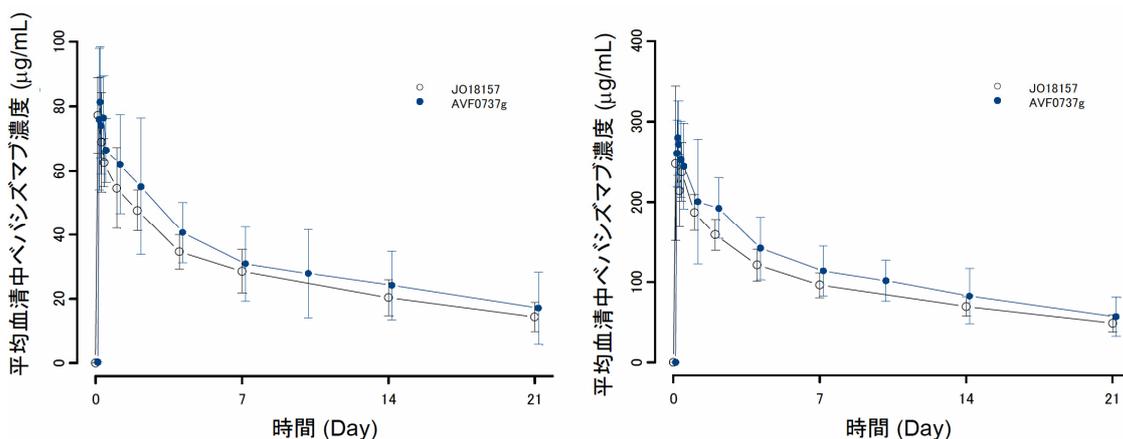


## 5) 日本人と外国人の PK に関する申請者による考察

本薬単剤投与後の平均血清中ペバシズマブ濃度推移は、米国人 (AVF0737g 試験) よりも日本人 (JO18157 試験) で低い傾向にあったが、日本人データのばらつきは小さく、米国人データのばらつきの範囲内であった (下図参照)。また、国内JO18157試験の血清中ペバシズマブ濃度の実測値の多くは、海外PPK解析結果に国内JO18157試験の5mg/kg群の被験者の背景因子を代入したモンテカルロシミュレーションの5~95パーセントタイル内に含まれた。少数例の日本人での検討ではあるが、本薬のPKに日本人と外国人とで大きな差はないことが示唆されたと申請者は考察している。



