX 群5例) の奏効率は、PTX 群0/2例 (0%)、BV10+PTX 群4/5例 (80.0%) であり、また、HER2発現不明のうち、測定可能病変を有する患者37例 (PTX 群23例、BV10+PTX 群14例) の奏効率は、PTX 群5/23例 (21.7%)、BV10+PTX 群8/14例 (57.1%) であったことから、PFS と同様に、評価可能な患者数が少なく、明確ではないものの、HER2陽性及び HER2発現不明の患者に対しても本薬の併用効果は認められていると考える。

したがって、国内外で実施された臨床試験は、主に HER2陰性患者を対象とした試験であるものの、HER2陽性患者が少数例含まれており、HER2陽性及び HER2発現不明の患者に対しても、HER2陰性患者に対する有効性と矛盾のない結果が得られていることから、HER2発現の有無に係わらず、本薬の有効性は期待できると考える。なお、E2100試験で本薬が投与された HER2陽性及び HER2発現状況不明の患者集団について、全症例と比較した結果、本薬投与による新たな安全性の懸念は認められなかった。

次に、機構は、本邦における申請効能・効果について、「HER2 陰性」の患者に限定する必要がないと考えた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HER2発現状況に係わらず、手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は期待されるところと考えられる。一方、HER2陽性患者に対する治療については、国内の乳癌診療ガイドライン (科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2007年版 日本乳癌学会編 (金原出版株式会社、2007年)) において、トラスツズマブ単独投与、又はトラスツズマブと化学療法との併用投与が推奨されており、トラスツズマブを含む化学療法が第一選択として用いられる。

また、E2100試験及びRIBBON1試験に登録されたHER2陽性患者については、「トラスツズマブの前治療を受けたHER2陽性患者、又はトラスツズマブの治療が不適と考えられるHER2陽性患者」に限定されていることから、本薬とトラスツズマブを併用投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

したがって、HER2陽性乳癌患者に対しては、トラスツズマブを含む化学療法を選択する

ことが優先されるべきであると考え。しかしながら、過敏症等によりトラスツズマブを投与できない患者、及び術後補助化学療法としてトラスツズマブ既治療であり、転移性又は再発乳癌に対してトラスツズマブの治療効果が期待できない患者に対しては、HER2陽性乳癌患者に対しても本薬の臨床的有用性が示唆されていることから、当該患者に対する本薬の使用を治療選択肢として提供する意義はあると考える。

以上より、1) HER2発現状況に係わらず、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性は期待されることが、及び2) 効能・効果に関する使用上の注意の項において、「臨床試験」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」の旨を記載し、資材も含めて、本薬の臨床的有用性が確認されている患者集団について情報提供・注意喚起することから、本薬の効能・効果を HER2陰性に限定する必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は、本薬と PTX の併用投与は、HER2 の発現の有無に係わらず、手術不能又は及び再発乳癌に対する一次治療における治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、本薬の効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意として、「【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。」の旨を記載するとともに、臨床試験に登録された患者の選択基準・除外基準等を含めた患者選択に有用な情報について、医療現場に情報提供を行うことが適切であると判断した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはベバシズマブとして1回 10mg/kg（体重）を2週間隔以上又は1回 15mg/kg（体重）を3週間隔以上で点滴静脈内注射する。」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(5) 効能・効果について」、及び以下に示す本項の検討の結果、手術不能又は再発乳癌に対する本薬の用法・用量として、PTX との併用投与のみが推奨されることから、「パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回 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。」と設定することが適切であると判断した。また、手術不能又は再発乳癌に対する用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- ・ 本薬は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。
- ・ 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こと。

1) 本薬の用量・用法及び併用投与する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験成績を踏まえ、本薬の用法・用量及び併用投与する抗悪性腫瘍剤について、以下のように説明している。

①E2100試験：

本薬10mg/kg（2週間間隔投与）とPTX併用投与の効果が検討され、主要評価項目であるPFSの統計学的に有意な延長が認められた。加えて、同じ併用投与により、国内JO19901試験においても同等の有効性を示唆する成績が得られた。また、安全性について、当該併用投与により、既存の添付文書の記載以上に懸念される有害事象の発現はなく、海外臨床試験成績との間に大きな乖離は認められなかったことから、化学療法未治療の転移性又は再

発乳癌に対して、本薬10mg/kg（2週間間隔投与）の投与が推奨されると考える。

②AVADO試験：

本試験のデザインは、本薬の用量を比較する設定にはなっていないことから、当該試験成績を基に、本薬の用量・反応関係について明確に結論付けることはできないが、以下のように考える。

本薬7.5mg/kg又は15mg/kg（3週間間隔投与）とDTX併用投与の効果が検討され、主要評価項目であるPFSの統計学的に有意な延長が認められた。PFSの最終解析時において、BV7.5+DTX群及びBV15+DTX群のPFSは同等の結果であったが、OS最終解析時のPFSの探索的な解析結果では、BV15+DTX群においてのみPFSの統計学的に有意な延長が認められたことから、DTXと併用投与する場合には、有効性の観点では、本薬15mg/kg（3週間間隔投与）の用量が推奨されると考える。

また、安全性の観点から、本薬との併用投与により発現した有害事象は、BV7.5+DTX群と比較して、BV15+DTX群で高血圧、関節痛等の発現率の上昇が認められたものの、用量間で認められた有害事象の発現率の差は小さく、安全性に大きな差はないと考えられることから、両用量ともに忍容可能であると考ええる。

以上より、E2100試験で用いられた本薬10mg/kg（2週間間隔投与）の用量強度（5mg/kg/週）も勘案し、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して、本薬15mg/kg（3週間間隔投与）（5mg/kg/週）の投与が推奨されると考える。

③RIBBON1試験：

本薬15mg/kg（3週間間隔投与）とタキサン系抗悪性腫瘍剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、又はCape併用投与の効果が検討され、主要評価項目であるPFSの統計学的に有意な延長が認められた。また、安全性について、当該併用投与により認められた有害事象は、E2100試験及びAVADO試験、並びに他の癌腫に対する臨床試験で認められた事象と大きく異ならないことから、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して、本薬15mg/kg（3週間間隔投与）（5mg/kg/週）の投与が推奨されると考える。

以上の①から③の検討を踏まえ、申請者は、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬の用法・用量として、「通常、成人にはベパシズマブとして1回10mg/kg（体重）を2週間隔以上又は1回15mg/kg（体重）を3週間隔以上で点滴静脈内注射する。」と設定することが適切であると考ええる。

また、本薬と併用投与される抗悪性腫瘍剤の種類については、実際に治療が行われる時点における最新のエビデンスに基づき、患者の年齢、全身状態、治療上配慮すべき患者背景、化学療法の毒性の特徴や利便性等を勘案して主治医が選択できるようにすべきであると考えことから、用法・用量に関連する使用上の注意として、「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。」の旨を設定した。

機構は、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬の用量・用法、及び本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、以下のように考える。

「(2) 3) 有効性の評価結果及び本薬のリスク・ベネフィットバランスについて」に記載したとおり、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬のリスク・ベネフィットバランスについては、E2100試験において検討された本薬とPTXとの併用投与においてのみ良好であり、臨床的意義があると判断した。したがって、本薬の用法・用量としては、「パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベパシズマブとして1回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。」と設定することが適切であると判断した。

また、本薬の適応の有無を判断する際には、E2100 試験で示された有効性及び安全性・臨床的意義についても十分に理解した上で判断することが適切であると考えことから、本薬 10mg/kg で実施された E2100 試験及び JO19901 試験成績を、添付文書の臨床成績の項に記載するとともに、資材等を用いて、E2100 試験の詳細な設定等、本薬の適正使用推進のための情報を医療現場に情報提供する必要があると判断した。

2) 減量・休薬・中止基準について

国内外で実施された E2100 試験及び JO19901 試験において、本薬及び PTX の減量、休薬及び中止基準が設定されていた（本薬の減量基準については設定されていない）。

機構は、E2100 試験で用いられた本薬及び PTX の減量・休薬・中止基準等の具体的かつ詳細な内容について、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供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、製造販売後調査の要否について、以下のように説明している。

既承認の効能と比較して、手術不能又は再発乳癌において発現率が高くなる可能性がある重篤な副作用はうっ血性心不全と考える。しかしながら、①初回承認効能（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）における本薬使用全例を対象とした製造販売後調査の結果から、本薬の副作用発現の傾向に国内外で差がないと考えられること、及び②海外の手術不能又は再発乳癌におけるうっ血性心不全の発現率は低く、使用成績調査を実施しても、新たな情報が得られる可能性は少ないと考えことから、使用成績調査は実施しない。ただし、手術不能又は再発乳癌の効能を追加承認後6カ月間は、安全性情報の収集を強化する予定であり、当該期間に収集された結果を基に、新たな使用成績調査の実施の必要性を検討する。

また、脳転移を有する患者への本薬の投与は、原則禁忌に設定されているものの、乳癌は肺癌に次いで脳転移を有する割合が高い癌腫であり、無症候性の脳転移を有する患者に対して脳転移の治療を行わずに本薬を含む全身化学療法を施行する場合も少なくないと考えられる。したがって、脳転移を有する患者に本薬が投与された場合には、当該患者を対象として、本薬投与時の有害事象の有無や副作用のリスク因子の検討を行うための特定使用成績調査を実施する。

