



E3200 試験における全生存期間 (申請者作成、BV : 本薬)

FOLFOX4 群及び FOLFOX4 + 本薬群において、副次評価項目の PFS の中央値はそれぞれ 4.5 カ月及び 7.5 カ月であり、本薬の併用により有意な延長を示した (層別ハザード比 0.518 [95%信頼区間: 0.42, 0.65], $p < 0.0001$, log-rank 検定)。なお、本薬単独群では 2.5 カ月であった。

奏効割合 (最良効果としての完全奏効又は部分奏効の割合) は本薬単独群 3.3%、FOLFOX4 群 8.6%、FOLFOX4+本薬群 22.2%であったが、奏効期間はそれぞれ 5.7 カ月、6.0 カ月及び 6.2 カ月であった。

安全性について、FOLFOX4 群 259/285 例 (90.9%)、FOLFOX4+本薬群 254/287 例 (88.5%)、本薬単独群 211/234 例 (90.2%) の死亡が試験期間中又は観察期間中に認められた。死因は、FOLFOX4 群では病勢進行 208 例、その他 8 例、不明 7 例、未記載 36 例、FOLFOX4+本薬群では病勢進行 197 例、病勢進行と治験薬投与による敗血症症候群・発熱性好中球減少症 1 例、その他、不明 各 7 例、未記載 42 例、本薬単独群では病勢進行 161 例、その他、不明 各 7 例、未記載 36 例であった。

試験実施計画書の規定された投与から 30 日以内の死亡は、FOLFOX4 群 11/285 例 (3.9%)、FOLFOX4+本薬群 18/287 例 (6.3%)、本薬単独群 20/234 例 (8.5%) であった。

因果関係の否定できない致死性的転帰に至った有害事象は、FOLFOX4 群では認められず、FOLFOX4+本薬群では 1 秒量 (FEV_1) 低下、肺臓炎/肺浸潤、中枢神経系からの出血 各 1 例、本薬単独群では低酸素症、中枢神経系からの出血、心筋虚血、創傷感染、ビリルビン上昇であった。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。

本薬の継続試験として、以下の海外二試験が参考資料として提出された。

11) 海外継続投与試験 (試験番号 AVF2540g 試験、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月~20■■年■■月)

ランダム化比較臨床試験 (AVF2107g、AVF2192g 又は AVF2119g、以下、前試験) で本薬が投与され終了した患者又は AVF2107g 及び AVF2192g 試験でプラセボが投与された患者を対象に、任意で本薬の長期継続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継続投与試験が、海外 56 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれの前試験で用いられた本薬の投与量又は本試験開始前観察時の体

重に基づいて親試験の投与量と薬理的に同等の投与量 (mg/kg/週) とされ、投与期間は最長 2 年間とされた。

総投与例は 104 例であり、全例が安全性解析対象とされた。本試験において、死亡は 20 例認められ、死因はすべて病勢進行とされた。また、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。

12) 海外継続投与試験 (試験番号 AVF0778g 試験、Proc. Soc. Oncol. 2002; 21: 9a、実施期間：19■年■月～20■年■月)

第 相又は第 相試験 (AVF0737g、AVF0757g、AVF0761g、AVF0775g、AVF0776g 及び AVF0780g) で本薬が投与され、各試験終了時に病勢の進行を認めなかった患者 56 名を対象に、任意で継続投与を行い、長期投与に関する安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検継続投与試験が、海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれの前試験で用いられた本薬の用量又はそれと薬理的に同等 (mg/kg/週) の用量が本試験における投与量とされ、1 年間の投与期間 (投与期間 1) の後に、本薬の投与を行わない 6 カ月の観察期間が設定され、その後更に 1 年間の投与期間 (投与期間 2) が設定された。

本試験には 56 例が登録され、全例が解析対象とされた。本試験において、死亡は 7 例に認められた。死因は疾患進行 6 例、好中球減少症を伴う敗血症 1 例であり、好中球減少症を伴う敗血症を発症した症例と病勢進行の症例 1 例は本薬の最終投与 30 日以内に死亡した。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。

結腸・直腸癌以外の癌腫を対照とした、以下の海外四試験が参考資料として提出された。

13) 既治療転移性乳癌に対するカペシタビン併用海外第 相試験 (試験番号 AVF2119g 試験、J Clin Oncol 2005; 23: 792-9、実施期間：2000 年 11 月～2002 年■月)

既治療の転移性乳癌患者 462 例における本薬 (15mg/kg を 3 週間隔で投与) とカペシタビンの併用による反復投与時の安全性を、カペシタビン単独投与の場合と比較検討することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化比較臨床試験が、海外 96 施設で実施された。

本試験において、死亡はカペシタビン群 11/215 例 (5.1%)、カペシタビン+本薬群 11/229 例 (4.8%) に認められた。死因は、カペシタビン群では、病勢進行 9 例、有害事象 3 例 (心停止、肺塞栓と推定)、カペシタビン+本薬群では、病勢進行 10 例、有害事象 1 例 (敗血症) であった。また、カペシタビン+本薬群では、病勢進行後に本薬単独又は他の化学療法で試験を継続し、継続中に認められた死亡は 8/70 例で、死因はすべて病勢進行であった。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。

14) 進行非小細胞性肺癌に対する CBDCA/PTX 療法併用海外第 相試験 (試験番号 AVF0757g 試験、J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91、実施期間：19■年■月～19■年■月)

局所的進行若しくは転移性 (Stage b/) 又は再発性の非小細胞肺癌症例 98 例における本薬 (7.5 又は 15mg/kg を 3 週間隔で投与) と CBDCA/PTX 療法 (以下、CBDCA/PTX と略す。) の併用による反復投与時の有効性と安全性を、CBDCA/PTX 単独の場合と比較検討することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化比較臨床試験が、海外 12 施設で実施

された。

本試験には 99 例が登録され、投与前に脳転移が認められ投与されなかった 1 例を除く 98 例が安全性解析対象とされた。

試験期間中に直接病勢の進行に関連しなかった有害事象による 9 例の死亡(CBDCA/PTX 群 1/32 例、CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 群 4/32 例、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 群 4/34 例)が認められ、本薬が投与された 8 例中 5 例(症例 No.#X15、#X16、#X17、#X18、#X19) は本薬との因果関係が否定されず、この 5 例の死因はすべて出血に関連しているものとされた。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。

15) 再発転移性乳癌に対する海外第 相試験 (試験番号 AVF0776g 試験、公表論文なし、実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月)

既治療の転移性乳癌患者 75 例における本薬単独投与 (3、10 又は 20mg/kg を 2 週間隔で投与) による有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検臨床試験が、海外 96 施設で実施された。

本試験には 75 例が登録され、全例 (3mg/kg 群 18 例、10mg/kg 群 41 例、20mg/kg 群 16 例) が安全性解析対象とされた。治験薬に関連する死亡例はなかった。病勢進行で 47 例 (63%) が死亡した (3mg/kg/群 12 例、10mg/kg 群 24 例、20mg/kg 群 11 例) 。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。

16) 内分泌療法無効の前立腺癌患者に対する海外第 相試験 (試験番号 AVF0775g 試験、公表論文なし、実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月)

内分泌療法無効の前立腺癌患者 15 例における本薬単独投与 (3、10 又は 20mg/kg を 2 週間隔で投与) による有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検臨床試験が、海外 1 施設で実施された。15 例中 9 例が病勢進行で中止した。試験期間中に死亡例はなかった。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。

< 機構における審査の概略 >

1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について

機構は、提出された臨床試験の結果について以下に示す検討を行った結果、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、従来の化学療法に本薬を上乗せすることによる臨床的な有効性が認められると判断した。ただし、一次治療において本薬と併用する最適な化学療法 (レジメン) については更なる検討が必要であると判断した。

(1) 未治療例について

機構は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者での未治療例 (以下、一次治療例と記載する。) を対象とした臨床試験のうち、本薬の有効性を示す重要な試験は海外 AVF2107g 試験及び NO16966 試験であると考えます。

なお、承認申請時において NO16966 試験は進行中であり、当該試験の解析結果は「最終解析結果速報」として、承認申請後の 20 年 月 日に提出された。

新薬承認情報提供時に置き換えた

AVF2107g 試験について

本試験成績は、米国及び欧州における本薬の承認申請において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の一次治療例に関する有効性の主な根拠となったものである。

本試験では、OS 及び PFS について、IFL に対する本薬の上乗せ効果が認められた (OS : 層別ハザード比 0.660、 $p < 0.0001$ 、PFS : 層別ハザード比 0.714、 $p < 0.0001$)。