国内臨床試験及び海外臨床試験における本薬単剤投与後の血清中ペバシズマブ濃度推移  
左図：3mg/kg、右図：10mg/kg、平均±標準偏差

### < 機構における審査の概要 >

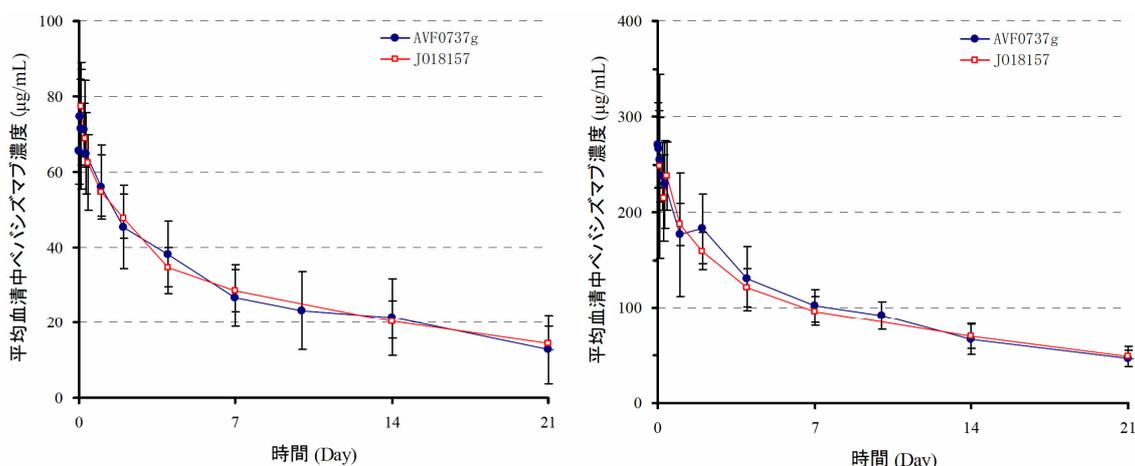
#### 1) 国内外の臨床試験における本薬の PK について

機構は、血清中ペバシズマブ濃度推移が米国人に比べ日本人で低値を示した理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内JO18157試験における本薬投与後の血清中ペバシズマブ濃度のばらつきは小さく、米国AVF0737g試験におけるばらつきの範囲内であったことから (「4.2 臨床薬理に関する資料 5) 日本人と外国人のPKに関する申請者による考察」の項参照)、両試験の症例毎のデータのばらつきを比較した。その結果、AVF0737g試験の3及び10mg/kg群の各1例 (症例 No. #X7 及び #X8 ) では、同一投与量の他の4例と比べて血清中ペバシズマブ濃度が高く、高値を示した各1例を除いた各群4例の平均値に国内外の試験間の差異は殆どなかった (下図参照)。したがって、米国人に比べて日本人で血清中ペバシズマブ濃度が低い傾向を示したことは、両試験の検討症例数が少ないために、米国臨床試験で血清中ペバシズマブ濃度が高値を示した個体による影響が平均値に強く反映されたことが原因であると考えられる。

# 新薬承認情報提供時に置き換えた



国内臨床試験及び海外臨床試験（血清中ペバシズマブ濃度が高値を示した1例を除外した場合）における本薬単独投与後の血清中ペバシズマブ濃度推移  
 左図：3mg/kg、右図：10mg/kg、平均±標準偏差

機構は、国内外の各臨床試験における検討症例数が少なく、本薬のPKに関する民族差について結論付けることは困難であるが、本薬のPKに国内外で明らかな差異はないと考える。ただし、現時点では少数例での比較検討であることから、今後も公表論文等を含め本薬のPKの民族差について比較可能な情報を収集し、当該データに基づいて情報提供等の適切な対応は必要と考える。

## 2) 反復投与時のPKについて

申請者は、海外AVF0737g試験成績について、初回投与時データと、初回及び反復投与時のすべてのデータから算出したPKパラメータの比較の結果、本薬のPKは反復投与時と単回投与時で同等であると考察している。

機構は、反復投与時のPKの影響を考察する上で、初回投与時のデータを含むデータを用いていることが適切であると判断した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

AVF0737g試験では、本薬投与後24時点で薬物動態解析用の採血を実施したが、このうち、本薬初回投与後から2回目投与開始直前までに13時点、最終投与（4回目投与）以降は7時点であった。反復投与試験におけるPKを評価する際、初回投与時のデータと定常状態又は最終投与後のデータを用いて反復投与の影響を考察する方法が常法である。しかし、モデルに依存しない解析方法の場合、本試験の最終投与後のように採血時点が少なく、また定常状態に達していない場合は、反復投与時の傾きより終末半減期を算出することは可能であるが、CL及びVdを求めることはできない。また、採血時点が少ない最終投与後のデータのみでコンパートメントモデル解析を行う場合、計算が収束せず、PKパラメータを求められない症例が多くなり、十分な評価が難しい。そこでAVF0737g試験の反復投与時のコンパートメントモデル解析でのより正確なPKパラメータの推定を目的として、初回投与時のデータも含めて解析した。本解析の妥当性は、モデルに依存しない解析法で求めた初回及び反復投与時の終末半減期が同程度であったこと、並びに反復投与時の実測値と初回投与時のコンパートメント解析で求めた推定値が近似したことから、検証できたと考えている。

機構は、AVF0737g試験を含む国内外の臨床試験成績において、本薬の反復投与により

PK プロファイルに明らかな変化はないと考え、回答を概ね了承した。ただし、AVF0737g 試験開始時点では本薬反復投与時の PK に関する情報は得られておらず、上記解析の妥当性は事後的に示されたものであると考える。

### 3) 抗ベバシズマブ抗体の影響について

申請者は、本薬のPKについて、抗ベバシズマブ抗体検査の陽性例と陰性例とで大きな差異はないと考察している（「4.2 臨床薬理に関する資料 4) 抗ベバシズマブ抗体検査」の項参照）。

機構は、抗ベバシズマブ抗体に関する申請者の考察において、その測定系に問題がある旨も言及されており、国内JO18157試験において試験終了時4/4例において抗ベバシズマブ抗体が陽性となっているが、抗ベバシズマブ抗体が中和抗体として作用してベバシズマブのPKに影響する可能性に関する検討が不十分であると考え。機構は、抗ベバシズマブ抗体の本薬のPKへの影響について、製造販売後に検討する必要があるか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内JO18157試験ではECLA法を用いた抗ベバシズマブ抗体検査の結果、本薬投与前では3/18例で、試験終了時には7/7例で陽性を示した（機構注：試験終了時のデータは、承認申請後に得られた追加データを含む。）。また、国内JO18157試験と同時期に開始された海外臨床試験においてECLA法による抗ベバシズマブ抗体検査が実施された結果、本薬投与後の検体のうち33/35例で陽性を示したことが2006年2月に判明した。以上の試験成績を踏まえ、米国Genentech社はECLA法で陽性を示した患者の抗体価は測定系に起因した偽陽性の可能性がある判断し、ECLA法による抗体検査を停止し、判定基準値の変更を含むECLA法の再評価と新抗体測定法を現在検討している。今後、計画中又は実施中の国内外の治験において、新判定基準による測定法又は新規測定法を用いた抗体検査を実施し、本薬のPKを評価する予定であり、将来的に治験の範囲内で抗ベバシズマブ抗体による本薬のPKへの影響は明らかになると思われる。したがって、製造販売後での抗ベバシズマブ抗体及び本薬のPKの検討については、今後の臨床試験結果を踏まえて判断したい。