なお、手術不能又は再発乳癌の効能を追加承認後6カ月間は、新効能に対する適正使用の推進及び投与患者数の把握を目的として、本薬使用予定のすべての乳癌患者の背景情報について事前登録を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

手術不能又は再発乳癌に対する本薬と PTX との併用投与時に認められた有害事象は、本薬又は PTX のいずれかで既知の事象の範囲内であり、併用投与時に注意を要する新たな事象はないと考えることから、製造販売後直ちに使用成績調査を実施する必要性は低いと考える。ただし、製造販売後に得られる情報から新たな安全性上の問題点や検討課題（乳癌患者における、うっ血性心不全を含めた心血管関連の有害事象についての新たな情報を含む）が見出された場合には、速やかに使用成績調査等を実施する必要があると考える。

また、申請者が説明する、本薬使用予定のすべての乳癌患者の背景情報について事前登録を行う必要性は乏しいと考える。

なお、申請者が説明する、脳転移を有する患者を対象とした特定使用成績調査の目的等の詳細については、照会中である。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (JO19901試験)

有害事象は 120/120 例 (100%) に認められ、本薬又は PTX との因果関係が否定できない有害事象は全例で認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)	
	BV10+PTX 投与 (120 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	120 (100)	101 (84.2)
臨床検査		
白血球数減少	102 (85.0)	32 (26.7)
好中球数減少	91 (75.8)	51 (42.5)
尿中タンパク陽性	71 (59.2)	0
ALT 増加	44 (36.7)	3 (2.5)
AST 増加	40 (33.3)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	40 (33.3)	2 (1.7)
ヘモグロビン減少	34 (28.3)	3 (2.5)
体重減少	33 (27.5)	2 (1.7)
リンパ球数減少	32 (26.7)	13 (10.8)
体重増加	20 (16.7)	0
血圧上昇	17 (14.2)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	118 (98.3)	0
爪の障害	64 (53.3)	0
発疹	57 (47.5)	0
色素沈着障害	23 (19.2)	0
そう痒症	16 (13.3)	0
湿疹	15 (12.5)	0
紅斑	12 (10.0)	0
皮膚乾燥	12 (10.0)	0
胃腸障害		
悪心	56 (46.7)	1 (0.8)
口内炎	56 (46.7)	0
下痢	52 (43.3)	3 (2.5)
便秘	45 (37.5)	0
嘔吐	38 (31.7)	0
歯肉炎	18 (15.0)	1 (0.8)
口唇炎	16 (13.3)	0
上腹部痛	14 (11.7)	0
胃不快感	13 (10.8)	0
神経系障害		
末梢性ニューロパシー	90 (75.0)	31 (25.8)
味覚異常	58 (48.3)	0
頭痛	36 (30.0)	0
感覚鈍麻	22 (18.3)	7 (5.8)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	62 (51.7)	1 (0.8)
倦怠感	42 (35.0)	1 (0.8)
末梢性浮腫	38 (31.7)	0
発熱	24 (20.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	85 (70.8)	1 (0.8)
咽喉頭疼痛	27 (22.5)	0

器官区分・事象名	例数 (%)	
	BV10+PTX 投与 (120 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
鼻漏	20 (16.7)	0
発声障害	13 (10.8)	0
咳嗽	12 (10.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	52 (43.3)	2 (1.7)
筋痛	45 (37.5)	4 (3.3)
背部痛	26 (21.7)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	60 (50.0)	0
膀胱炎	18 (15.0)	0
血管障害		
高血圧	53 (44.2)	20 (16.7)
潮紅	16 (13.3)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	61 (50.8)	2 (1.7)
精神障害		
不眠症	17 (14.2)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	15 (12.5)	0

重篤な有害事象は 14/120 例 (11.7%) に認められた。内訳は、血胸、肺動脈血栓症、鼻出血、悪心、出血性胃潰瘍、黄斑浮腫、白内障、骨炎、声帯麻痺、脳梗塞、倦怠感、疲労、胃腸炎、高血圧、回転性めまい、譫妄、食欲不振、咽頭の炎症、骨痛、上肢骨折及び肋骨骨折が各 1 例 (0.8%) であり、咽頭の炎症、骨痛、上肢骨折及び肋骨骨折を除いて、本薬又は PTX との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 24/120 例 (20.0%) に認められた。内訳は、尿中タンパク陽性が 3 例 (2.5%)、高血圧が 2 例 (1.7%)、末梢性ニューロパシー、脳梗塞、下痢、歯肉炎、出血性胃潰瘍、上腹部痛、血中 ALP 増加、血中コレステロール増加、血中ナトリウム減少、体重減少、肺動脈血栓症、鼻出血、黄斑浮腫、骨痛、心不全、倦怠感、無力症、薬疹及び腫瘍の潰瘍形成が各 1 例 (0.8%) であり、骨痛の 1 例を除いて、本薬又は PTX との因果関係が否定されなかった。

PTX の投与中止に至った有害事象は 26/120 例 (21.7%) に認められた。内訳は、末梢性ニューロパシーが 8 例 (6.7%)、感覚鈍麻、脳梗塞、下痢、歯肉炎、出血性胃潰瘍、上腹部痛、 γ -GTP 増加、血中 ALP 増加、血中ナトリウム減少、体重減少、肺動脈血栓症、鼻出血、黄斑浮腫、骨痛、心不全、倦怠感、薬疹及び腫瘍の潰瘍形成が各 1 例 (0.8%) であり、骨痛の 1 例を除いて、本薬又は PTX との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (AVF0776g試験)

有害事象は BV3 群、BV10 群及び BV20 群でそれぞれ 17/18 例 (94.4%)、41/41 例 (100%) 及び 16/16 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 9/18 例 (50.0%)、31/41 例 (75.6%) 及び 14/16 例 (87.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)					
	BV3 群 (18 例)		BV10 群 (41 例)		BV20 群 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (94.4)	9 (50.0)	41 (100)	22 (53.7)	16 (100)	13 (81.3)
胃腸障害						
悪心	10 (55.6)	0	17 (41.5)	0	11 (68.8)	0
下痢	6 (33.3)	0	12 (29.3)	0	9 (56.3)	1 (6.3)

器官区分・事象名	例数 (%)					
	BV3 群 (18 例)		BV10 群 (41 例)		BV20 群 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	6 (33.3)	0	8 (19.5)	0	11 (68.8)	0
便秘	6 (33.3)	1 (5.6)	8 (19.5)	2 (4.9)	3 (18.8)	0
口内炎	3 (16.7)	0	8 (19.5)	0	3 (18.8)	0
舌痛	0	0	8 (19.5)	0	0	0
腹痛	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (7.3)	2 (4.9)	4 (25.0)	0
消化不良	3 (16.7)	0	2 (4.9)	0	1 (6.3)	0
口腔内痛	2 (11.1)	0	0	0	3 (18.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	8 (44.4)	1 (5.6)	15 (36.6)	2 (4.9)	2 (12.5)	0
筋痛	7 (38.9)	0	11 (26.8)	3 (7.3)	6 (37.5)	0
背部痛	6 (33.3)	0	5 (12.2)	2 (4.9)	3 (18.8)	0
筋骨格痛	1 (5.6)	0	4 (9.8)	0	3 (18.8)	1 (6.3)
筋骨格系胸痛	2 (11.1)	0	4 (9.8)	2 (4.9)	1 (6.3)	0
四肢痛	2 (11.1)	1 (5.6)	5 (12.2)	0	0	0
骨痛	3 (16.7)	0	2 (4.9)	0	1 (6.3)	0
筋痙攣	3 (16.7)	0	0	0	2 (12.5)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	11 (61.1)	1 (5.6)	23 (56.1)	3 (7.3)	8 (50.0)	2 (12.5)
発熱	5 (27.8)	0	2 (4.9)	0	3 (18.8)	0
疼痛	3 (16.7)	0	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (12.5)	0
胸痛	2 (11.1)	0	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (12.5)	0
意味不明な障害	0	0	0	0	4 (25.0)	0
末梢性浮腫	2 (11.1)	0	2 (4.9)	0	0	0
悪寒	2 (11.1)	0	0	0	1 (6.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	4 (22.2)	1 (5.6)	10 (24.4)	5 (12.2)	4 (25.0)	2 (12.5)
咳嗽	5 (27.8)	0	7 (17.1)	0	4 (25.0)	1 (6.3)
鼻出血	4 (22.2)	0	4 (9.8)	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (11.1)	0	1 (2.4)	0	2 (12.5)	0
ラ音	3 (16.7)	0	0	0	1 (6.3)	0
低酸素症	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	9 (50.0)	1 (5.6)	6 (14.6)	1 (2.4)	7 (43.8)	3 (18.8)
浮動性めまい	1 (5.6)	0	9 (22.0)	0	4 (25.0)	0
感覚鈍麻	0	0	7 (17.1)	0	3 (18.8)	0
知覚過敏	0	0	2 (4.9)	0	2 (12.5)	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	5 (27.8)	0	9 (22.0)	0	4 (25.0)	0
鼻咽頭炎	1 (5.6)	0	8 (19.5)	0	1 (6.3)	0
尿路感染	4 (22.2)	0	3 (7.3)	0	1 (6.3)	0
副鼻腔炎	1 (5.6)	0	4 (9.8)	0	3 (18.8)	0
血管障害						
高血圧	4 (22.2)	4 (22.2)	8 (19.5)	7 (17.1)	2 (12.5)	1 (6.3)
ほてり	3 (16.7)	0	7 (17.1)	0	1 (6.3)	1 (6.3)
低血圧	2 (11.1)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	3 (16.7)	0	6 (14.6)	0	4 (25.0)	0
皮膚乾燥	2 (11.1)	0	5 (12.2)	0	0	0
臨床検査						
体重減少	0	0	5 (12.2)	0	5 (31.3)	0
血圧上昇	0	0	2 (4.9)	0	3 (18.8)	2 (12.5)
呼吸音異常	2 (11.1)	0	3 (7.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	3 (16.7)	0	6 (14.6)	1 (2.4)	1 (6.3)	0
食欲減退	0	0	6 (14.6)	0	3 (18.8)	0
精神障害						