機構は、本試験の OS の結果解釈にあたり、IFL+プラセボ群においては、試験期間中の二次治療移行例の割合が IFL+本薬群より低かったことから (IFL+プラセボ群 12.9%、IFL+本薬群 35.6%)、二次治療の施行状況を確認した。その結果、IFL+本薬群は病勢進行が認められた症例の多くが、本薬の投与を継続するため、on study (試験期間) として二次治療を受け、一方 IFL+プラセボ群は病勢進行が認められた症例の多くが、on study よりも観察・検査が少ない off study (フォローアップ期間) に移行して二次治療を受けていた。試験期間と試験期間終了後のフォローアップ期間を区別せずに二次治療として何らかの化学療法を受けた症例数の割合は、両群でほぼ同様の割合 (IFL+プラセボ群 64.5% (265/411 例)、IFL+本薬群 69.4% (279/402 例)) であることを確認した。

機構は、本試験結果から、本薬は、IFL との併用において、本薬の上乗せ効果が認められ、一次治療例での有効性が認められると判断した。

NO16966 試験について

機構は、本試験の結果から、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の一次治療例において本薬を化学療法 (FOLFOX4 又は XELOX) と併用した場合、本薬の上乗せ効果は PFS を指標として、認められると判断した。

しかし、各化学療法での上乗せ効果を評価したサブグループ解析の結果、XELOX との併用では、本薬の上乗せ効果は有意であったが、FOLFOX4 との併用では、本薬の上乗せ効果は有意でなかった (下表参照)。

PFS に関する優越性検定の結果

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

機構は、本サブグループ解析の結果を踏まえ、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果について、申請者に見解を求めた。

申請者は、NO16966 試験について、以下に示す追加解析を行い、本薬と併用する化学療法として最も推奨できるレジメンは FOLFOX4 であると説明した。

)PD が確認される日の 1 カ月前以降にも本薬を継続して投与されていた症例の割合は、AVF2107g 試験では 77% であるのに対し、本試験では 45% であったことが、本試験において本薬の効果が十分発揮されなかった理由の一つであると考える。

) 本試験の PFS のイベントの定義 (治療開始後に病勢進行が最初に確認された日 (又は死亡日)) を、AVF2107g 試験のイベントの定義 (治療中止から 28 日以内の病勢進

行確認日（又は死亡日）に変更すると、ハザード比は 0.63 ($p < 0.0001$) となった。

) 本試験のうち、NO16966A 試験 (XELOX と FOLFOX4 の非盲検比較試験) の FOLFOX4 群と、NO16966C 試験 (FOLFOX4+プラセボ、FOLFOX4+本薬、XELOX4+プラセボ、XELOX4+本薬群の 2×2 要因の国際共同ランダム化二重盲検比較試験) の FOLFOX4+プラセボ群の併合群と、FOLFOX4+本薬群とを、PFS を指標として比較した結果、ハザード比は 0.82 ($p = 0.008$) であり、本薬の有意な上乗せ効果が認められた。

) FOLFOX4+プラセボ群における「術後補助化学療法あり」の患者 85 例の PFS 中央値は 335 日であり、例外的な高値を示した。この原因について患者背景を検討した結果、各群の「術後補助化学療法あり」の患者の背景因子を比較した結果、FOLFOX4+プラセボ群では、最初に結腸・直腸癌と診断されてから本試験に登録されるまでの期間及び術後補助化学療法終了から本試験に登録されるまでの期間が、FOLFOX4+本薬群よりも約 5 カ月長かった。したがって、FOLFOX4+プラセボ群に予後良好の症例が割付けられ、患者背景に偏りがあったと考えられた。そこで、FOLFOX4+プラセボ群の「術後補助化学療法あり」の患者 85 例を除いて再解析した結果、ハザード比は 0.72 ($p = 0.0009$) であり、有意な上乗せ効果が認められた。

機構は、FOLFOX4 と本薬の併用時の、本薬の上乗せ効果について、以下のように考える。

機構は NO16966C 試験の結果から、一次治療例における本薬の化学療法への上乗せ効果は示されているものの、サブグループ解析の結果からは、本薬と併用する化学療法の内容により本薬の上乗せ効果が異なることが示唆されたと判断した。

機構は、本薬の上乗せ効果が FOLFOX4 では「有意」とはいえないというサブグループ解析の結果から、『FOLFOX4 との併用時には本薬の上乗せ効果がない』と結論することはできないと考える。FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が真に XELOX への本薬の上乗せ効果よりも低いのか、又は他の要因が影響したために、上乗せ効果が「有意」とはいえない結果が得られたのかは明確ではなく、今後、本薬を一次療法例に用いる場合に最も推奨される化学療法レジメンや、本薬と FOLFOX4 の併用療法レジメンの臨床的位置付けを明確にしていく必要があると考える。

なお、機構は、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果の検討に関して、申請者の行った上記) ~) の追加解析は、事前に計画された解析ではなく、また解析内容にも問題点があると考えられる。

国内における一次治療での本薬の臨床的位置付けについては「4.3 3) 本薬の臨床的位置付けについて」の項で記載する。

他の臨床試験成績について

他の臨床試験における本薬の有効性は以下のとおりであった。

イリノテカンを含む治療が不適と考えられた患者を対象に、5-FU/LV と 5-FU/LV+本薬を比較した海外第 相試験の AVF2192g 試験においては、主要評価項目である OS での本薬の上乗せ効果は認められなかったが (ハザード比 0.766、 $p = 0.0942$)、副次評価項目である PFS を指標とした場合には本薬の上乗せ効果が認められた (ハザード比 0.496、 $p = 0.0002$)。

5-FU/LV に本薬を併用した海外第 相試験の AVF0780g 試験においては、主要評価項目である PFS を指標として、5-FU/LV に対する本薬 5 mg/kg の上乗せ効果が認められた (層

別ハザード比 0.44、log-rank 検定 $p=0.005$)

また、一次治療例を検討した海外臨床試験である AVF0780g 試験(5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV 群 36 例)、AVF2192g 試験(5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 104 例、5-FU/LV+プラセボ群 105 例)、AVF2107g 試験(第三群である 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 110 例、第一群のうち第三群と同時期に登録された IFL+プラセボ群 100 例) について、5-FU/LV+本薬群 計 249 例と、対照群 計 241 例の併合解析が実施されている(J Clin Oncol 23: 3706-12, 2005)。この結果、対照群(bolus 5-FU/LV 及び IFL) の OS 中央値は 14.59 カ月、bolus 5-FU/LV+本薬群は 17.94 カ月であり、OS の延長が示された(層別ハザード比 0.74、 $p=0.0081$; log-rank 検定)

以上の結果は、AVF2107g 試験と NO16966 試験で示された、一次療法例に対して本薬と化学療法を併用した場合の結果と矛盾はなく、本薬の有効性(化学療法への上乗せ効果) を補完するものと機構は考える。

(2) 二次治療以降の治療について

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者での二次治療以降の治療(以下、既治療例) についての成績は、ECOG が実施した E3200 試験において報告されている。

当該試験は、フッ化ピリミジン系薬剤及びイリノテカンの治療歴を有する進行・再発結腸・直腸癌患者を対象として、FOLFOX4 への本薬 10mg/kg の上乗せ効果が検討された。

主要評価項目である OS の中央値は、FOLFOX4 群 10.8 カ月、FOLFOX4+本薬 10mg/kg 群 13.0 カ月であり、有意な上乗せ効果が認められた(層別ハザード比 0.751、 $p=0.0012$; log-rank 検定)。また、副次評価項目の PFS の中央値は、FOLFOX4 群 4.5 カ月、FOLFOX4+本薬群 7.5 カ月であり、有意な上乗せ効果が認められた(層別ハザード比 0.518、 $p<0.0001$ 、log-rank 検定)。奏効率は、FOLFOX4 群 8.6%(25/292 例)、FOLFOX4+本薬群 22.2%(65/293 例) であった($p<0.0001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

機構は、E3200 試験で示された本薬の有効性は、既存治療の内容(過去に施行された化学療法のレジメンや目的) により異なる可能性があると考え、申請者に既存治療の内容の詳細について説明を求めた。

申請者は、既存治療の詳細な内容は不明であったが、当該試験の組入れ患者の 96.4%(453 例) が、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者であったと回答した(機構注 : E3200 試験の適格基準では、「術後補助化学療法を施行して 6 カ月以内に再発した症例」を「既存治療例」として組入れ可能であった。)。また、申請者が、当該 453 例の OS について解析した結果、FOLFOX4 群 10.8 カ月、FOLFOX4+本薬群 13.0 カ月であり、有意な上乗せ効果が認められた(ハザード比 0.743、 $p=0.0030$; log-rank 検定)