なお、本薬最終投与後3カ月以降に抗体検査を再度実施予定であった症例については、現時点で1例（症例No. #X4）のみ検査結果（陽性）が得られているが、他の症例については、新たな抗体測定法による検査結果が得られ次第、提出する。

機構は、抗ベバシズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響は、現時点では明確にはなっていないと考える。抗ベバシズマブ抗体の出現により本薬の有効性が低下する可能性が否定できないこと、また、本薬の安全性は必ずしも高いとは言えないことから（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」及び「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）、本薬を適切に使用する上で、抗ベバシズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響を評価することは重要であると考え。申請者において抗ベバシズマブ抗体の測定法を可及的速やかに確立し、抗ベバシズマブ抗体の出現が本薬のPK、有効性及び安全性に及ぼす影響について更なる検討が行われ、その影響の有無又は程度（臨床的意義）が明らかにされる必要があると機構は考える。

機構は、現在実施中又は計画中の本薬の治験において、抗ベバシズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響が検討されるとの回答を受け、その具体的な計画、スケジュール及びECLA法の再評価結果の現状について、説明するよう照会中である。

# 新薬承認情報提供時に置き換えた

#### 4) 薬物動態学的相互作用について

機構は、海外AVF2107g試験において、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUCの平均値はIFL療法群に比べてIFL療法+本薬群で33%高く、SN-38の曝露量の増加に起因してGrade 3以上の有害事象(下痢等)の発現頻度はIFL療法群に比べてIFL療法+本薬群で高くなった可能性が推察されることから、本薬とSN-38の薬物動態学的相互作用の機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

AVF2107g試験では、イリノテカン及びSN-38の血漿中濃度の個体間のばらつきが大きく、また、並行群間比較デザインのため群間で患者が異なっていること、また血漿中濃度は投与後5時間までしか測定されていないことから、本薬とイリノテカン又はSN-38との薬物動態学的相互作用の検討には十分な試験成績とはいえない。そこで塩酸イリノテカンとinfusion 5-FU/LVの併用レジメンであるFOLFIRI療法に本薬を併用した時のイリノテカン及びSN-38のPKの検討を目的としたAVF3135g試験が海外で実施された。当該試験では、固形癌患者36例を対象に、day 0にFOLFIRI療法(塩酸イリノテカン180mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与)、day 2に本薬5mg/kg、day 16及びday 30にFOLFIRI療法と本薬5mg/kgを併用し、day 0及び30のイリノテカン及びSN-38の血漿中濃度が測定された。その結果、イリノテカン及びSN-38の血漿中濃度推移に本薬の併用時及び非併用時で差異は認められず、AUC<sub>0-last</sub>比(本薬併用時/非併用時)はそれぞれ0.99(90%信頼区間:[0.93, 1.07])及び1.01(同:[0.92, 1.11])であり、本薬はイリノテカン及びSN-38のPKに影響を与えなかった。

したがって、AVF2107g試験のIFL療法+本薬群では、IFL療法群に比べてSN-38のAUCが高かった点とGrade 3以上の有害事象発現率が上昇したことの因果関係は推定されるが、当該試験でIFL療法+本薬群のSN-38のAUCが高かったのは個体間のばらつきや血漿中濃度測定時点の少なさのためであり、本薬との薬物動態学的相互作用に起因する変動ではないと考える。

機構は、FOLFIRI療法におけるSN-38濃度には本薬併用時の影響が海外臨床試験では認められていないとの回答を踏まえると、本薬とSN-38との間に明らかな薬物動態学的相互作用は想定し難いと考え。ただし、イリノテカンの代謝については遺伝子レベルの多くの研究がなされており、SN-38の代謝酵素であるUGT1A1の遺伝子多型の分布は民族間で異なることも認められていることから(Drug Metab Dispos 33: 458-65, 2005等)、日本人でのイリノテカン(又は活性代謝物SN-38)と本薬の相互作用については分子レベルの検討も行われることが望ましいと考える。