器官区分・事象名	例数 (%)					
	BV3 群 (18 例)		BV10 群 (41 例)		BV20 群 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
うつ病	2 (11.1)	0	8 (19.5)	1 (2.4)	1 (6.3)	1 (6.3)
不眠症	2 (11.1)	0	2 (4.9)	0	1 (6.3)	0
腎及び尿路障害						
タンパク尿	0	0	5 (12.2)	0	1 (6.3)	0
眼障害						
霧視	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	1 (6.3)	0
複視	2 (11.1)	0	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (4.9)	1 (2.4)	2 (12.5)	0
心臓障害						
頻脈	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (6.3)	0
外科及び内科処置						
副鼻腔手術	1 (5.6)	0	0	0	2 (12.5)	0

重篤な有害事象は BV3 群、BV10 群及び BV20 群でそれぞれ 4/18 例 (22.2%)、7/41 例 (17.1%) 及び 4/16 例 (25.0%) に認められた。内訳は、BV3 群では、高血圧が 3 例 (16.7%)、高カルシウム血症及びネフローゼ症候群が各 1 例 (5.6%) であり、高カルシウム血症の 1 例を除いて、本薬との因果関係が否定されなかった。BV10 群では、肺炎が 2 例 (4.9%)、高血圧、深部静脈血栓症、心房細動、高カルシウム血症、腹痛及び胆嚢炎が各 1 例 (2.4%) であり、高血圧の 1 例 (2.4%) は本薬との因果関係が否定されなかった。BV20 群では、頭痛が 2 例 (12.5%)、高血圧、うつ血性心不全及び心筋症が各 1 例 (6.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は BV3 群、BV10 群及び BV20 群でそれぞれ 1/18 例 (5.6%)、4/41 例 (9.8%) 及び 3/16 例 (18.8%) に認められた。内訳は、BV3 群では、ネフローゼ症候群、浮腫、認知障害及び高血圧が各 1 例 (5.6%) であり、浮腫を除いて、本薬との因果関係が否定されなかった。BV10 群では、高カルシウム血症が 2 例 (4.9%)、タンパク尿、腎不全及び無力症が各 1 例 (2.4%) であり、タンパク尿の 1 例 (2.4%) は本薬との因果関係が否定されなかった。BV20 群では、ネフローゼ症候群、タンパク尿、疲労及び頭痛が各 1 例 (6.3%) であり、疲労を除いて、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (E2100試験)

E2100 試験では、Grade 4 以上の血液毒性及び Grade 3 以上の非血液毒性について、有害事象が収集された。また、重篤な有害事象及び本薬又は PTX の投与中止に至った有害事象は収集されなかったが、BV10+PTX 群でのみ重篤な有害事象を含む事象が緊急報告システム AdeERS に従って報告された (「(ii) (3) 1) 国内外の安全性の差異について」の項参照)。

有害事象は PTX 群及び BV10+PTX 群でそれぞれ 176/348 例 (50.6%) 及び 257/363 例 (70.8%) に認められ、本薬又は PTX との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 149/348 例 (42.8%) 及び 246/363 例 (67.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 3% 以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (いずれかの群で発現率 3%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)	
	PTX 群 (348 例)	BV10+PTX 群 (363 例)
	Grade 3 以上	Grade 3 以上
全有害事象	176 (50.6)	257 (70.8)
胃腸障害		
下痢	5 (1.4)	17 (4.7)
悪心	5 (1.4)	15 (4.1)

器官区分・事象名	例数 (%)	
	PTX 群 (348 例)	BV10+PTX 群 (363 例)
	Grade 3 以上	Grade 3 以上
嘔吐	8 (2.3)	20 (5.5)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	18 (5.2)	39 (10.7)
免疫系障害		
過敏症	12 (3.4)	12 (3.3)
筋骨格系及び結合組織障害		
間接痛	7 (2.0)	14 (3.9)
骨痛	6 (1.7)	13 (3.6)
筋力低下	9 (2.6)	16 (4.4)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパシー	61 (17.5)	88 (24.2)
末梢性運動ニューロパシー	6 (1.7)	11 (3.0)
頭痛	2 (0.6)	13 (3.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	13 (3.7)	18 (5.0)
臨床検査		
好中球数	11 (3.2)	21 (5.8)
代謝及び栄養障害		
脱水	3 (0.9)	12 (3.3)
高血糖	11 (3.2)	7 (1.9)
血管障害		
高血圧	5 (1.4)	57 (15.7)
静脈血栓塞栓症	15 (4.3)	9 (2.5)
感染症及び寄生虫症		
感染	16 (4.6)	43 (11.8)

AdEERS により報告された有害事象は BV10+PTX 群の 129/363 例 (35.5%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、感染が 26 例 (7.2%)、呼吸困難が 13 例 (3.6%)、脱水が 11 例 (3.0%)、嗜眠が 10 例 (2.8%)、脳虚血、末梢性感覚ニューロパシー及び左室機能不全が各 9 例 (2.5%)、嘔吐及び静脈血栓塞栓症が各 8 例 (2.2%)、悪心、下痢、高血圧、タンパク尿及び過敏症が各 7 例 (1.9%)、頭痛、血中ビリルビン上昇、低血圧、咳嗽、疾患進行及び骨痛が各 6 例 (1.7%)、浮動性めまい、好中球減少性感染、腹痛、筋力低下及び錯乱状態が各 5 例 (1.4%)、意識レベルの低下、末梢性運動ニューロパシー、創傷感染、AST 上昇、ヘモグロビン減少、肺臓炎、低ナトリウム血症、発熱、心筋梗塞及び発熱性好中球減少症が各 4 例 (1.1%)、失神、カテーテル関連感染、ALT 上昇、白血球数減少、食欲不振、低カリウム血症、浮腫、洞性頻脈、剥脱性発疹及び腫瘍疼痛が各 3 例 (0.8%)、運動失調、会話障害、神経系障害、脳出血、痙攣、蜂巣炎、イレウス、胃腸出血、血便排泄、大腸炎、腸管穿孔、肛門周囲痛、好中球数減少、低酸素症、高血糖、低マグネシウム血症、非心臓性胸痛、関節痛、筋痛、うつ病、爪の障害、肝臓痛及び霧視が各 2 例 (0.6%) であった。このうち、感染の 20 例 (5.5%)、呼吸困難の 10 例 (2.8%)、嗜眠、脳虚血及び左室機能不全の各 9 例 (2.5%)、脱水、末梢性感覚ニューロパシー、嘔吐、下痢、高血圧及びタンパク尿の各 7 例 (1.9%)、静脈血栓塞栓症、悪心、頭痛、血中ビリルビン上昇、好中球減少性感染及び筋力低下の各 5 例 (1.4%)、腹痛、ヘモグロビン減少及び肺臓炎の各 4 例 (1.1%)、咳嗽、浮動性めまい、意識レベルの低下、末梢性運動ニューロパシー、発熱、心筋梗塞、発熱性好中球減少症、食欲不振及び洞性頻脈の各 3 例 (0.8%)、疾患進行、骨痛、錯乱状態、創傷感染、AST 上昇、失神、カテーテル関連感染、白血球数減少、剥脱性発疹、会話障害、神経系障害、脳出血、痙攣、胃腸出血、血便排泄、大腸炎、腸管穿孔、低酸素症、関節痛、筋痛、肝臓痛及び霧視の各 2 例 (0.6%)、過敏症、低血圧、低ナトリウム血症、ALT 上昇、低カリウム血症、浮腫、腫瘍疼痛、運動失調、イレウス、肛

門周囲痛、好中球数減少、非心臓性胸痛及びうつ病の各 1 例（0.3%）は、本薬又は PTX との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅲ相試験（BO17708 [AVADO] 試験）

有害事象は PL+DTX 群、BV7.5+DTX 群及び BV15+DTX 群でそれぞれ 232/233 例（99.6%）、250/250 例（100%）及び 246/247 例（99.6%）に認められ、本薬、プラセボ又は DTX との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 227/233 例（97.4%）、249/250 例（99.6%）及び 245/247 例（99.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