機構は、当該 453 例での既存治療の詳細な内容が不明であるものの、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のうち、フッ化ピリミジン系薬剤及び塩酸イリノテカンを用いた後の進行・再発例において、有効性について FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果は認められたと判断した。

(3) 組織型について

機構は、結腸・直腸癌の組織型と有効性の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験に組み入れられた患者に

ついて、組織型毎に OS の中央値、24 カ月生存割合、PFS の中央値、奏効割合を提示した上で、大多数が adenocarcinoma (腺癌)であったため(adenocarcinoma 637 例、mucinous adenocarcinoma 42 例、adenosquamous carcinoma 1 例、その他 3 例)組織型と有効性との関係についての結論を導き出せなかったと回答した。

機構はこれを了承した。

(4) 血清 VEGF 濃度と有効性について

本薬投与により、用量依存性に血清 VEGF 濃度は上昇することが海外 AVF0737g 試験及び AVF0761g 試験で示されている。一方、国内 JO18157 試験 18 例においては、10 mg/kg 群の平均 VEGF 濃度は 5mg/kg 群よりも低く、濃度依存的な上昇は認められていない。国内臨床試験と海外臨床試験における VEGF 濃度を指標とした用量反応の違いについて、申請者は以下のように説明している。

各群の検討症例が少数であるため、各群の血清中ペバシズマブ濃度のばらつきや、併用薬剤の違いによる影響について結論付けることはできない旨を説明した。また、血中 VEGF 濃度の測定法が国内外で異なっていたことから(海外:血清/血漿中総 VEGF 濃度(ペバシズマブ結合型とペバシズマブ非結合の遊離型の総 VEGF 濃度)、国内:血清中ペバシズマブ濃度(ペバシズマブ非結合の遊離型 VEGF 濃度)、海外と国内試験間での血中 VEGF 濃度推移と有効性の関係の検討はできない。

機構は、血中 VEGF 濃度について国内外の臨床試験ではいずれも測定上の問題があり、測定データを評価することは困難であるとの回答を得ており(「4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」の項参照)、当該内容について考察できるものではないと考える。製造販売後において血中 VEGF 濃度と有効性との関連について薬理学的手法により解明することが望ましいと考える。

(5) 脳転移症例について

固形癌患者を対象とした海外 AVF0737g 試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で脳出血を認めた例が報告され、以降の臨床試験では脳転移を有する患者が試験対象から除外されたため、脳転移部に対する有効性については評価されていない。

2) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象には、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血、血栓・塞栓症、高血圧、可逆性後白質脳症症候群(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)、タンパク尿、心毒性(うっ血性心不全)、infusion reaction、があり、本薬の使用にあたってはこれらに十分に注意する必要があると考える。また、製造販売後調査では、いずれの有害事象についても重点的に情報収集する必要があると考える。

加えて、米国及び欧州の規制当局より指示を受けて Genentech 社及び Roche 社が実施している安全性に関わる情報収集の結果等、新たに得られたデータは、国内の医療現場に対しても速やかに情報提供する必要があると考える。

以下、各有害事象の項目毎に記載を行う。NO16966 試験については、いずれも「最終解析結果速報」として、承認申請後の 20■年■月■日に提出されたデータに基づいて記載を行う。

(1) 消化管穿孔

海外での主な臨床試験における消化管穿孔の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	消化管穿孔の発現例数 (%)
AVF2107g 試験	IFL+本薬	8/392 例 (2.0%)
	IFL+プラセボ	0/397 例 (0%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	2/100 例 (2.0%)
	5FU/LV+プラセボ	0/104 例 (0%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	5/287 例 (1.7%)
	FOLFOX4	0/285 例 (0%)
	本薬単独	4/234 例 (1.7%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	1/341 例 (0.3%)
	FOLFOX4+プラセボ	0/336 例 (0%)
	XELOX+本薬	3/353 例 (0.8%)
	XELOX+プラセボ	2/339 例 (0.6%)

以上のいずれの試験結果においても、本薬群において消化管穿孔の発現頻度が高い可能性が示されている。また、申請者が AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び国内 JO18157 試験 (20■年 ■月 ■日データカットオフ) の四試験での本薬投与例を対象に安全性統合解析を行った結果では、708 例中 11 例 (1.6%) の症例に消化管穿孔が認められた。海外の製造販売後のデータでは、20■年 ■月 (第 2 回 PSUR appendix 8h p.1445-p.1525) までに「消化管穿孔 (疑い含む)」として報告された症例数は 203 例 (そのうち 48 例が死亡) であった。

また、結腸・直腸癌以外の患者 (肺癌、乳癌等) においても、消化管穿孔は認められており、20■年 ■月現在で本薬を投与した 2,530 例中 17 件報告されている (発現頻度は 0.67% 前後)。更に、卵巣又は原発性腹膜癌を対象とした臨床試験 (AVF2949g 試験) において 44 例中 11 例に消化管穿孔が認められ症例登録が中止された。

以上より、機構は、本薬による消化管穿孔発現の危険性があることは複数のデータから示されており、上記の海外でのデータでは消化管穿孔の発現頻度は最大で 2% 前後と考える。

一方、国内においては、安全性確認試験として実施中の JO18158 試験で、1 例 (4■歳の男性結腸癌患者 (症例 No.# X20)) で消化管穿孔が報告された (症例報告 ■■■■■)。現時点では日本人患者における消化管穿孔の発現頻度について明確な結論を得ることはできない。製造販売後においては、国内での消化管穿孔の発現頻度等について調査する必要があると考える。

次に、機構は、消化管穿孔は致死的な転帰に至る可能性が高い重大な副作用であるため、本薬投与後の消化管穿孔発症の危険因子について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腹腔内炎症 (胃潰瘍、腫瘍壊死、憩室炎又はがん化学療法に関連する大腸炎等) が示唆されるものの、消化管穿孔の因果関係は明らかではない。また、本薬の最新安全性解析 (BRiTE 試験 (機構注: 治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした米国の市販後使用実態を観察する臨床試験)) において、未処置の原発巣を有する患者、本薬投与前 1 カ月以内に大腸ファイバー検査を行った患者、及び術後放射線療法を実施した患者では消化管穿孔の発現頻度が若干上昇したとの報告 (ASCO2006 abstract #3535) は確認したが、現時点では、事前に高危険集団を予測する因子は明らかではない。

消化管穿孔の重篤化を予防するための方策として、消化管穿孔を早期発見し、適切な対処を行うことが重要と考え、添付文書に警告、注意喚起をするとともに、情報提供を徹底する。

新薬承認情報提供時に置き換えた

機構は BRiTE 試験の情報を含め、現時点得られている情報を医療現場に提供する旨の申請者の回答を、概ね了承した。また、機構は、今後も消化管穿孔の危険因子についての検討が必要と考え、製造販売後の調査においては、日本人での消化管穿孔の危険因子に関する考察を行う必要があると考える。

(2) 創傷治癒遅延

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

試験名	投与群	創傷治癒遅延の発現例数
AVF2107g 試験	IFL+本薬	5/60 例 (8.3%)
	IFL+プラセボ	1/44 例 (2.3%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	5/15 例 (33.3%)
	5FU/LV+プラセボ	0/3 例 (0%)
E3200 試験*	FOLFOX4+本薬	-
	FOLFOX4 単独	-
	本薬単独	-
NO16966 試験**	FOLFOX4+本薬	9/341 例 (2.6%)
	FOLFOX4+プラセボ	4/336 例 (1.2%)
	XELOX+本薬	3/353 例 (0.8%)
	XELOX+プラセボ	3/339 例 (0.9%)

*：詳細不明であり、現在確認中である

**：創傷を有した症例若しくは手術を行った症例の割合は照会中

申請者は、海外での市販後において当該有害事象に関して、参考となるデータはなく、国内 JO18157 試験で 18 例中 3 例に「処置後出血」(いずれも Grade 3 未満)が認められ、JO18158 試験では創傷治癒遅延に該当する症例は認められなかった(2006 年 3 月 31 日データカットオフ)と説明している。

申請者は以上の結果を踏まえ、本薬投与後に手術を計画する場合には、血清中ペバシズマブの半減期が約 20 日であることを考慮し、本薬最終投与から十分な期間経過後に手術することが望ましいと説明し、当該内容については添付文書での警告等で注意喚起を行い情報提供を徹底する旨を説明している。