また、海外臨床試験では経口フッ化ピリミジン製剤であるカペシタピンを含むXELOX療法と本薬との併用が検討されており、本薬の製造販売後には、フッ化ピリミジン系薬剤として5-FU注射剤のみならず、将来的にはカペシタピン(販売名:ゼローダ錠300)が併用される可能性も考えられるが(機構注:カペシタピンは結腸・直腸癌の適応は未承認)、現時点では、本薬の併用がカペシタピン及びその代謝物のPKプロファイルに与える影響は明確になっていない。したがって、カペシタピン併用時には本薬との薬物動態学的相互作用について明確ではないことに留意するとともに、カペシタピン及びその代謝物のPKについて検討中の国内外の臨床試験成績(JO19380試験、NP18587試験)を速やかに医療現場に情報提供する必要があると機構は考える。

#### 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 相試験(一試験)、海外第 相試験

(二試験) 海外第 相試験(二試験) 海外第 相試験(一試験)の計六試験が提出された。また、参考資料として、国内安全性確認試験(一試験) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) が実施した海外試験(二試験) 海外継続投与試験(二試験) 結腸・直腸癌以外の癌腫に対する海外臨床試験(四試験)の成績が提出された。

2005年7月22日開催の第5回承認薬使用問題検討会議において、本薬は「現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第 相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていると考えられることから、これら臨床成績及び主要な評価が終了した国内第 相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。」と報告され (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/txt/s0727-3.txt>) FOLFOX4療法に本薬を併用する安全性確認試験を開始するとともに、Roche社が実施する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 相試験(NO16966試験)が進行中の段階で承認申請がなされた。当該第 相試験の解析結果は承認申請後に提出された。

各臨床試験の概略及び主な有効性の結果を以下に示す。

地域	試験名	相	資料区分	対象疾患	用法・用量	症例数	主な評価項目	主な結果
国内	JO18157		評価	前治療の有無は問わない進行・再発結腸・直腸癌	5-FU/LV+本薬 3、5、10mg/kg の3用量段階、day 22以降は 5-FU/LV+本薬 3、5、10 mg/kg (2週毎投与)	18例	初期安全性、腫瘍縮小効果	投与中止に至る副作用は認めず。PR in 2/18例、SD 14/18例、PD 1/18例、NE1/18例
	JO18158	安	参考	初回治療の進行・再発結腸・直腸癌患者	FOLFOX4+本薬 5mg/kg (2週毎投与)	15例(2006年3月31日時点)	安全性	実施中
海外	AVF0737g		評価	各種進行固形癌患者	本薬 0.1、0.3、1、3、10mg/kg の5用量段階、day28以降は毎週投与	25例	初期安全性	週1回投与した場合、10mg/kgの投与量までDLTは観察されず
	AVF0761g			DXR、CBDCA/PTX、5-FU/LVのいずれかの化学療法に適格な進行固形癌患者	DXR、CBDCA/PTX又は5-FU/LV+本薬 3mg/kg (毎週投与)	12例	初期安全性	病勢進行により中止の1例を除き、11例が試験を完了。中止に至る有害事象発現なし。
	AVF0780g			転移性結腸・直腸癌の一次治療例	5-FU/LV+本薬 5、10mg/kg (2週毎投与)	5-FU/LV群 36例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg群 35例、5-FU/LV+本薬 10mg/kg群 33例	PFS、RR	IRF/責任医師評価でPFS層別HR: 5mg/kg群 0.44, p=0.005, 10mg/kg群 0.69, p=0.217)
	AVF2192g			塩酸イリノテカンの治療に不適と考えられる転移性結腸・直腸癌の一次治療例	5-FU/LV ± 本薬 5mg/kg (2週毎、最長96週間)	5-FU/LV群 105例、5-FU+本薬群 104例	OS、PFS	5-FU+本薬群: PFS中央値 9.17カ月、HR 0.496、OS中央値 16.56カ月、HR 0.766
	AVF2107g			転移性結腸・直腸癌の一次治療例	IFL ± 本薬 5mg/kg (2週毎投与、最長96週間投与)	IFL群 411例、IFL+本薬群 402例	OS、PFS	IFL+本薬群: PFS中央値 10.58カ月、HR 0.577、OS中央値 20.37カ月、HR 0.714
	NO16966			参考	一次治療の転移性結腸・直腸癌患者	FOLFOX4 ± 本薬 5mg/kg (2週毎投与)、XELOX ± 本薬 7.5mg/kg (3週毎投与)	2,035例	PFS