器官区分・事象名	例数 (%)					
	PL+DTX 群 (233 例)		BV7.5+DTX 群 (250 例)		BV15+DTX 群 (247 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	232 (99.6)	156 (67.0)	250 (100)	187 (74.8)	246 (99.6)	183 (74.1)
胃腸障害						
下痢	108 (46.4)	8 (3.4)	137 (54.8)	17 (6.8)	125 (50.6)	17 (6.9)
悪心	113 (48.5)	3 (1.3)	98 (39.2)	4 (1.6)	115 (46.6)	4 (1.6)
口内炎	63 (27.0)	1 (0.4)	122 (48.8)	7 (2.8)	109 (44.1)	8 (3.2)
便秘	61 (26.2)	1 (0.4)	85 (34.0)	4 (1.6)	71 (28.7)	3 (1.2)
嘔吐	53 (22.7)	3 (1.3)	56 (22.4)	3 (1.2)	62 (25.1)	6 (2.4)
腹痛	36 (15.5)	4 (1.7)	42 (16.8)	2 (0.8)	48 (19.4)	6 (2.4)
消化不良	23 (9.9)	0	33 (13.2)	0	39 (15.8)	0
上腹部痛	29 (12.4)	0	21 (8.4)	2 (0.8)	26 (10.5)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	167 (71.7)	9 (3.9)	179 (71.6)	9 (3.6)	171 (69.2)	9 (3.6)
爪の障害	93 (39.9)	8 (3.4)	117 (46.8)	10 (4.0)	108 (43.7)	11 (4.5)
発疹	42 (18.0)	0	43 (17.2)	1 (0.4)	40 (16.2)	2 (0.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	21 (9.0)	2 (0.9)	42 (16.8)	13 (5.2)	35 (14.2)	15 (6.1)
紅斑	25 (10.7)	1 (0.4)	25 (10.0)	0	30 (12.1)	2 (0.8)
皮膚乾燥	29 (12.4)	1 (0.4)	27 (10.8)	1 (0.4)	21 (8.5)	0
そう痒症	21 (9.0)	1 (0.4)	26 (10.4)	0	17 (6.9)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	97 (41.6)	12 (5.2)	103 (41.2)	21 (8.4)	96 (38.9)	16 (6.5)
無力症	86 (36.9)	17 (7.3)	88 (35.2)	19 (7.6)	94 (38.1)	16 (6.5)
粘膜の炎症	51 (21.9)	1 (0.4)	85 (34.0)	10 (4.0)	72 (29.1)	12 (4.9)
末梢性浮腫	90 (38.6)	5 (2.1)	59 (23.6)	3 (1.2)	51 (20.6)	1 (0.4)
発熱	49 (21.0)	1 (0.4)	62 (24.8)	2 (0.8)	55 (22.3)	2 (0.8)
浮腫	32 (13.7)	1 (0.4)	12 (4.8)	1 (0.4)	17 (6.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
筋痛	85 (36.5)	2 (0.9)	79 (31.6)	3 (1.2)	79 (32.0)	9 (3.6)
関節痛	44 (18.9)	2 (0.9)	64 (25.6)	2 (0.8)	78 (31.6)	3 (1.2)
四肢痛	32 (13.7)	4 (1.7)	48 (19.2)	1 (0.4)	31 (12.6)	2 (0.8)
骨痛	40 (17.2)	4 (1.7)	28 (11.2)	3 (1.2)	37 (15.0)	6 (2.4)
背部痛	39 (16.7)	2 (0.9)	26 (10.4)	2 (0.8)	31 (12.6)	3 (1.2)
筋骨格痛	19 (8.2)	1 (0.4)	26 (10.4)	2 (0.8)	25 (10.1)	2 (0.8)
神経系障害						
味覚異常	62 (26.6)	0	75 (30.0)	0	59 (23.9)	0
頭痛	49 (21.0)	2 (0.9)	70 (28.0)	2 (0.8)	64 (25.9)	0
末梢性感覚ニューロパシー	60 (25.8)	4 (1.7)	64 (25.6)	8 (3.2)	56 (22.7)	11 (4.5)
錯感覚	40 (17.2)	0	43 (17.2)	1 (0.4)	45 (18.2)	3 (1.2)
末梢性ニューロパシー	20 (8.6)	3 (1.3)	25 (10.0)	4 (1.6)	15 (6.1)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻出血	44 (18.9)	1 (0.4)	116 (46.4)	1 (0.4)	122 (49.4)	1 (0.4)
咳嗽	41 (17.6)	1 (0.4)	54 (21.6)	0	53 (21.5)	0

器官区分・事象名	例数 (%)					
	PL+DTX 群 (233 例)		BV7.5+DTX 群 (250 例)		BV15+DTX 群 (247 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	49 (21.0)	4 (1.7)	39 (15.6)	6 (2.4)	53 (21.5)	7 (2.8)
鼻漏	17 (7.3)	0	23 (9.2)	0	29 (11.7)	0
咽喉頭疼痛	18 (7.7)	0	25 (10.0)	0	21 (8.5)	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	45 (19.3)	40 (17.2)	53 (21.2)	48 (19.2)	53 (21.5)	49 (19.8)
発熱性好中球減少症	28 (12.0)	28 (12.0)	39 (15.6)	38 (15.2)	45 (18.2)	41 (16.6)
貧血	38 (16.3)	6 (2.6)	28 (11.2)	1 (0.4)	24 (9.7)	3 (1.2)
眼障害						
流涙増加	63 (27.0)	0	109 (43.6)	0	115 (46.6)	1 (0.4)
結膜炎	11 (4.7)	0	14 (5.6)	1 (0.4)	36 (14.6)	1 (0.4)
臨床検査						
体重減少	7 (3.0)	0	26 (10.4)	0	24 (9.7)	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	57 (24.5)	2 (0.9)	66 (26.4)	2 (0.8)	73 (29.6)	5 (2.0)
血管障害						
高血圧	21 (9.0)	3 (1.3)	33 (13.2)	0	43 (17.4)	7 (2.8)
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	10 (4.3)	0	17 (6.8)	0	26 (10.5)	0
尿路感染	14 (6.0)	3 (1.3)	27 (10.8)	3 (1.2)	17 (6.9)	0
精神障害						
不眠症	34 (14.6)	2 (0.9)	30 (12.0)	0	29 (11.7)	0

重篤な有害事象は PL+DTX 群、BV7.5+DTX 群及び BV15+DTX 群でそれぞれ 76/233 例 (32.6%)、92/250 例 (36.8%) 及び 104/247 例 (42.1%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+DTX 群では、発熱性好中球減少症が 22 例 (9.4%)、感染が 6 例 (2.6%)、好中球減少症が 5 例 (2.1%)、肺炎、腹痛、発熱、肺塞栓症及び気胸が各 3 例 (1.3%)、好中球減少性敗血症、好中球減少性感染、気道感染、下痢、胃腸出血、嘔吐、末梢性浮腫、深部静脈血栓症、血管障害、大腿骨頸部骨折及び高カルシウム血症が各 2 例 (0.9%) であり、このうち、発熱性好中球減少症の 22 例 (9.4%)、感染の 6 例 (2.6%)、好中球減少症の 5 例 (2.1%)、肺塞栓症の 3 例 (1.3%)、肺炎、腹痛、発熱、好中球減少性敗血症、好中球減少性感染、下痢、嘔吐、深部静脈血栓症及び血管障害の各 2 例 (0.9%)、気道感染及び末梢性浮腫の各 1 例 (0.4%) は、プラセボ又は DTX との因果関係が否定されなかった。BV7.5+DTX 群では、発熱性好中球減少症が 29 例 (11.6%)、好中球減少症が 12 例 (4.8%)、下痢が 6 例 (2.4%)、無力症が 5 例 (2.0%)、発熱が 4 例 (1.6%)、白血球減少症、好中球減少性敗血症、尿路感染、口内炎及び呼吸困難が各 3 例 (1.2%)、感染、好中球減少性感染、肺炎、中心静脈カテーテル感染、ブドウ球菌性敗血症、肛門周囲膿瘍、腹痛、胃腸出血、脱水及び失神が各 2 例 (0.8%) であり、このうち、発熱性好中球減少症の 29 例 (11.6%)、好中球減少症の 12 例 (4.8%)、無力症の 5 例 (2.0%)、下痢の 4 例 (1.6%)、発熱、白血球減少症、好中球減少性敗血症及び口内炎の各 3 例 (1.2%)、好中球減少性感染、肺炎、ブドウ球菌性敗血症、脱水及び失神の各 2 例 (0.8%)、尿路感染、感染、中心静脈カテーテル感染、腹痛及び胃腸出血の各 1 例 (0.4%) は、本薬又は DTX との因果関係が否定されなかった。BV15+DTX 群では、発熱性好中球減少症が 36 例 (14.6%)、好中球減少症が 16 例 (6.5%)、下痢が 6 例 (2.4%)、発熱が 4 例 (1.6%)、口内炎、無力症、呼吸困難及び胸水が各 3 例 (1.2%)、好中球減少性敗血症、中心静脈カテーテル感染、爪囲炎、敗血症、腹痛、腸閉塞、粘膜の炎症、肺塞栓症、高血圧、骨痛及び過敏症が各 2 例 (0.8%) であり、このうち、発熱性好中球減少症の 36 例 (14.6%)、好中球減少症の 16 例 (6.5%)、下痢の 5 例 (2.0%)、発熱の 4 例 (1.6%)、口内炎及び無力症の各 3 例 (1.2%)、呼吸困難、好中球減少性敗血症、爪囲炎、腹痛、粘膜の炎症、高血圧及び過敏症の各 2 例 (0.8%)、胸