機構は、申請者の当該対応は妥当なものとして了承した。

なお、欧州規制当局の指示による製造販売後の検討事項として、創傷治癒遅延が起こりやすいと考えられる糖尿病を持つ患者について、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験のデータを用いて考察がなされており、機構は現在詳細について照会中である。

(3) 血栓・塞栓症

海外での主な臨床試験における血栓症の発現頻度は以下のとおりである。機構は、血栓症については動脈血栓と静脈血栓と病因や臨床的な徴候が異なるため、動脈血栓と静脈血栓が区別可能な場合には区別することとした。

	動脈血栓塞栓症発現割合		静脈血栓塞栓症発現割合	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
AVF0780 g 試験	0/35 例 (0%) (5mg 群)	1/36 例 (2.8%)	9/35 例 (25.7%) (5mg 群)	2/36 例 (5.6%)
	2/33 例 (6.1%) (10mg 群)		2/33 例 (6.1%) (10mg 群)	
AVF2107g 試験	14/392 例 (3.6%)	5/397 例 (1.3%)	68/392 例 (17.3%)	62/397 例 (15.6%)
AVF2192g 試験	10/100 例 (10.0%)	5/104 例 (4.8%)	9/100 例 (9.0%)	14/104 例 (13.5%)

E3200 試験*	3/287 例 (1.0%) (FOLFOX+本薬群)	1/285 例 (0.4%)	10/287 例 (3.5%) (FOLFOX+本薬群)	7/285 例 (2.5%)
	2/234 例 (0.9%) (本薬単独群)		1/234 例 (0.4%) (本薬単独群)	
NO16966C 試験	17/690 例 (2.5%)	10/675 例 (1.5%)	92/690 例 (13.3%)	64/675 例 (9.5%)

* : E3200 試験は Grade 3 以上

また、申請者が実施した併合解析データとして以下が提出された。

- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験 (20■■年 ■月 ■日データカットオフ) の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果、Grade 3 以上の動脈系血栓・塞栓症事象は併合解析対象例の 7.8% (55/708 例) で発現していた (機構注: 本解析では静脈系血栓・塞栓については言及されていない)。当該併合解析において、1%以上に発現した血栓・塞栓症に関する有害事象は、失神 (3.0%)、心筋梗塞 (1.7%)、脳血管発作 (1.1%)、胸痛 (1.0%) であった。
- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験、AVF2119g 試験、AVF0757g 試験の 5 試験に組み入れられた計 1,745 例を対象に統合解析を行った結果、動脈血栓・塞栓症事象の発現割合は、化学療法+本薬群では 4.9% (49/1,004 例)、化学療法単独群では 2.3% (17/741 例) であった。また、動脈血栓・塞栓症事象発現の危険因子を解析した結果、本薬の治療あり、65 歳以上、動脈血栓症の既往あり (一過性脳虚血発作、脳血管障害、心筋梗塞等) が高リスクであった。
- AVF2192g、AVF2107g 及び E3200 試験において発現した Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症の発現率は化学療法+本薬群が高かった (化学療法単独又は化学療法+プラセボ群 1.4% [11/786 例] vs. 化学療法+本薬群 2.6% [26/1,013 例])。
- 国内試験においては、動脈系及び静脈系の血栓塞栓症の発現は認められなかった。

申請者は、以上の結果から、本薬を併用した化学療法においては、化学療法単独に比較して、動脈血栓塞栓症、静脈血栓症のいずれも発症しやすい傾向にあることが示唆されると考察している。また、高齢者又は動脈血栓塞栓症の既往が危険因子であることが示唆されていることから、添付文書に警告及び注意喚起を行うとしている。

機構は、本薬投与が血栓・塞栓症を起こす機序は現時点では不明であるものの、本薬の使用に伴い血栓・塞栓症の発現割合が高くなる可能性があること、動脈血栓塞栓症事象の発現は本薬を投与する治療期間中のいかなる時点でも起こり得ることが臨床試験結果により示唆されていること、結腸・直腸癌患者では、乳癌や肺癌と並び静脈血栓塞栓症事象の発現率が比較的高いと報告があることから (Circulation 107: I17-21, 2003) 申請者の当該対応は妥当なものとして了承した。

ただし、現在、海外では NO16966 試験データを用いて、INR (International Normalized Ratio) 測定が、本薬投与後の血栓・塞栓症 (及び出血) を予見する検査となる可能性についての、検討が行われている。機構は、当該検討事項について現時点で得られているデータ及び、当該試験での抗凝固療法の実施状況について現在申請者に照会中である。機構は、この欧米での検討内容に準じて、国内でも製造販売後に日本人での検討を行う必要があると考える。

(4) 出血

海外での主な臨床試験における Grade 3 以上の出血の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	出血の発現例数及び頻度
AVF2107g 試験	IFL+本薬	13/392 例 (3.3%)
	IFL+プラセボ	10/397 例 (2.5%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	5/100 例 (5.0%)
	5FU/LV+プラセボ	3/104 例 (2.9%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	11/287 例 (3.8%)
	FOLFOX4 単独	1/285 例 (0.4%)
	本薬単独	7/234 例 (3.0%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	7/341 例 (2.1%)
	FOLFOX4+プラセボ	2/336 例 (0.6%)
	XELOX+本薬	6/353 例 (1.7%)
	XELOX+プラセボ	6/339 例 (1.8%)

また、申請者が AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験(20 年 月 日#データカットオフ) の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果では、Grade 3 以上の出血は 4.8% (34/708 例) であった。

海外の市販後においては、20 年 月 月までに出血が 283 例報告されており、内訳は消化管出血 67.1% (190 例)、咯血 13.4% (39 例)、頭蓋内出血 13.4% (38 例) 等であった。咯血が発現した 39 例中 33 例は、肺病変(肺癌 19 例、肺転移又は併発肺疾患 14 例)を有する症例であった。なお、非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 相試験 (AVF0757g 試験) においても、致命的な肺出血が 6/66 例 (9.1%) に認められている。

国内 JO18157 試験においては、出血は 6/18 例 (33.3%、すべて鼻出血) に認められているが、Grade 3 以上の発現は認められなかった。JO18158 試験においても鼻出血等の出血が 7/14 例 (50%) に認められたが、Grade 3 以上のものは認められていない。

申請者は、出血の危険因子は現時点では明確でないが、出血部位に消化管が多い理由は腫瘍の存在部位が消化管であるためと考察している。

機構は、頭蓋内出血と脳転移の関係について考察し、脳転移を有する症例での本薬の使用について申請者の見解を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

大腸癌の脳転移の発生頻度は 2%以下との報告 (J Clin Oncol 22: 2865-72, 2004) を踏まえると、脳転移例は 2%程度と考えられ、脳転移症例に対する本薬の使用経験が海外でも少なく、脳転移例における本薬投与と脳出血との因果関係は明らかではない。海外の市販後データでは、本薬が投与されたと推定される 54,000 例 (結腸・直腸癌以外を含む) のうち、頭蓋内出血が 38 例報告されたが、このうち結腸・直腸癌は 21 例であった。21 例のうち腫瘍関連出血とされた例は 4 例であり、結腸・直腸癌の脳転移に関連する頭蓋内出血の発現は少ないと考える。

また、未治療の脳転移を有する患者は、欧州添付文書においては禁忌とされているが、申請者は、国内においては脳転移を有する患者を禁忌とする積極的な理由はないため、脳転移を有する患者を本薬の投与対象から一律に除外すべきではなく、リスクとベネフィットを慎重に勘案して投与の必要性を患者毎に判断することが重要と考え、米国添付文書 (2005 年 9 月 30 日版) と同様、「警告」に記載し、注意喚起することが妥当であるとしている。

機構は、以下のように考える。

本薬の開発初期の海外第 相試験の AVF0737g 試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めたため、以降の臨床試験では脳転移を有する患者が除外されている。国内 JO18157 試験においても、画像上、脳腫瘍及び脳転移が認められる症例等は除外されており、脳転移を有する患者での本薬の安全性及び有効性の情報は極めて不足している

新薬承認情報提供時に誤記修正

と考える。以上より、脳転移例での本薬の使用については、特に安全性の観点から本来は避けるべきであるが、他の治療選択肢がない場合においてのみ、その使用は可能と判断した。また、製造販売後においては当該内容を注意喚起し、また、日本人での出血部位と腫瘍の存在する部位の関係について情報収集する必要があると考える。