海外	E3200		フッ化ピリミジンを 含むレジメン若しく はイリノテカンを含 むレジメンを単独又 は併用により施行さ れた進行・転移性結 腸・直腸癌患者	FOLFOX4 ± 本薬 10 mg/kg (2週毎投与、病勢 進行まで)	FOLFOX4 群 292例、FOLFOX +本薬群 293例	OS、PFS	FOLFOX4+本薬群：PFS 中央値 7.5 カ月、HR 0.518、OS 中央値 13.07 カ月、HR 0.751	
	AVF0778g	継続 試験	参 考	第 相及び第 相試験 (AVF0737g、AVF0757g、 AVF0761g、AVF0775g、AVF0776g、AVF0780g) の継続投与試験		56例	長期投与 の安全性	高血圧やタンパク尿発現 のリスクは治療期間中継 続
	AVF2540g	継続 試験		第 相及び第 相試験 (AVF2107g、AVF2192g、 AVF2119g) の継続投与試験		105例	長期投与 の安全性	高血圧やタンパク尿発現 のリスクは治療期間中継 続
	E2200		未治療の進行性転移 性結腸・直腸癌患者	IFL+本薬 10mg/kg (2週 毎投与)	92例	PFS	PFS 中央値 10.0 カ月	
	AVF0757g		参 考 他 癌 腫	非小細胞肺癌患者	CBDCA/PTX ± 本薬 7.5、 15 mg/kg (3週毎投与)	99例	TTP	TTP： CBDCA/PTX 群 129日 CBDCA/PTX + 本薬 7.5mg/kg 131日 CBDCA/PTX + 本薬 15mg/kg 225日、 vs ： p = 0.0234
	AVF0775g			ホルモン抵抗性前立 腺癌患者	本薬 3、10mg/kg (2週毎 投与)	登録 15例	RR	15例のうち5例が投与完 了、10例が未完了。1例 は患者の都合で中止、9 例が病勢進行で中止。
	AVF0776g			治療施行後に再発し た転移性乳癌患者	本薬 3~20mg/kg (2週毎 投与)	75例	RR	奏効 5/75例、MST 5.5カ 月、TTP 2.4 カ月
	AVF2119g			アントラサイクリン/ タキサンベースの化 学療法が無効な転移 性乳癌	カベシタピン ± 本薬 15mg/kg (3週毎投与)	462例(カベシタ ピン単独 230例、 本薬併用 232例)	PFS	カベシタピン群 4.17カ 月、カベシタピン+本薬群 4.86 カ月、HR 0.98、 p=0.857

安：安全性確認試験

5-FU：フルオロウラシル、LV：ホリナートカルシウム、I-LV：レボホリナートカルシウム、DXR：塩酸ドキソルピシン、  
CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、HR：ハザード比、OS：Overall Survival、PFS：Progression Free  
Survival、TTP：Time to Progression、RR：Response ratio、

1) 国内第 相 5-FU/FLV 療法併用試験(試験番号 JO18157、公表論文なし、実施期間: 2004  
年 11 月 ~ 20 年 月 <機構注：承認申請時のデータカットオフ日は 20 年 月 日 > )

進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象(目標症例数 1 群 6 例、計 18 例)に、本薬の単独  
投与時及び 5-FU/FLV 療法(以下、5-FU/FLV と略す。)との併用投与時における初期の安  
全性、薬物動態を確認し、臨床推奨用量の推定を行うことを目的とした多施設共同非盲検用  
量漸増試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、day 1 に本薬指定用量(1 回 3、5 又は 10mg/kg)を単独投与することと  
され、3 週後(day 22)より、本薬指定用量にて 2 週毎に投与することとされ、5-FU/FLV  
(5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 急速静注、FLV 250mg/m<sup>2</sup> 点滴静注)との併用が開始された。5-FU/FLV  
との併用において、本薬は 2 週毎に投与され、5-FU/FLV は 1 週毎に 6 回投与され、その  
後 2 週休薬する 1 サイクル 8 週のレジメンで、本薬の各指定用量について、6 例で検討する  
こととされた。

本薬 3、5 及び 10mg/kg 群の各群 6 例の評価が行われ、10mg/kg 群の最後の治験薬投与  
開始例の投与開始 7 週後(20 年 月 日)までのカットオフ時点における治験責任医  
師評価による腫瘍縮小効果を以下に示す。

JO18157 試験における腫瘍縮小効果（カットオフ時点）

投与量	CR	PR in	SD	PD	NE	計
3mg/kg	-	1	4	1	-	6
5mg/kg	-	-	6	-	-	6
10mg/kg	-	1	4	-	1	6
計	-	2	14	1	1	18