水、中心静脈カテーテル感染、腸閉塞及び肺塞栓症の各 1 例（0.4%）は、本薬又は DTX との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は PL+DTX 群、BV7.5+DTX 群及び BV15+DTX 群でそれぞれ 26/233 例（11.2%）、20/250 例（8.0%）及び 29/247 例（11.7%）に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+DTX 群では、発熱性好中球減少症が 3 例（1.3%）、肺塞栓症及び無力症が各 2 例（0.9%）であり、いずれもプラセボ又は DTX との因果関係が否定されなかった。BV7.5+DTX 群では、胃腸出血及び肺炎が各 2 例（0.8%）であり、胃腸出血の 1 例（0.4%）を除いて、本薬又は DTX との因果関係が否定されなかった。BV15+DTX 群では、高血圧が 3 例（1.2%）、肺塞栓症及び咯血が 2 例（0.8%）であり、肺塞栓症の 2 例を除いて、本薬又は DTX との因果関係が否定されなかった。

DTX の投与中止に至った有害事象は PL+DTX 群、BV7.5+DTX 群及び BV15+DTX 群でそれぞれ 56/233 例（24.0%）、52/250 例（20.8%）及び 60/247 例（24.3%）に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+DTX 群では、末梢性浮腫が 5 例（2.1%）、無力症及び末梢性感覚ニューロパシーが各 4 例（1.7%）、疲労、爪毒性及び発熱性好中球減少症が各 3 例（1.3%）、浮腫、末梢性ニューロパシー、錯感覚及び肺塞栓症が各 2 例（0.9%）であり、末梢性浮腫の 1 例を除いて、プラセボ又は DTX との因果関係が否定されなかった。BV7.5+DTX 群では、疲労が 6 例（2.4%）、爪毒性が 4 例（1.6%）、胸水が 3 例（1.2%）、無力症、爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢性感覚ニューロパシー、発熱性好中球減少症及び好中球減少症が各 2 例（0.8%）であり、いずれも本薬又は DTX との因果関係が否定されなかった。BV15+DTX 群では、爪の障害が 6 例（2.4%）、無力症が 5 例（2.0%）、疲労が 4 例（1.6%）、爪毒性、筋痛及び過敏症が各 3 例（1.2%）、末梢性ニューロパシー、末梢性感覚ニューロパシー、呼吸困難、下痢、関節痛及び薬剤過敏症が各 2 例（0.8%）であり、いずれも本薬又は DTX との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅲ相試験（AVF3694g [RIBBON1] 試験）

RIBBON1 試験では、Grade 2 以上の動脈血栓塞栓症及び左室機能不全、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症、高血圧、出血、タンパク尿、感覚ニューロパシー、創傷治癒遅延による合併症、好中球減少症及び発熱性好中球減少症、並びに全 Grade の消化管穿孔及び可逆性後白質脳症症候群について、有害事象が収集された。また、重篤な有害事象、及び本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象が収集された。なお、収集された有害事象のうち、重篤な有害事象及び非重篤な Grade 2 以上の左室機能不全についてのみ、本薬及びプラセボとの因果関係が評価された。

T コホートでは、有害事象は PL+T 群及び BV15+T 群でそれぞれ 42/102 例（41.2%）及び 127/203 例（62.6%）に認められた。Anth コホートでは、有害事象は PL+Anth 群及び BV15+Anth 群でそれぞれ 21/100 例（21.0%）及び 81/210 例（38.6%）に認められ。Cape コホートでは、有害事象は PL+Cape 群及び BV15+Cape 群でそれぞれ 51/201 例（25.4%）及び 157/404 例（38.9%）に認められた。

各コホートにおいて、いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象はそれぞれ下表のとおりであった。

有害事象（T コホート、発現率 2%以上）

器官区分・事象名	例数 (%)			
	PL+T 群 (102 例)		BV15+T 群 (203 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (41.2)	39 (38.2)	127 (62.6)	116 (57.1)
血液及びリンパ球系障害				
好中球減少症	5 (4.9)	5 (4.9)	18 (8.9)	18 (8.9)
発熱性好中球減少症	2 (2.0)	2 (2.0)	17 (8.4)	16 (7.9)
血管障害				

器官区分・事象名	例数 (%)			
	PL+T 群 (102 例)		BV15+T 群 (203 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	2 (2.0)	2 (2.0)	18 (8.9)	18 (8.9)
深部静脈血栓症	3 (2.9)	3 (2.9)	3 (1.5)	3 (1.5)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパシー	9 (8.8)	9 (8.8)	17 (8.4)	17 (8.4)
胃腸障害				
下痢	0	0	6 (3.0)	5 (2.5)
消化管穿孔	0	0	5 (2.5)	4 (2.0)
感染症及び寄生虫症				
敗血症	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	5 (2.5)
肺炎	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
代謝及び栄養障害				
脱水	1 (1.0)	0	8 (3.9)	7 (3.4)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	0	0	8 (3.9)	7 (3.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	3 (1.5)
心臓障害				
左室機能不全	0	0	5 (2.5)	4 (2.0)

有害事象 (Anth コホート、発現率 2%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	PL+Anth 群 (100 例)		BV15+Anth 群 (210 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	21 (21.0)	15 (15.0)	81 (38.6)	72 (34.3)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	5 (5.0)	5 (5.0)	8 (3.8)	8 (3.8)
好中球減少症	2 (2.0)	2 (2.0)	9 (4.3)	9 (4.3)
血管障害				
高血圧	0	0	22 (10.5)	21 (10.0)
心臓障害				
左室機能不全	5 (5.0)	0	12 (5.7)	5 (2.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
肺塞栓症	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (2.4)	5 (2.4)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	0	0	6 (2.9)	4 (1.9)
感染症及び寄生虫症				
好中球減少性敗血症	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0

有害事象 (Cape コホート、発現率 2%以上)

器官区分・事象名	例数 (%)			
	PL+Cape 群 (201 例)		BV15+Cape 群 (404 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	51 (25.4)	44 (21.9)	157 (38.9)	143 (35.4)
血管障害				
高血圧	2 (1.0)	2 (1.0)	41 (10.1)	38 (9.4)
深部静脈血栓症	3 (1.5)	3 (1.5)	13 (3.2)	13 (3.2)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパシー	1 (0.5)	1 (0.5)	12 (3.0)	12 (3.0)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	0	0	9 (2.2)	9 (2.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
胸水	5 (2.5)	3 (1.5)	3 (0.7)	2 (0.5)

重篤な有害事象は、T コホートでは、PL+T 群及び BV15+T 群でそれぞれ 27/102 例 (26.5%) 及び 84/203 例 (41.4%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+T 群では、好中