また、上記「(3) 血栓・塞栓症」の項で記載したとおり、現在、海外では NO16966 試験のデータを用いて、INR 測定が、本薬投与後の(血栓・塞栓症及び)出血を予見する検査となる可能性についての検討が行われている。機構は、当該検討事項について現時点まで得られているデータについて申請者に照会中である。機構は、この欧米での検討内容に準じて、国内でも製造販売後に日本人での検討を行う必要があると考える。

(5) 高血圧

海外での主な臨床試験における Grade 3 以上の高血圧の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	高血圧の発現例数及び頻度
AVF2107g 試験	IFL+本薬	96/392 例 (24.5%)
	IFL+プラセボ	34/397 例 (8.6%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	32/100 例 (32.0%)
	5FU/LV+プラセボ	5/104 例 (4.8%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	18/287 例 (6.3%)
	FOLFOX4 単独	5/285 例 (1.8%)
	本薬単独	17/234 例 (7.3%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	70/341 例 (20.5%)
	FOLFOX4+プラセボ	27/336 例 (8.0%)
	XELOX+本薬	61/353 例 (17.3%)
	XELOX+プラセボ	16/339 例 (4.7%)

また、申請者が実施した併合解析データとして以下が提出された。

- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験 (20■■年■■月■■日#データカットオフ) の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果では、本薬投与例の 30.2%(214/708 例)に何らかの高血圧事象が発現し、このうち Grade 3 以上の高血圧の発現率は 16.5%(117/708 例)で、Grade 4 の高血圧(高血圧クリーゼ)は AVF2107g 試験において 1 例報告されている。
- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF2119g 試験の三試験の統合解析を行った結果では、高血圧発現率は本薬投与例では 61.5%(507/824 例)、対照群では 38.5%(270/701 例)であった。危険因子を解析した結果、Performance Status 1 以上の患者及び試験開始時に糖尿病を有する患者が高リスクであった。
- 海外での製造販売後(20■■年■■月まで)においては、高血圧性脳症が 4 例報告された。全例が女性(59 歳~76 歳)で、うち 2 例が死亡に至った。

国内 JO18157 試験では、高血圧は 7/18 例(38.9%)に認められており、このうち Grade 3 は 1 例であった。本試験においては、いずれの投与量群においても本薬投与前と比較し、収縮期・拡張期の上昇傾向が認められ、特に拡張期血圧ではその傾向が強く認められた。また、10mg/kg 群は、3mg/kg 群及び 5mg/kg 群と比較してより強い上昇傾向を示し、用量依存の傾向を示した。国内 JO18158 試験では 4/14 例(28%)に高血圧が認められているが、Grade 3 以上の症例は認められていない。

申請者は、本薬投与後の発症した高血圧は経口降圧剤によりコントロール可能であるが、

新薬承認情報提供時に誤記修正

高血圧が可逆的な事象であるか否かを判断するための追跡調査は完全には実施されていないため、可逆性については不明であると説明している。

機構は、海外 AVF2107g 試験における本薬投与開始後の収縮期圧の変化を、Grade 3 以上の高血圧発現例とそれ以外にサブグループ化して、血圧の推移について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は本薬投与により Grade 3 以上の高血圧を発現した症例は、投与前に血圧が高い患者が多かったが、本薬による高血圧発現の他の危険因子について申請者が探索を行った結果、明確な結論は得られなかったと回答した。

機構は、高血圧クリーゼを含む重篤な高血圧が発現する可能性があること、本薬投与開始時に高血圧を合併している患者又は高血圧の既往のある患者では特に高血圧の発現について慎重に観察する必要があること、本薬投与により収縮期圧及び拡張期圧ともに上昇すること、本薬併用による高血圧は、投与期間中のいかなる時点でも発現が認められること、を注意喚起する必要があると考える。本薬による高血圧発現の機序、危険因子、可逆性の有無等については現段階では不明であり、今後の更なる検討が必要であるとする。

(6) 心毒性(うっ血性心不全)

本薬による心不全は、結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験においては、海外 AVF2192g 試験の本薬群 2.0% (2/100 例)、AVF2107g 試験で 1.0% (4/392 例) であり、結腸・直腸癌患者を対象として申請者及び Genentech 社がこれまでに実施した臨床試験の、化学療法+本薬群 568 例において、心不全は 7 例 (1.2%) であった。また、20 年 月までに海外では市販後報告を含め、うっ血性心不全 37 例、左室不全 10 例、心筋症 9 例及び心不全 1 例の報告を確認している。

申請者は、本薬の乳癌への使用を検討した臨床試験 (AVF0776g 試験、AVF2119g 試験) で、うっ血性心不全と心筋症が報告され、これらの症例の解析から、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬による治療歴又は胸壁への放射線治療歴が危険因子と考えられるとの結果を説明している。

機構は、結腸・直腸癌患者において本薬を用いた場合、心毒性が起こり得ることについて注意喚起を行い、製造販売後においては、日本人患者での心毒性の発現頻度や程度、心毒性の可逆性等についての情報収集を継続することが必要であるとする。

(7) タンパク尿

海外での主な臨床試験におけるタンパク尿の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	タンパク尿の発現例数及び頻度
AVF2107g 試験	IFL+本薬	113/392 例 (28.8%)
	IFL+プラセボ	89/397 例 (22.4%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	38/100 例 (38.0%)
	5FU/LV+プラセボ	20/104 例 (19.2%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	2/287 例 (0.7%)
	FOLFOX4 単独	0/285 例 (0%)
	本薬単独	0/234 例 (0%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	21/341 例 (6.2%)
	FOLFOX4+プラセボ	19/336 例 (5.7%)
	XELOX+本薬	14/353 例 (4.0%)
	XELOX+プラセボ	11/339 例 (3.2%)

また、申請者が実施した併合解析データとして以下が提出された。

- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF2119g 試験の併合解析で、タンパク尿発現割合は本薬投与例及び対照群で各々24.8% (199/802 例) 11.1% (155/674 例) であり、このうち Grade 3 以上の発現割合は各々0.9%及び0.1%であった。
- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験 (20■年 ■月 ■日データカットオフ) の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果では、32.6% (231/708 例) にタンパク尿が発現し、このうち 74.9% (173/231 例) は Grade 1 であった。

申請者は AVF2107g 試験結果及び、上記四試験の統合結果を解析した結果より、高血圧の既往を有する例や、有害事象の高血圧発現例ではタンパク尿発現が多い傾向にあるとしている。

海外の市販後のデータでは、20■年 ■月 (第2回 PSUR appendix 8i p.1526-p.1617) までに腎機能障害 (腎不全 NOS、急性腎不全、慢性腎不全、水腎症、頻尿) 87 例 (うち 17 例は死亡)、ネフローゼ症候群 14 例の計 101 例が報告された。

国内 JO18157 試験及び JO18158 試験において、タンパク尿が各々38.9% (7/18 例) 及び 21.4% (3/14 例) に発現し、いずれの試験でも Grade 3 以上のタンパク尿は認められなかった。

機構は、本薬の使用にあたっては、適切な頻度で尿検査を実施し、タンパク尿の出現について注意する必要があると考える。特に、申請者の解析の結果、本薬によるタンパク尿発現の危険因子は高血圧と考えられたことから、本薬に伴い高血圧が発症した場合の血圧管理や、高血圧の既往歴のある症例に本薬を使用する場合には特に注意を要すると考える。

(8) infusion reaction について

第2回 PSUR によると、20■年 ■月までに本薬が投与された約 67,500 例中、「アナフィラキシー反応」8 例 (機構注：1 例は本薬未投与症例であり、他の 7 例はいずれも本薬が再投与されたがアナフィラキシー反応は出現しなかったとされている。)、「死亡に至った過敏症」2 例が報告されている。国内試験において infusion reaction を認めた症例については申請者に現在照会中である。

申請者は、臨床試験結果及び海外の市販後のデータから、本薬については infusion reaction は特段問題とならないものの、本薬はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、アナフィラキシーショック (アナフィラキシー様症状を含む) を起こす可能性は完全には否定できないため、添付文書で当該事象発現の可能性について注意喚起を行い、情報提供を徹底する旨を説明しており、機構はこれを了承した。

(9) 可逆性後白質脳症症候群

本薬投与後の可逆性後白質脳症症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS) の副作用報告 2 例が公表論文として報告された (N Engl J Med 354: 980-1, 2006)。59 歳女性の転移性直腸癌の症例では、本薬 7 回投与後、最終投与 8 日後に強直間代性痙攣で入院し、皮質盲を認めた。52 歳女性の転移性直腸癌患者では、本薬の初回投与から 16 時間後に両眼の視力低下、頭痛、痙攣を発症した。いずれの症例も RPLS 発症時に高血圧の状態であった。