本試験において、20■年■月■日時点の試験期間中の死亡はなく、また20■年■月■日時点まで死亡は認められていない。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 2) 国内 FOLFOX4 療法併用安全性確認試験（試験番号 JO18158、公表論文なし、実施期間:2005年■月～実施中）

進行・再発結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 50 例）に、本薬と FOLFOX4 療法（以下、FOLFOX4 と略す。）の併用投与時の安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検安全性確認試験が国内■施設で実施中である。

用法・用量は、day 1 に本薬 5mg/kg（初回治療例）又は 10mg/kg（既治療例）を点滴静注後、FOLFOX4（day 1 にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup> 及び FLV 100mg/m<sup>2</sup> 点滴静注、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> 急速静注後 600mg/m<sup>2</sup> 持続点滴静注、day 2 に FLV 100mg/m<sup>2</sup> 点滴静注、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> 急速静注後 600mg/m<sup>2</sup> 持続点滴静注）を実施することを 1 サイクルとし、本併用療法を 2 週毎に実施することとされた。

中間集計時点（データカットオフ日:2006年3月31日）における登録症例数は 15 例で、未投与例の 1 例（症例 No. # X9）を除く 14 例（結腸癌 8 例、直腸癌 6 例）が有効性及び安全性解析対象とされた。なお、投与症例の本薬の用量は、すべて 5mg/kg であった。

投与が開始された 14 例のうち標的病変を有する症例は 13 例であった。14 例のうち投与開始後の病変の観察が行われた症例は 12 例（標的病変を有する症例は 11 例）で、データカットオフ直近の治療責任医師評価による総合評価で PR と判定された症例は 8 例、SD と判定された症例は 3 例であった。

本試験において、データカットオフ時点（2006年3月31日）において死亡はなく、2 回目のデータカットオフ時点（20■年■月■日）において、治療薬が投与された 38 例において死亡は報告されていない（機構注：その後 20■年■月■日に「腎機能障害」により死亡した 1 例が報告された）。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 3) 海外第 相漸増試験（試験番号 AVF0737g、J Clin Oncol 2001; 19: 843-50、実施期間 1997年■月～1997年■月）

各種進行固形癌患者を対象に、本薬の単独単回投与時及び反復投与時の安全性と薬物動態を検討することを目的とした漸増法による多施設共同非盲検用量漸増試験が海外 3 施設で実施された。本試験はスクリーニング期、治療期（day 0～42）及びフォローアップ期（day 43～72）で構成された。

用法・用量は、本薬（0.1、0.3、1、3 又は 10mg/kg）を day 0、28、35 及び 42 に投与することとされた。

本試験において、治療期及びフォローアップ期において死亡は認められなかった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」

# 新薬承認情報提供時に置き換えた

の項に記載した。

**4) 海外第 相増試験 (試験番号 AVF0761g、J Clin Oncol 2001; 19: 851-6、実施期間 1997年 月～1998年 月)**

DXR 又は CBDCA/PTX 若しくは 5-FU/LV のいずれかによる化学療法が実施可能な各種進行固形癌患者を対象に、本薬と化学療法の併用反復投与時の安全性と薬物動態を検討することを目的とした漸増法による多施設共同非盲検用量漸増試験が海外 2 施設で実施された。

本試験において、治療期及びフォローアップ期において死亡例は認められなかった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

**5) 海外第 相 5-FU/LV 療法併用試験 (試験番号 AVF0780g、J Clin Oncol 2003; 21: 60-5、実施期間：1998年 6月～19 年 月)**

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象(目標症例数 各群 30 例、計 90 例)に、5-FU/LV 療法(以下、5-FU/LV と略す。)及び 5-FU/LV と本薬(1回 5 又は 10mg/kg、2 週毎)併用投与時の有効性と安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化非盲検臨床試験が海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、5-FU/LV (5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 急速静注、LV 500mg/m<sup>2</sup> 点滴静注を週 1 回、6 週間投与し、2 週間休薬する、1 サイクル 8 週間のレジメン)を実施後、本薬を 1 回 5 又は 10mg/kg を 2 週間毎に投与することとされ、本薬は最大 24 回又は病勢進行まで投与することとされた。なお、本試験では、5-FU/LV 群に組み入れられた患者は病勢進行後に本薬 10mg/kg の投与が可とされた。

ランダム化された 104 例(5-FU/LV 群 36 例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 33 例)が、有効性解析対象とされ、病勢進行のため投与されなかった 2 例(5-FU/LV 群及び 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群の各 1 例)を除いた 102 例(5-FU/LV 群 35 例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 32 例)が、安全性解析対象とされた。なお、5-FU/LV 群の 22 例について、本薬が投与された(20 例は病勢進行、2 例は病勢進行の評価なし)。