球減少症及び肺炎が各 3 例 (2.9%)、発熱性好中球減少症、尿路感染、胸水及び肺塞栓症が各 2 例 (2.0%) であり、このうち、肺塞栓症の 1 例 (1.0%) はプラセボとの因果関係が否定されなかった。BV15+T 群では、発熱性好中球減少症が 15 例 (7.4%)、脱水が 7 例 (3.4%)、好中球減少症及び下痢が各 6 例 (3.0%)、敗血症が 5 例 (2.5%)、蜂巣炎及び呼吸困難が各 4 例 (2.0%)、嘔吐、悪心、消化管穿孔、発熱及び胸水が各 3 例 (1.5%)、下部消化管出血、腹痛、肺炎、転移性乳癌、失神、神経系障害、錯乱状態、急性腎不全、鼻出血及び高血圧が各 2 例 (1.0%) であり、このうち、下痢、敗血症、消化管穿孔及び高血圧の各 2 例 (1.0%)、好中球減少症、嘔吐、下部消化管出血、腹痛、肺炎、神経系障害及び鼻出血の各 1 例 (0.5%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。Anth コホートでは、PL+Anth 群及び BV15+Anth 群でそれぞれ 16/100 例 (16.0%) 及び 47/210 例 (22.4%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+Anth 群では、発熱性好中球減少症が 5 例 (5.0%)、好中球減少性敗血症が 2 例 (2.0%) であり、このうち、好中球減少性敗血症の 1 例 (1.0%) はプラセボとの因果関係が否定されなかった。BV15+Anth 群では、発熱性好中球減少症が 7 例 (3.3%)、好中球減少症が 4 例 (1.9%)、胸痛及び感染が各 3 例 (1.4%)、貧血、嘔吐、悪心、下痢、疼痛、頭痛、肺塞栓症、呼吸不全及び高血圧が各 2 例 (1.0%) であり、このうち、肺塞栓症及び高血圧の各 2 例 (1.0%)、発熱性好中球減少症、胸痛、嘔吐及び頭痛の各 1 例 (0.5%) は本薬との因果関係が否定されなかった。Cape コホートでは、PL+Cape 群及び BV15+Cape 群でそれぞれ 38/201 例 (18.9%) 及び 98/404 例 (24.3%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+Cape 群では、肺塞栓症及び胸水が各 4 例 (2.0%)、嘔吐が 3 例 (1.5%)、心嚢液貯留、下痢、腹痛、胸痛及び深部静脈血栓症が各 2 例 (1.0%) であり、このうち、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の各 2 例 (1.0%)、胸水、嘔吐及び下痢の各 1 例 (0.5%) はプラセボとの因果関係が否定されなかった。BV15+Cape 群では、肺塞栓症が 7 例 (1.7%)、下痢、粘膜の炎症、脱水及び呼吸困難が各 5 例 (1.2%)、背部痛が 4 例 (1.0%)、心筋梗塞、腹痛、発熱、敗血症、股関節部骨折及び胸水が各 3 例 (0.7%)、貧血、好中球減少症、心停止、嘔吐、悪心、小腸閉塞、便秘、イレウス、胸痛、疼痛、肺炎、気管支炎、憩室炎、カテーテル関連感染、失神、錯乱状態及び精神状態変化が各 2 例 (0.5%) であり、このうち、肺塞栓症の 6 例 (1.5%)、心筋梗塞の 3 例 (0.7%)、呼吸困難、嘔吐及び憩室炎の各 1 例 (0.2%) は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、T コホートでは、PL+T 群及び BV15+T 群でそれぞれ 8/102 例 (7.8%) 及び 49/203 例 (24.1%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+T 群では、深部静脈血栓症が 2 例 (2.0%) であり、BV15+T 群では、消化管穿孔が 5 例 (2.5%)、タンパク尿及び高血圧が各 4 例 (2.0%)、左室機能不全、胃腸出血、敗血症、脱水及び末梢性感覚ニューロパシーが各 3 例 (1.5%)、腸閉塞、創し開及び胸水が各 2 例 (1.0%) であった。Anth コホートでは、PL+Anth 群及び BV15+Anth 群でそれぞれ 4/100 例 (4.0%) 及び 30/210 例 (14.3%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+Anth 群では、左室機能不全が 2 例 (2.0%) であり、BV15+Anth 群では、左室機能不全及び高血圧が 6 例 (2.9%)、肺塞栓症が 3 例 (1.4%)、心筋虚血、創し開、タンパク尿及び皮膚潰瘍が各 2 例 (1.0%) であった。Cape コホートでは、PL+Cape 群及び BV15+Cape 群でそれぞれ 24/201 例 (11.9%) 及び 48/404 例 (11.9%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、PL+Cape 群では、肺塞栓症が 4 例 (2.0%)、心嚢液貯留及び胸水が各 2 例 (1.0%) であり、BV15+Cape 群では、肺塞栓症が 6 例 (1.5%)、心筋梗塞及び下痢が各 4 例 (1.0%)、血小板減少症、左室機能不全、深部静脈血栓症及び高血圧が各 3 例 (0.7%)、心停止、股関節部骨折及びタンパク尿が各 2 例 (0.5%) であった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (AVF2119g試験)

有害事象は Cape 群及び BV15+Cape 群でそれぞれ 211/215 例 (98.1%) 及び 229/229 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は BV15+Cape 群で 132/229

例（57.6%）に認められた。なお、AVF2119g 試験では、有害事象との因果関係は本薬についてのみ評価された。

発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 20%以上）

器官区分・事象名	例数 (%)			
	Cape 群 (215 例)		BV15+Cape 群 (229 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	211 (98.1)	124 (57.7)	229 (100)	165 (72.1)
胃腸障害				
下痢	113 (52.6)	24 (11.2)	131 (57.2)	27 (11.8)
悪心	108 (50.2)	3 (1.4)	109 (47.6)	5 (2.2)
嘔吐	59 (27.4)	9 (4.2)	72 (31.4)	7 (3.1)
口内炎	43 (20.0)	1 (0.5)	57 (24.9)	4 (1.7)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	99 (46.0)	13 (6.0)	133 (58.1)	14 (6.1)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	161 (74.9)	52 (24.2)	190 (83.0)	66 (28.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	39 (18.1)	11 (5.1)	58 (25.3)	17 (7.4)
神経系障害				
頭痛	28 (13.0)	1 (0.5)	76 (33.2)	4 (1.7)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	43 (20.0)	5 (2.3)	50 (21.8)	2 (0.9)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	18 (8.4)	0	52 (22.7)	2 (0.9)
血管障害				
高血圧	6 (2.8)	1 (0.5)	58 (25.3)	46 (20.1)

重篤な有害事象は Cape 群及び BV15+Cape 群でそれぞれ 49/215 例（22.8%）及び 53/229 例（23.1%）に認められた。2 例以上に認められた事象は、Cape 群では、嘔吐及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 6 例（2.8%）、下痢が 4 例（1.9%）、胸水及び脱水が各 3 例（1.4%）、肺塞栓症、呼吸困難、敗血症、肺炎、胸痛及び発熱性好中球減少症が各 2 例（0.9%）、BV15+Cape 群では、深部静脈血栓症が 6 例（2.6%）、下痢及び肺塞栓症が各 4 例（1.7%）、うっ血性心不全及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 3 例（1.3%）、嘔吐、口内炎、腹痛、心筋症、疼痛、貧血、肝不全、頭痛及び急性骨髄性白血病が各 2 例（0.9%）であった。BV15+Cape 群の深部静脈血栓症の 4 例（1.7%）、肺塞栓症及び心筋症の各 2 例（0.9%）、下痢、うっ血性心不全、腹痛、貧血及び頭痛の各 1 例（0.4%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は BV15+Cape 群の 33/229 例（14.4%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、深部静脈血栓症が 6 例（2.6%）、高血圧が 5 例（2.2%）、心筋症、タンパク尿及び肺塞栓症が各 3 例（1.3%）、大静脈血栓症及び疲労が各 2 例（0.9%）であった。このうち、高血圧の 5 例（2.2%）、深部静脈血栓症の 4 例（1.7%）、心筋症及びタンパク尿の各 3 例（1.3%）、肺塞栓症及び大静脈血栓症の各 2 例（0.9%）、疲労の 1 例（0.4%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）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、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の減量・休薬基準の不遵守等）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

提出された資料から、本薬の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はヒトの血管内皮増殖因子（VEGF）に対するヒト化モノクローナル抗体であり、手術不能又は再発乳癌における新たな治療の選択肢を提供するものであり、適正な使用がされれば臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議において更に議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 7 月 13 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 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成21年10月15日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬の有効性と臨床的意義について

今般の一部変更承認申請において評価資料として提出された 3 つの海外第Ⅲ相試験（E2100 試験、BO17708 試験 [AVADO 試験] 及び AVF3694g 試験 [RIBBON1 試験]）では、主要評価項目としては無増悪生存期間（以下、「PFS」）が設定されていたものの、転移性又は再発乳癌の治療目標は、症状緩和/QOL 改善及び延命であること（新臨床腫瘍学 改訂第 2 版（南江堂、2009 年）、科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010 年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2010 年））を踏まえ、当該試験において副次評価項目と設定された全生存期間（以下、「OS」）の結果についても重要視し、本薬投与による、PFS 延長効果の大きさ及び OS への効果について、それぞれ中央値、ハザード比、Kaplan-Meier 曲線のデータ等を基に、総合評価する必要があると判断した。

次に、機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験で発現した有害事象の発現状況を確認した結果、併用投与する抗悪性腫瘍剤の違いにより、本薬自体の安全性プロファイルに差異は認められていないと判断した。また、当該 3 試験では、本薬との因果関係が否定できない死亡に至る有害事象の発現が認められており、本薬投与には一定のリスクを伴うものと判断した。したがって、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して本薬を使用するにあたっては、少なくとも以下に示す「有効性」に関する条件を満たす抗悪性腫瘍剤との併用に限定する必要があると判断した。

- 本薬投与によって生じるリスクを上回る程度の、高い臨床的有用性を推測させる PFS の延長効果を示すこと。
- 本薬と併用投与された場合でも、OS に悪影響を及ぼす懸念がないこと。

以上を踏まえ、機構は、E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験を基に、併用投与する抗悪性腫瘍剤について検討を行い、それぞれ以下のように総合的に判断した。

<リスク・ベネフィットバランスの総合判断>

①パクリタキセル（以下、「PTX」）について（E2100 試験を評価）：

PFS について、本薬（10mg/kg/2 週）と PTX との併用投与（BV10+PTX 投与）により、PTX 単独投与（PTX 投与）と比較して統計学的に有意な延長が示されたことに加えて、その延長効果の大きさは、高い臨床的有用性を推測させた。

OS について、BV10+PTX 投与により、延命効果は明確には示されていないものの、少なくとも OS を短縮する懸念は認められなかった。

以上より、PTX との併用投与については、本薬のベネフィットがリスクを上回ると判断

した。

②ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）について（AVADO試験を評価）：

PFSについて、本薬（7.5又は15mg/kg/3週）とDTXとの併用投与（それぞれBV7.5+DTX投与及びBV15+DTX投与）により、プラセボとDTXとの併用投与（PL+DTX投与）と比較して統計学的に有意な延長が示されているものの、その延長効果の大きさは、高い臨床的有用性を推測させるものではなかった。

OSについて、BV7.5+DTX投与及びBV15+DTX投与により、延命効果が示されていないだけでなく、中央値がPL+DTX投与と比較して短縮しており、Kaplan-Meier曲線のデータからも、OSを短縮する懸念が認められた。