機構は、現在までに本薬投与後に、RPLS が発症した例について申請者に説明を求めた。

申請者は、Genentech 社及び Roche 社において、RPLS について評価した結果、20■年 ■月までに、RPLS と判断された症例 4 例 (うち女性 3 例) RPLS の疑いと判断された症

例 3 例（すべて女性） RPLS の可能性が除外できない症例 7 例（うち女性 5 例）が判明したと回答した（機構注：公表論文の 2 例を含む）。また、RPLS の発症原因として高血圧が知られており、血圧のコントロールが重要であると説明し、添付文書での警告及び注意喚起を行い情報提供を徹底するとしている。

機構は、RPLS が疑われた場合には確定診断のために、MRI 検査等の適切な検査を速やかに実施する必要があるため、医療現場に対して、本薬投与後に RPLS が発症する可能性があることを情報提供とする申請者の回答は妥当であると考え。また、本薬投与後の RPLS 発生の頻度や、本薬投与後の RPLS と高血圧との関連に関しては、国内でも、製造販売後に引き続き情報を収集することが必要であると考え。

（10）抗バシズマブ抗体

海外臨床試験では、抗体検査が実施された 837 例中 4 例（AVF2107g 試験 3 例、AVF2119g 試験 1 例）、国内 JO18157 試験では、18 例中 3 例（5mg/kg 群 1 例、10mg/kg 群 2 例）が本薬投与前に抗体検査が陽性であった。

機構は、本薬投与前に抗体検査が陽性であることの臨床的な意義を申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬投与中及び投与後に明らかに過敏症反応と疑われる有害事象の発現は認められていないこと、本薬最終投与 3 週間後は 4 例中 4 例（3mg/kg 群 2 例、5mg/kg 群 2 例）が抗体検査陽性を示したが、このうち本薬投与前には抗体検査陰性であった 3 症例においても、投与期間中の薬物動態に差がないこと、を理由として国内 JO18157 試験における抗体検査陽性反応は本薬に非特異的に結合する物質を検出した偽陽性反応である可能性が高いと説明した。

また、本薬最終投与 3 週間後の 4 例の抗体陽性症例の測定結果が真に抗バシズマブ抗体を検出しているか否かは不明であるため、本薬最終投与 3 カ月以降に再度検査をする予定としていること、Genentech 社では既存の ECLA 法について判定基準の変更を含む ECLA 法の再評価と新抗体測定法を検討していることを説明した（機構注：最新の状況については照会中である（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照））。

機構は、抗体検査が陽性となった症例について、抗体陰性例と比較して有効性及び安全性に差異はないか申請者に説明を求めた。申請者は本薬投与前の陽性例における有効性及び安全性については、投与前陰性例や全体の成績と比較して、特記すべき点は認められないと回答した。

機構は、抗バシズマブ抗体産生に関して、海外臨床試験成績との比較において、国内試験での抗体陽性率は高いものの、国内外において抗体測定法が異なっていること（海外試験では Fab-ELISA 法、国内試験では ECLA 法）、抗体測定法には再検討の余地が残っていることから、現在得られているデータから、抗体発現と有効性及び安全性の関係については現時点では十分な議論を行うことはできないと考える。今後、抗バシズマブ抗体発現と有効性及び安全性の関係については、検討の継続が必要であると考え（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）。

（11）長期投与に伴う有害事象について

機構は、海外第 相及び第 相試験（AVF2107g、AVF2192g 及び AVF2119g 試験）の継続試験である AVF2540g 試験を踏まえ、本薬の長期投与に伴う安全性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

AVF2540g 試験においては、前試験 (AVF2107g、AVF2192g 及び AVF2119g 試験) に比べ発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められず、長期投与による安全性の懸念は少ない。AVF2540g 試験において継続して高血圧及びタンパク尿を呈した症例の転帰については、本試験開始時に高血圧が継続していた 26 例のうち試験期間中に Grade が悪化した症例や、高血圧により試験中止となる症例はなかった。9 例では本試験終了時までには事象の消失が見られたが、他の 17 例においては本試験終了時にも高血圧が継続し、うち、試験終了 4 カ月後のフォローアップ調査が実施された 3 例においては、高血圧事象は継続していた。また、本試験開始時にタンパク尿が継続していた 20 例のうち、3 例に試験期間中の Grade の悪化 (Grade 1 から Grade 2 への悪化) が認められたが、タンパク尿により試験中止となる症例はなかった。5 例では本試験終了時までにはタンパク尿の消失が見られたが、他の 15 例は本試験終了時にもタンパク尿が継続し、試験終了後に転帰が報告された 2 例においてはタンパク尿は継続していた。

機構は、申請者の回答を概ね了承したが、製造販売後も日本人での長期投与に伴う有害事象のプロファイルや有害事象の転帰については、情報を収集する必要があるものとする。

(12) アジア人種での安全性について

承認申請時に提出された主な臨床試験において、国内臨床試験以外で本薬投与群として安全性解析対象に組み入れられたアジア人種は AVF2107g 試験 15 例、AVF2192g 試験 3 例、AVF0780g 試験 4 例の計 22 例であった。機構は、臨床試験に組み入れられたアジア人種の症例数は、非アジア人種 (AVF2107g、AVF2192g 及び AVF0780g 試験の総計 646 例) と比べて極めて少なく、提出された併合解析結果では重篤な有害事象についてアジア人種で特記すべき大きな差異は認められていないが、実施中の安全性確認試験を含めて日本人患者で得られている最新の安全性データを含めて考察するよう申請者に照会中である。

(13) 二次治療以降の症例での安全性について

二次治療以降の症例を対象に検討した臨床試験は海外 E3200 試験のみであるが、本試験結果と、他の一次治療を対象に検討した海外臨床試験の結果を比較して考察した場合、安全性のプロファイルに特記すべき大きな差異は審査報告 (1) の作成時点までは認められていないと機構は判断した。

なお、実施中の国内 JO18158 試験について、二次治療以降例 (FOLFOX+本薬 10mg/kg 投与) においては、20■年■月■日に Step 1 の 1 例目が登録され、現在試験継続中である。20■年■月■日現在で重篤な有害事象は認められていないことを機構は確認し、安全性確認試験の最新の情報を提示するよう申請者に求めている。

3) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、NO16966 試験成績等より一次治療例に対して化学療法への本薬の上乗せ効果は認められると判断したが、NO16966 試験結果のサブグループ解析の結果については適切に臨床現場に情報提供すべきであると判断した。二次治療以降の治療例においては、E3200 試験の結果を根拠として、本薬の化学療法に対する上乗せ効果は認められると判断した。

(1) 一次治療例について

機構は、提出された一次治療例を対象とした海外臨床試験成績から、OS 又は PFS を指

標として、化学療法に対する本薬の上乗せ効果が示されたと判断した。しかし、化学療法のレジメンによって、本薬を併用することにより得られる上乗せ効果が異なる傾向が示唆されていること、現在、一次治療例に対する標準的な治療と考えられる FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果については明確とはいえないこと、OS を指標とした場合に有意差をもって本薬の上乗せ効果が認められた化学療法は IFL であるが (AVF2107g 試験) 副作用の観点から、IFL が現在国内で一次治療として標準的に用いられているとはいえないことから、機構は、国内における本薬の臨床的位置付け (本薬を併用することが推奨される化学療法レジメン) について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一次治療の選択については、「intensive chemotherapy に耐えられる患者」と「intensive chemotherapy に耐えられない患者」に分けて議論を行う必要がある。これらの確立した定義はないが、AVF2192g 試験における「intensive chemotherapy に耐えられない患者」の定義は、年齢 65 歳以上、Performance Status が 1 又は 2、アルブミン 3.5g/dL 以下、腹部又は骨盤に対する放射線療法歴を有する、のいずれかを満たす患者であり、当該定義を用いて、以下に推奨される化学療法レジメンを述べる。

NO16966 試験における主要解析の結果では、化学療法 (FOLFOX4 又は XELOX) に本薬を上乗せすることで、PFS の有意な延長が認められた。また、サブグループ解析の結果では、XELOX に対して本薬を上乗せすることで、PFS の有意な延長が認められたものの、FOLFOX4 に対しては、上乗せによる PFS の有意な延長が認められなかった。しかし、追加解析 (「1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について (1) NO16966 試験」の項に記載した内容) の結果、FOLFOX4 に対しても本薬の上乗せ効果が期待できると考える。この結果から、「intensive chemotherapy に耐えられる一次治療例」に対しては、FOLFOX4 との併用が推奨されると考える。