有効性について、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression Free Survival、以下 PFS)について、PFS(中央値、治験責任医師評価)は 5-FU/LV 群<対照群> 5.4 カ月、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 6.8 カ月、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 8.4 カ月であり、5-FU/LV 群に対して 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群及び 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群ともに有意な延長が認められた(対照群 vs 5mg/kg 群：層別ハザード比 0.58、p=0.043、対照群 vs 10mg/kg 群：層別ハザード比 0.53、p=0.027、log-rank 検定)が、独立評価機関(IRF)/治験責任医師評価(IRF 評価 93 例に加え IRF 評価データがなく責任医師の評価を補填した評価)では 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群のみ有意な延長が認められた(対照群 vs 5mg/kg 群：層別ハザード比 0.44、p=0.005、対照群 vs 10mg/kg 群 0.69、p=0.217、log-rank 検定)。奏効割合(奏効率)を以下に示す。なお、96 例中 3 例(5mg/kg 投与群：症例 No.#X10、#X11、10mg/kg 投与群：症例 No.#X12)が有効性評価用画像資料の提出がなかったため IRF の評価ができなかった。

# 新薬承認情報提供時に置き換えた

	5-FU/LV 群 < 対照群 > N=36	5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 N=35	5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 N=33
IRF/治験責任医師 奏効例	6	14	8
奏効割合 [95%信頼区間]	17%[7%, 34%]	40%[24%, 58%]	24%[12%, 43%]
p 値 ( <sup>2</sup> 検定)	-	0.03	0.43
治験責任医師 奏効例	7	12	12
奏効割合 [95%信頼区間]	19%[9%, 37%]	34%[20%, 52%]	36%[21%, 55%]
p 値 ( <sup>2</sup> 検定)	-	0.16	0.12

副次的評価項目である全生存期間 (Overall Survival: OS) の中央値は、対照群 13.6 カ月、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 17.7 カ月、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 15.2 カ月であり、対照群に対して 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群ともに有意な延長が認められなかった(対照群 vs 5mg/kg 群: 層別ハザード比 0.52, p=0.073、対照群 vs 10mg/kg 群: 層別ハザード比 1.01, p=0.978、log-rank 検定)。なお、すべての患者は生存期間を調査するために少なくとも 1 年間観察された。

安全性について、ランダム化された 104 例中 50 例 (対照群 19/36 例、5mg/kg 群 12/35 例、10mg/kg 群 19/33 例) の死亡が認められ、死因は対照群では病勢進行 18 例 (未投与例 2 例含む)、粘膜炎・下痢・好中球減少症 1 例、5mg/kg 群では病勢進行 11 例、呼吸窮迫 1 例、10mg/kg 群では病勢進行 18 例、肺塞栓症 1 例であった。5mg/kg 群 (死因: 呼吸窮迫) と 10mg/kg 群 (死因: 肺塞栓症) の死亡は治験責任医師により、死因は原疾患ではないと判定された。試験中止後 4 週以内の死亡は 14 例 (対照群 6 例、5mg/kg 群 4 例、10mg/kg 群 4 例) であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

#### 6) 海外第 相 5-FU/LV 療法併用試験 (試験番号 AVF2192g、J Clin Oncol 2005; 23: 3697-705、実施期間: 2000 年 8 月 ~ 20 年 月)

化学療法未治療かつイリノテカンの治療が不適と考えられる転移性結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 各群 100 例、計 200 例) に、5-FU/LV 及び本薬と 5-FU/LV と併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照比較臨床試験が海外 60 施設で実施された。

用法・用量は、5-FU/LV (LV 500mg/m<sup>2</sup> 点滴静注、5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 急速静注、週 1 回、6 週間投与し、2 週間休薬する 1 サイクル 8 週間のレジメン) と併用して、5-FU/LV 実施後、本薬 (1 回 5mg/kg 点滴静注、2 週毎) 又はプラセボを投与することとされ、本薬を最大 48 回又は病勢進行まで投与することとされた。