以上より、DTXとの併用投与については、本薬のリスクがベネフィットを上回ると判断した。

③タキサン系抗悪性腫瘍剤又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（以下、「T/Anth」）について（RIBBON1試験のT/Anthコホートを評価）：

PFSについて、本薬（15mg/kg/3週）とT/Anthとの併用投与（BV15+T/Anth投与）により、プラセボとT/Anthとの併用投与（PL+T/Anth投与）と比較して統計学的に有意な延長が示されているものの、その延長効果の大きさは、高い臨床的有用性を推測させるものではなかった。

OSについて、BV15+T/Anth投与により、延命効果が示されていないだけでなく、観察期間が不十分で、打ち切り患者が多いために評価に足るデータが得られておらず、OSに及ぼす影響を判断することはできなかった。

以上より、T/Anthとの併用投与については、本薬のリスク・ベネフィットのバランスは評価不能と判断した。

④カペシタビン（以下、「Cape」）について（RIBBON1試験のCapeコホートを評価）：

PFSについて、本薬（15mg/kg/3週）とCapeとの併用投与（BV15+ Cape投与）により、プラセボとCapeとの併用投与（PL+ Cape投与）と比較して統計学的に有意な延長が示されているものの、その延長効果の大きさは、高い臨床的有用性を推測させるものではなかった。

OSについて、BV15+Cape投与により、延命効果が示されていないだけでなく、観察期間が不十分で、打ち切り患者が多いために評価に足るデータが得られておらず、OSに及ぼす影響を判断することはできなかった。

以上より、Capeとの併用投与については、本薬のリスク・ベネフィットのバランスは評価不能と判断した。

以上から、機構は、3つの海外第Ⅲ相試験で得られた本薬のリスク・ベネフィットバランスの評価結果、並びに日本人乳癌患者において本薬の有効性及び安全性が検討されている併用する抗悪性腫瘍剤がPTXのみであることも踏まえ、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して本薬を投与する場合にはPTXとの併用投与に限定する必要があると総合的に判断した。ただし、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対するBV10+PTX投与には、得られたPFSの延長効果の大きさから一定の臨床的意義は認められると考えるものの、延命効果は明確には示されておらず、本薬とPTXとの併用投与は治療選択肢の一つに留まるものとする。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ・ 転移性乳癌の一次治療における評価指標として、最も信頼できる指標はOSである。本

薬による OS 延長効果は、一次治療において示されておらず、また、二次治療以降においても本薬の臨床的有用性は示されていないことから、現時点では、本薬の臨床的意義を見出すことは困難である。

- OS について、PTX との併用投与のみに本薬の延命効果が示唆される一方、DTX、T/Anth、及び Cape との併用投与では本薬の延命効果は認められないことから、むしろ、すべての併用投与で本薬の延命効果が認められていないと解釈することが適切である。
- 化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者を対象とした 3 つの第Ⅲ相試験のうち、PTX との併用投与のみで PFS の延長効果が大きかった理由は明らかになっておらず、その再現性も不明であることから、本薬と PTX との併用投与について、E2100 試験の再現性を確認することも一案と考える。
- AVADO 試験では、病勢進行についての評価間隔は、36 週までは 9 週ごと、それ以降は 12 週ごとに行われており、当該試験で得られた PFS 中央値の 1 カ月に満たない差に、臨床的意義があるとは考え難い。
- 申請者は、「主要評価項目として OS を設定すべきであるとの意見は、欧米の規制当局からは出されていない」旨を説明しているが（審査報告（1）「Ⅱ. 3.（ii）＜審査の概略＞（2）2）有効性の評価項目について」の項参照）、本薬が米国で迅速承認（Accelerated approval）された際に開催された抗悪性腫瘍剤諮問委員会（Oncologic Drugs Advisory Committee、以下、「ODAC」）では、PFS で有効性を評価することの妥当性が FDA から論点として挙げられており、また、その後、本薬の適応から乳癌を削除すべきであることが議決された ODAC においても、OS の評価が論点とされている。本薬の評価の過程で、海外においても PFS が絶対視されていたわけではないことは明らかにしておくべきである。

(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4332b1-01-FDA.pdf>)

(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4332b1-02-FDA-Addendum.pdf>)

(<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219224.pdf>)

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本薬の有効性と臨床的意義について、以下のよう
に考える。

E2100 試験、AVADO 試験及び RIBBON1 試験において、主要評価項目と設定された PFS の統計学的に有意な延長が示されているものの、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者において、临床上、最も重要な延命効果については、統計学的に有意な OS の延長が示されていないことから、当該患者に対する本薬の臨床的意義に関して、一部の専門委員から否定的な意見も出された。また、本薬と PTX との併用投与について、E2100 試験の再現性を確認することも一案との意見も出された。

一方、一部の専門委員からは、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌のすべての患者に対して本薬の臨床的意義が認められると判断することは困難であるものの、本薬投与に臨床的意義が認められる患者も存在する旨の意見も出された。

以上より、機構は、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者に対する本薬投与のリスク・ベネフィットバランスについて慎重に検討を行った結果、①実施された臨床試験において本薬投与による延命効果は明確には示されておらず、また、②PFS は、当該領域において、症状緩和/QOL 改善や延命の代替エンドポイントとして確立されていないものの、E2100 試験で主要評価項目とされた PFS は、統計学的に有意に延長しただけでなく、その延長効果の大きさは、症状緩和/QOL 改善や延命に対する本薬の寄与を推測させるものであったと考え、本薬の使用に際して以下に示す条件を満たす場合には、当該患者に対する本薬投与は許容されると判断した。

なお、米国においては、E2100 試験で認められた本薬の効果が、AVADO 試験及び RIBBON1 試験で再現されなかったこと等を理由として、乳癌に対する本薬の適応を取消す手続きが

進められている (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm>)。他方、上記の3試験における本薬の併用薬剤は、PTX、DTX、T/Anth 及び Cape とそれぞれ異なるものであり、併用薬剤の違いにより、本薬の有効性が異なる可能性は否定できないこと等から、機構としては、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬の臨床的有用性を、E2100試験の結果等から PTX との併用投与に限定して評価することは可能であると総合的に判断した。

＜化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者に本薬を併用投与するための条件＞

- ◆ 患者又はその家族に対して、乳癌患者を対象とした臨床試験から得られた本薬の有効性（延命効果が示されていないことを含む）及び安全性についての十分な説明が確実に行われること。また、患者又はその家族が当該説明を十分に理解した上で本薬が投与されることの確認が確実に行われること。
- ◆ がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が適切に行われること。
- ◆ 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤については、リスク・ベネフィットバランスが良好と判断することが可能な PTX のみに限定すること。

また、機構は、上記の検討を踏まえ、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌患者に対する本薬投与に関しては、乳癌患者を対象とした臨床試験から得られた本薬の有効性（延命効果が示されていないことを含む）及び安全性について、医薬関係者に十分な注意喚起及び周知の必要があると考えることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、以下の内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

手術不能又は再発乳癌において、延命効果は示されていない。

（2）安全性について

機構は、①併用投与する抗悪性腫瘍剤の違いによる本薬の安全性プロファイルに差異は認められていないこと、及び②化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対して本薬を投与する場合には、PTX と併用投与される必要があると判断したことから、本薬の安全性に関しては、本薬と PTX との併用投与を中心に検討した。

その結果、転移性又は再発乳癌に対する本薬と PTX との併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤に特徴的な事象であり、併用投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。ただし、本薬と PTX との併用投与により、PTX 単独投与時と比較して発現率が高い可能性のある、Grade 3 以上の感染、疲労、末梢性感覚ニューロパシー、高血圧、動脈血栓塞栓症、頭痛、タンパク尿、うっ血性心不全等については、特に注意が必要であると判断した。

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、専門委員から以下の意見が出された。

- 乳癌の特徴を踏まえ、原発巣や鎖骨下・腋窩リンパ節からの出血は、患者の QOL に影響を及ぼすことから、重症度の低いものも含めて発現率を確認する必要がある。
- 血管新生阻害作用を有する薬剤の投与時に注意すべき有害事象として、甲状腺機能異常（特に甲状腺機能低下）が挙げられる。実施された臨床試験における、甲状腺機能異常に関する検査の実施状況、及び当該事象の発現率について確認する必要があると考える。また、今般の適応で投与対象となる患者の多くは女性であることから、甲状腺機能と関連性のある、疲労、浮腫、うっ血性心不全等の事象に関しても、注意喚起の必要性について検討する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬投与による①原発巣等の体表近くからの出血、及び②甲状腺機能異常の発現状況について、実施された臨床試験（E2100 試験、AVADO 試験、RIBBON1 試験及び JO19901 試験）成績を基に説明するよう求め、申請者は以下のよう

に回答した。

①原発巣等の体表近くからの出血については、当該試験において、体表近くで出血を発現したか否かについての情報収集を行わなかったことから、皮下出血、注射部位内出血及び創傷出血を体表近くからの出血として検討した。その結果、該当する有害事象の発現は JO19901 試験（安全性解析対象 120 例）のみで認められ、その内訳は、皮下出血 6 例（5.0%）、注射部位内出血 2 例（1.7%）、創傷出血 1 例（0.8%）であり、すべて Grade 1 であった。