AVF2107g 試験では、IFL に対する本薬の上乗せ効果が認められているが、IFL は国内で頻用されているとは言い難く、更に IFL に比べ FOLFOX4 の PFS 及び OS が有意に優れていることが報告されていることから (J Clin Oncol 22: 23-30, 2004) IFL は FOLFOX4 に次いで本薬との併用を推奨する化学療法レジメンと考える。

塩酸イリノテカンと infusion 5-FU/LV を併用する FOLFIRI 療法 (以下、FOLFIRI と略す。) と FOLFOX4 の有用性は、ほぼ同等と考えられているものの、FOLFIRI と本薬の併用効果を検証するランダム化第 Ⅲ 相試験は実施されていないため、本薬との併用の推奨レベルは FOLFOX4 より低いと考える。なお、現在 FOLFIRI と本薬の併用を検討する海外第 Ⅲ 相試験 (AVIRI 試験) が実施中であり、現在得られている中間成績の報告では奏効率 44% (209 例中 CR 4 例、PR 88 例)、6 カ月無増悪生存率 82% とされている (J Clin Oncol 24: Abstract3544, 2006)。

以上より、「intensive chemotherapy に耐えられる一次治療例」に対して本薬と併用する化学療法は、第一に FOLFOX4、次いで IFL 及び FOLFIRI であると考えます。

一方、「intensive chemotherapy に耐えられない一次治療例」については、AVF2192g 試験の結果から判断できると考える。当該試験はイリノテカンの使用が不適切と考えられる一次治療例を対象として行われた。主要評価項目である OS の中央値は 5-FU/LV 群で 13.24 カ月、5-FU/LV+本薬群では 16.56 カ月で、有意差は認められなかったが (ハザード比 0.766 [95%信頼区間: [0.56, 1.05]], p=0.0942; log-rank 検定)、副次評価項目の PFS の中央値は、5-FU/LV 群では 5.52 カ月、5-FU/LV+本薬群では 9.17 カ月であり有意差が認められた (ハザード比 0.496 [95%信頼区間: [0.34, 0.73]], p=0.0002; log-rank 検定)。

以上より、「intensive chemotherapy に耐えられない一次治療例」に対して、本薬と併用する化学療法は 5-FU/LV であると考え。

機構は、治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者に対する一次治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のような検討を行った。

治癒切除不能な進行・再発例（転移性結腸・直腸癌）に対しては、延命効果を期待した化学療法を中心とした治療が行われている。従来、これらの患者に対してはフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬の 5-FU に LV を併用した 5-FU/LV が標準的化学療法レジメンとして用いられていたが、現在では、FOLFOX、FOLFIRI、IFL 等の有用性が認められており、これらの化学療法レジメンが海外では標準的に用いられている。

また、米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 作成のがん診療ガイドラインは国内外の臨床腫瘍医が診療の参考としているガイドラインの一つであるが、当該ガイドライン (clinical practice guideline version 2. 2006 版) においては、強力な化学療法に耐えられる患者での一次療法として、FOLFOX+本薬、FOLFIRI+本薬、IFL+本薬、5FU/LV+本薬、XELOX+本薬（機構注：XELOX と CAPOX は同じレジメン）が推奨されている（機構注：clinical practice guideline version 1. 2007 版には、強力な化学療法に耐えられる患者の一次療法の推奨レジメンに「IFL+本薬」の記載はない。）。また、強力な化学療法に不耐容の患者での一次療法として、5-FU/LV+本薬、5-FU/LV、カペシタピンが推奨されている（機構注：clinical practice guideline version 1. 2007 版には、強力な化学療法に不耐容の患者での一次療法として、5-FU/LV+本薬、カペシタピン+本薬、5-FU/LV、カペシタピンが推奨されている。）。

このような背景の下、AVF2107g 試験において、IFL に本薬を併用すると IFL よりも OS が有意に延長することが示されたこと、AVF0780g 試験、AVF2192g 試験及び AVF2107g 試験の併合解析 (J Clin Oncol 23: 3706-12, 2005) からは、5-FU/LV に本薬を併用すると、対照群 (5-FU/LV 又は IFL) よりも OS が延長することが示唆されたこと、

NO16966 試験から、化学療法 (FOLFOX4 又は XELOX) に本薬を併用すると、化学療法単独よりも、PFS が有意に延長することが示されたことから、機構は、フッ化ピリミジン系の薬剤をベースとした化学療法に対する本薬の上乗せ効果が認められていると判断した（「1）本薬の有効性について（1）未治療例について」の項参照）。

しかし、機構は、国内の現段階の結腸・直腸癌に対する化学療法の状況は、FOLFOX4 が最も広く用いられている、カペシタピンの結腸・直腸癌に対する適応は未承認である、

AVF2107 試験で本薬の上乗せ効果が検証された IFL については主に安全性の問題から国内ではあまり広く用いられていないと理解しており、本薬と併用する化学療法の選択にあたっては NO16966 試験のサブグループ解析の結果 (FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果は「有意」とはいえない) は考慮する必要があると考える（なお、IFL との併用 (AVF2107g 試験) の成績については、公表論文 (N Engl J Med 350: 2335-42, 2004) や教科書 (Cancer: Principles and Practice of Oncology 7th edition (Lippincott Williams & Wilkins)) に、転移性固形腫瘍における治療体系の中で、血管新生阻害作用をコンセプトとした治療を検証した最初の第 Ⅲ 相試験であると記載されているが、IFL 以外のレジメンとの併用において同様の臨床利益が得られるかどうかは確認されていない旨が記載されている。）。

しかし、機構は以下の理由から、国内において一次治療としての臨床的位置付けはありと考える。

- ・複数の臨床試験により、OS 又は PFS を指標として一次治療例における本薬の化学療法への上乗せ効果が認められたこと。

- ・ NO16966 試験は、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果を検証することを主目的とした臨床試験ではなく、現時点では、一次治療例において FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果は確立していないという結果解釈が適切であると考えられること。
- ・ IFL や 5-FU/LV への本薬の上乗せ効果は、白金含有抗悪性腫瘍薬が使用できない患者では有用な情報であること。
- ・ 治癒切除不能な進行・再発の大腸癌に対する治療は、現段階では(主に海外において)多くの臨床試験による検討が継続してなされ、結果を踏まえて変更が繰り返されてきたことを考慮すると、本薬と併用すべき最適なレジメンについては今後も新たな臨床試験で検討される可能性のあること。

以上より、機構は、本薬と併用する治療レジメンによっては、上乗せ効果が期待できるものの、現時点では本薬と併用すべき最適な治療レジメンは不明であり、製造販売後は本薬と併用された化学療法について国内で使用実態を調査すること、また当該調査結果を踏まえて今後検討すべき治療レジメンについて考察する必要があると判断した。また、NO16966 試験のサブグループ解析の結果については、申請者が実施した追加解析の結果から推測した情報を提供するのではなく、サブグループ解析の結果を正しく情報提供することが必要であると判断する。

(2) 二次治療以後について

化学療法既治療例を対象に実施された E3200 試験では、既治療(フッ化ピリミジンを中心とする治療若しくはイリノテカンを中心とする治療が単独又は併用で施行)の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象として、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が検討された。

機構は、二次治療(二次治療以降の治療を含む)として、本薬との併用が推奨される化学療法レジメンについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

E3200 試験においては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬をベースとする化学療法及び塩酸イリノテカンをベースとする化学療法をそれぞれ単独、若しくは併用にて施行された後の進行結腸・直腸癌患者に対して、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果が認められた。当該試験では上記の前化学療法歴に関する規定以外に、十分な腎・肝・骨髄機能を有し、全身状態が良好な、いわゆる「intensive chemotherapy に耐えられる患者」が対象になっている。したがって、intensive chemotherapy に耐えられる既治療例に対しては、FOLFOX4 との併用が推奨されると考える。一方、「intensive chemotherapy に耐えられない患者」を対象とした臨床試験は実施されていないため、これらの患者集団に対して本薬との併用が推奨される化学療法はない。