総登録例数は 214 例であり、医療機関からの虚偽報告等の違反事項が認められた 5 例を除いた 209 例が有効性解析対象とされ、治験薬が投与されなかった 5 例 (担当医の判断、患者の意思 各 2 例、理由不明 1 例) を除いた 204 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、データカットオフ時点 (20 年 月 日) における主要評価項目である OS の中央値は、5-FU/LV 群 13.24 カ月、5-FU/LV+本薬群 16.56 カ月であり、5-FU/LV 群に対する有意な延長は認められなかった (ハザード比 0.766 [95%信頼区間: [0.56, 1.05]]、p=0.0942、log-rank 検定)。副次評価項目である無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) の中央値は、5-FU/LV 群 5.52 カ月、5-FU/LV+本薬群 9.17 カ月であり、5-FU/LV 群に対する有意な延長が認められた (ハザード比 0.496 [95%信頼区間: 0.34, 0.73]、p=0.0002、log-rank 検定)。また、主要 QOL 尺度 (FACT-C Colorectal Cancer Subscale

score) を用いた QOL が低下するまでの期間の中央値は、5-FU/LV 群 3.02 カ月、5-FU/LV + 本薬群 3.12 カ月であり、群間差は認められなかった (ハザード比 0.813 [95%信頼区間: 0.58, 1.15],  $p=0.2381$ 、log-rank 検定)。

安全性について、本試験において、治療期間及びフォローアップ期間に死亡した症例は、5-FU/LV 群では 86/104 例 (82.7%)、5-FU/LV+本薬群では 77/100 例 (77.0%) であった。5-FU/LV 群での死因は病勢進行 71 例、心疾患 5 例、感染症 3 例、下痢 2 例、肺塞栓症、呼吸停止、自殺 各 1 例、不明 2 例、また 5-FU/LV+本薬群では疾患進行 71 例、出血 1 例、心疾患 1 例、感染症 2 例、呼吸不全 1 例、不明 1 例であった。死亡に至った重篤な有害事象は 11 例に認められ、内訳は 5-FU/LV 群では敗血症 2 例、無力症、心筋梗塞、心房細動、低血圧、肺塞栓症、下痢、出血、無呼吸 各 1 例であり、5-FU/LV+本薬群では、敗血症、膿瘍、腹膜炎、心筋梗塞、出血、無呼吸 各 1 例であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

#### 7) 海外第 相 IFL 療法併用試験(試験番号 AVF2107g, N Engl J Med 2004; 350: 2335-42、実施期間: 2000 年 9 月 ~ 20 年 月 (生存期間以外のデータ)、20 年 月 (生存期間のデータ))

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象(目標症例数 第一群及び第二群 400 例、第三群 100 例、計 900 例)に、一次療法としての IFL、本薬と IFL 又は 5-FU/LV の併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化比較試験が海外 163 施設で実施された。

用法・用量は、IFL は、塩酸イリノテカン 125mg/m<sup>2</sup> 点滴静注、5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 及び LV 20mg/m<sup>2</sup> 急速静注を週 1 回、4 週間投与し、2 週間休薬する 1 サイクル 6 週間のレジメンとされ、5-FU/LV は、Rosenwell Park レジメンを参考に、LV 500mg/m<sup>2</sup> を点滴静注、5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 急速静注を、週 1 回、6 週間実施し、2 週間休薬する 1 サイクル 8 週間のレジメンとされた。本薬 5mg/kg 又はプラセボは、2 週間毎に IFL 又は 5-FU/LV 実施後、点滴静注することとされた。本薬の投与期間は最大 96 週間又は病勢進行までとされた。なお、症例は、各投与群 (第一群: IFL+プラセボ、第二群: IFL+本薬、第三群: 5-FU/LV + 本薬) にランダムに割り付けられ、第一群及び第二群は二重盲検下において、有効性及び安全性について検討された。

本薬と IFL の併用投与時の安全性については、過去の臨床試験で検討されていなかったため、当該試験における割付症例数が 300 例 (100 例/群) に達するまで、独立データモニタリング委員会 (IDMC) は、非盲検下で、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 以上の下痢、出血及び血栓症を、即時に評価した。また、割付症例数が 300 例に達した時点で、IDMC は、すべての有害事象、患者の状態、治療投与状況、臨床検査値、バイタルサインについて検討し、安全性の中間解析を行った。その結果、IDMC は、第二群の安全性については許容可能と判断し、試験実施計画書に従って第三群の登録を中止し、第一群と第二群への組入れ症例数がそれぞれ計 400 例に達するまで登録を継続するよう勧告した。その後、193 例の死亡が認められた時点で、安全性及び有効性の中間解析が実施された。解析時点で、925 例の症例がランダム化されていた。中間解析の結果、第二群の全生存期間は第一群に対して延長する傾向が認められたが ( $p=0.003$ 、層別 log-rank 検定)、有効性の中止基準である  $p=0.0018$  を上回っていた。IDMC における安全性及び有効性についての検討の結果、当該試験は、実施計画書の変更なしに、予定の最終解析時点まで継続するよう勧告された。

登録症例は 925 例であり、医療機関からの虚偽報告等の違反事項が認められた 2 例 (症