②甲状腺機能異常については、（i）E2100 試験（BV10+PTX 群）では Grade 3 の甲状腺機能低下症が 1/363 例（0.3%）（ただし、当該患者は、既往歴として甲状腺機能低下症があり、内服治療を行っていた。）、（ii）AVADO 試験（BV7.5+DTX 群）では Grade 1 の血中甲状腺刺激ホルモン減少が 1/250 例（0.4%）、及び（iii）JO19901 試験（BV10+PTX 投与）では Grade 1 の甲状腺機能低下症が 1/120 例（0.8%）に認められた。一方、RIBBON1 試験では、甲状腺機能異常に関する有害事象は認められなかった。いずれの試験においても、治験期間中に定期的な甲状腺機能異常に関する検査は規定されておらず、本薬投与による甲状腺機能に対する影響は不明であるが、本薬投与により甲状腺機能異常の発現率が著しく上昇することはないと考える。

機構は、専門協議での議論及び申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

原発巣等の体表近くからの出血及び甲状腺機能異常の発現状況については、製造販売後において、通常的安全監視体制の下で引き続き情報収集し、新たな情報が得られた際には遅延なく情報提供する必要があると考える。

機構は、上記の点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）効能・効果について

機構は、審査報告（1）における「（2）本薬の有効性及び臨床的意義について」、「（3）安全性について」、及び「（4）臨床的位置付けについて」の項での検討を踏まえ、HER2 陽性患者に対する本薬投与について、以下のように判断した。

E2100 試験に組み入れられた「HER2 陽性」の転移性又は再発乳癌患者は極めて限られており、当該試験成績を基に「HER2 陽性」の転移性又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性について検討することには限界があると考ええる。

しかしながら、非臨床試験成績（審査報告（1）「Ⅱ．2．薬理試験成績の概要＜審査の概略＞」の項参照）を考慮すると、HER2 陽性乳癌患者に対しても、本薬の臨床効果は期待できると考える。ただし、化学療法未治療の HER2 陽性乳癌患者に対しては、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）単独又はトラスツズマブを含む化学療法を選択することが優先されるべきであり、過敏症等によりトラスツズマブを投与できない患者、及び術後補助化学療法としてトラスツズマブ既治療であり、転移性又は再発乳癌に対してトラスツズマブの治療効果が期待できない患者に対してのみ、本薬投与が許容されると考える。

以上より、機構は、本薬と PTX の併用投与は、HER2 の発現状況に係わらず、手術不能又は再発乳癌に対する一次治療における治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、HER2 を標的としない本薬の効能・効果には HER2 の発現状況の情報を明記しないものの、添付文書の「臨床成績」の項において E2100 試験に登録された HER2 陽性症例の情報を含む患者の組入れ基準等の患者選択に有用な情報を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意として、以下の旨を設定することが適切であると判断し

た。

- ・ 「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。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ・ HER2 陽性患者を対象とした臨床試験成績及び二次治療以降の患者を対象とした臨床試験成績はないため、E2100 試験の設定と同様に「化学療法未治療の HER2 陰性転移性若しくは再発乳癌患者」、又は「トラスツズマブの適応とならない化学療法未治療の HER2 陽性転移性又は再発乳癌患者」を効能・効果とするのが妥当である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬の臨床的有用性を示した E2100 試験は、主に HER2 陰性患者を対象としていたものの、本薬は HER2 陰性患者に特異的に薬効を示す薬剤ではなく、HER2 発現状況を敢えて効能・効果に含める必要はないと考える。ただし、①本薬と PTX の併用投与について、HER2 陽性患者及び二次治療以降の患者に対する有効性及び安全性は確認されていないこと、並びに②本薬と PTX との併用投与は、リスク・ベネフィットを考慮すると、一次治療の治療選択肢の一つに留まるものと考えることから、本薬の投与対象については、慎重な患者選択が求められると考える。

以上から、機構は、添付文書の「臨床成績」の項に、E2100 試験に登録された HER2 陽性症例の情報を含む患者の組入れ基準等、日常診療における患者選択に有用な情報を記載した上で、「(1) 本薬の有効性と臨床的意義について」の項における検討結果も踏まえ、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定することが適切であると判断した。機構は、当該内容を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>（下線部追加）

- ・ 手術不能又は再発乳癌において、延命効果は示されていない。
- ・ 【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。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) における「(2) 本薬の有効性及び臨床的意義について」の項での検討を踏まえ、手術不能又は再発乳癌に対する本薬の投与に際しては、PTX との併用投与に限定すべきであると判断していることから、本薬の用法・用量として、「パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして 1 回 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。」旨を設定することが適切であると判断した。また、以下の内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 本薬はパクリタキセルとの併用により開始すること。
- ・ 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こと。

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、本薬とトラスツズマブとの併用投与、及び本薬とアブラキサン点滴静注用 100mg（アルブミン懸濁型 PTX 製剤）（以下、「アブラキサン」）との併用投与が製造販売後に行われる可能性があることから、注意喚起の必要性について検討する必要がある、旨の意見が出さ

れた。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する本薬の投与については、現時点では、PTXとの併用投与時に限って臨床的意義が認められること（「(1) 本薬の有効性と臨床的意義について」の項参照）から、トラスツズマブと併用投与は推奨されないと考える。

また、化学療法未治療の転移性又は再発乳癌に対する、本薬とアブラキサンとの併用投与については、アブラキサンの有効成分は PTX であるものの、本薬の臨床的意義は、PTX との併用投与時に限って認められていることから、推奨されないと考える。

以上より、機構は、下記の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定した上で、本薬とトラスツズマブとの併用投与、及び本薬とアブラキサンとの併用投与については、推奨されないことについて、資料を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして 1 回 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（下線部追加）

- ・ 手術不能又は再発乳癌の場合、本薬はパクリタキセルとの併用により開始すること。
- ・ 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こと。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、①初回承認効能（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）における本薬使用全例を対象とした製造販売後調査の結果から、本薬の副作用発現の傾向に国内外で差がないと考えられること、及び②海外の手術不能又は再発乳癌におけるうつ血性心不全の発現率は低く、使用成績調査を実施しても、新たな情報が得られる可能性は少ないことから、製造販売後に使用成績調査を実施する必要はない旨を説明している。

機構は、手術不能又は再発乳癌に対する本薬と PTX との併用投与時に認められた有害事象は、本薬又は PTX のいずれかで既知の事象の範囲内であり、注意を要する新たな事象はないと考えることから、製造販売後直ちに使用成績調査を実施する必要性は低いと判断した。ただし、製造販売後において、通常的安全監視体制下で得られる情報から新たな安全性上の問題点や検討課題（乳癌患者における、うつ血性心不全を含めた心血管関連の有害事象についての新たな情報を含む。）が見出された場合には、速やかに使用成績調査等を実施する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、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 使用成績調査は不要と考えるが、乳癌での使用における安全性情報の収集の方策については検討すべきである。
- ・ 現在照会中の脳転移を有する患者を対象とした特定使用成績調査の必要性については、調査の目的等の詳細を確認した上で判断すべきである。

審査報告（1）作成時点で照会中であった、脳転移を有する患者を対象とした特定使用成績調査の実施計画の詳細について、申請者は以下のように説明した。

脳転移を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした特定使用成績調査は、脳転移を有する患者における本薬の使用状況、安全性情報、及び脳出血の発現に影響を与えると考えられる背景情報について、それぞれ確認することを目的としている。乳癌の適応の承認以降、一定期間実施する背景情報についての事前登録において、脳転移を有する乳癌患者が登録された場合に、特定使用成績調査の実施を依頼する。調査項目は、①患者背景、②前治療、③本剤及び併用薬の投与状況、④脳転移に関する情報、⑤転帰、⑥有害事象、⑦臨床検査値とし、本剤の使用状況、脳出血発現状況及び副作用発現状況をそれぞれ評価する。観察期間は投与開始より 6 カ月間とする。調査方法の詳細、予定症例数、調査期間、症例登録期間は未定である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

①E2100 試験及び JO19901 試験において、無症候性や治療後を含め、脳転移を有する患者は除外されていたこと、及び②添付文書において、当該患者は原則禁忌に設定されていることを踏まえると、脳転移を有する乳癌患者を対象とした特定使用成績調査の実施は、本薬のリスク・ベネフィットバランスの観点から、推奨されないと考える。

したがって、乳癌患者に対する本薬の使用に関する、製造販売後の情報収集については、通常の安全監視体制の下で実施し、新たな安全性上の問題点や検討課題が見出された場合には、速やかに使用成績調査等を実施する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
20	上 5	未治療	既治療
34	下 12	他の抗悪性腫瘍剤	パクリタキセル

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成 27 年 4 月 17 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

〔効能・効果〕 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
手術不能又は再発乳癌

（下線部追加）

〔用法・用量〕 〔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。

〔手術不能又は再発乳癌〕

パクリタキセルとの併用において、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。

（下線部追加）

〔警告〕（変更なし）

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〕（変更なし）

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] (変更なし)

脳転移を有する患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 手術不能又は再発乳癌において、延命効果は示されていない。
- (2) 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。
- (3) 【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)

- (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、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセル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。