以上より、本薬は二次治療において FOLFOX4 以外のレジメンとの併用による臨床的エビデンスはないことを明確に情報提供していく。また、米国添付文書(2006年10月11日承認版)では、イリノテカン含有レジメン及びオキサリプラチン含有レジメンの双方の治療歴を有する患者を対象として、三次治療として本薬と bolus 又は infusion 5-FU/LV を併用した試験(TRC-0301 試験)での全奏効割合が 1%(95%信頼区間:[0%, 5.5%])であったことが記載されている。国内添付文書においても、三次治療の患者に対して本薬を 5-FU/LV とともに使用しても、奏効率は極めて低く有効性は期待できないとの注意喚起を行う。

機構は、二次治療(二次治療以降の治療を含む)としての化学療法への本薬の上乗せ効果

について、以下のように考える。

E3200 試験からは、5-FU 及び塩酸イリノテカンの治療が無効となった進行結腸・直腸癌患者に対して FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められた (FOLFOX4 群及び FOLFOX4+本薬群の OS の中央値はそれぞれ 10.8 カ月及び 13.0 カ月、層別ハザード比 0.751、 $p=0.0012$; log-rank 検定)。

米国 NCCN 作成のがん診療ガイドライン (clinical practice guideline version 2. 2006 版) においては、強力な化学療法に耐えられる患者での二次又は三次療法として、一次療法の内容に応じて、FOLFOX、FOLFIRI、塩酸イリノテカン、セツキシマブ (遺伝子組換え) (機構注: 国内未承認) が記載されており (機構注: clinical practice guideline version 1. 2007 版では FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、塩酸イリノテカン、FOLFIRI+セツキシマブ (遺伝子組換え) (国内未承認)、塩酸イリノテカン+セツキシマブ (遺伝子組換え)、セツキシマブ (遺伝子組換え)、パニツムマブ (遺伝子組換え) (国内未承認) が記載されている。) 強力な化学療法に耐えられない患者での二次又は三次療法として標準的な治療はないことが記載されている。他の公表論文等では、5-FU をベースとする化学療法が症状緩和のために使用されることが記載されている (NCI-PDQ, N Engl J Med 330: 1136-42, 1994、Curr Opin Oncol 13: 275-86, 2001)。

以上より、機構は二次治療以降の患者における予後を考慮した場合、E3200 試験において 5-FU をベースとする FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められているため、本薬の二次治療以降の使用としての臨床的位置付けは認められるものと判断した。また、申請者の考える注意喚起については妥当なものであり、十分な情報提供・注意喚起を行う必要があると考える。

4) 効能・効果について

機構は、「4.3.3) 臨床的位置付け」の項の検討を踏まえ、本薬の有効性は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において化学療法と併用した場合に認められると判断し、効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とすることが妥当であると判断した。

また、現時点において、術前又は術後補助化学療法としての本薬の使用は検討がなされておらず、有効性及び安全性は不明であること、一次治療として本薬を FOLFOX4 と併用した場合の上乗せ効果が明確に示されたとはいえない結果が得られていること、二次治療以降において FOLFOX4 以外のレジメンと併用した場合の有効性及び安全性は不明であることの内容について、注意喚起する必要があると判断した (機構注: 他の注意喚起内容については「5) 用法・用量について」の項に記載する)。

5) 用法・用量について

機構は以下に示す検討の結果、一次治療例においては「通常、成人において 1 回 5mg/kg (体重) を 2 週間隔で点滴静注する。」、また二次治療以降の患者においては「通常、成人において 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間隔で点滴静注する。」の内容で用法・用量を設定することが適切と判断した。しかし、現在得られているエビデンスの内容・範囲について十分に注意喚起を行う必要があると考える。

(1) 本薬の用量について

承認申請時に提出された臨床試験の結果から、申請者は本薬の用法・用量を一次治療にお

いては「1回 5mg/kg (体重) を、原則として 2 週間隔で点滴静注する。」、二次治療以降においては「1回 10mg/kg (体重) を、原則として 2 週間隔で点滴静注する。」の内容で設定している。

機構は、一次治療例に対する本薬の有効性が示された主な試験である AVF2107g 試験及び NO16966 試験において本薬の用量は 5mg/kg であったこと、また、AVF2107g 試験での用量設定の根拠は、本薬の 1 回投与量を 5mg/kg と 10mg/kg と設定した第 相試験 (AVF0780g 試験) の結果に基づき 5mg/kg の用量が選択されたことから、一次治療においては「1回 5mg/kg (体重) を 2 週間隔で点滴静注する。」とすることが妥当であると判断した。

二次治療以降においては、E3200 試験で検討されていた。当該臨床試験で設定された本薬の用量は、組入れ対象がより進行した二次治療以降の患者であることから、より高い治療効果を期待して、AVF0780g 試験において忍容性が認められていた 10mg/kg の用量が採用された。機構は、現段階においては二次治療以降の検討が行われた試験は E3200 試験のみであり、二次治療以降においては「1回 10mg/kg (体重) を 2 週間隔で点滴静注する。」とすることが妥当であると判断する。

また、機構は、本薬の有効性を示す臨床試験は複数あり、各試験により本薬と併用された化学療法レジメンが異なること、及び本薬と併用するべき最適な化学療法は現段階において検討途上であることから、用法・用量の設定においては本薬と併用する化学療法について特に限定せず、現時点までに得られている臨床試験成績の情報を適切に提供することが妥当と判断した。具体的な情報としては、以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- ・現在までに本薬の有効性及び安全性が検討された代表的な臨床試験 (AVF2107g 試験、NO16966 試験及び E3200 試験) の本薬及び併用した化学療法レジメンの内容
- ・本薬は化学療法と併用する必要がある、本薬単独での有用性は不明であること
- ・得られているデータは、5-FU を含むレジメンとの併用のみであること
- ・一次治療例において FOLFOX4 に本薬を併用した場合の、FOLFOX4 単独と比較した場合の上乗せ効果が明確に示されたとはいえないこと
- ・二次治療以降において FOLFOX4 以外のレジメンとの併用による臨床的エビデンスはないこと
- ・三次治療として本薬と bolus 又は infusion 5-FU/LV を併用した試験 (TRC-0301 試験) での全奏効割合が 1% (95%信頼区間 : [0%, 5.5%]) であったこと

なお、FOLFOX4 と本薬の併用の安全性を評価する試験として現在実施中の国内 JO18158 試験では、2006 年 3 月 31 日のデータカット時には、14 例全例に 5mg/kg が投与され、PR が 8 例で得られたこと、現在得られているデータでは、重篤な有害事象に関して、海外と比べて特記すべき大きな差異は認められていないことを機構は確認している。当該試験はデータカットオフ日以降に 10mg/kg の用量の検討が開始されており、20 年 月 日時点で、10mg/kg の用量として 12 例が登録されたとの情報を申請者は示している。機構は、現在、当該試験での最新の安全性データについて確認中である。

(2) 本薬単独投与について

提出された臨床試験においては、海外第 相試験を除き、本薬は他の抗悪性腫瘍薬 (化学

療法)との併用で有効性及び安全性が検討された。このうち、他の抗悪性腫瘍薬併用後に、本薬の単独投与が実施された試験は四試験 (AVF2107g、AVF2192g、AVF2540g 及び AVF0778g 試験) であり、単独投与を「本薬のみ三回以上単独投与がなされた」場合と定義すると、単独投与症例は 72 例認められた。

以上より、機構は、本薬の単独投与の位置付けについての見解を求めたところ、申請者は以下の内容を回答した。

臨床試験では本薬と化学療法の併用後に本薬の単独投与が実施されたケースがあるが、本薬単独投与の有効性について評価可能なものではなく、有効性の観点から本薬の単独投与は推奨できない。また、二次治療以降を対象とした E3200 試験において、本薬単独群は有効性が得られなかったと判断され、試験途中で登録中止されていることから、治療開始時からの本薬単独投与は推奨できないと考える。したがって、前治療歴を問わず本薬の単独投与は推奨できないと考える。しかしながら、実地医療においては、本薬と化学療法の併用時に病勢の進行を認めない状態で、化学療法による毒性のために化学療法が継続できない場合、本薬と化学療法の併用により CR となり、以降の化学療法の継続が必要ないと考えられる場合、には本薬単独投与を否定するものではない。

機構は、臨床試験結果に基づき本薬単独での使用は推奨できないとする申請者の考察は妥当と判断できるものの、実地医療での使用方法として申請者が説明する本薬単独の使用方法については、推測に基づく主張であると考え。特に については、副作用の発現により、本薬と併用していた抗悪性腫瘍薬を休薬又は中止する必要が生じることはあり得ると予想されるものの、CR 後に本薬のみを継続投与する臨床的意義は不明であり、このような主張をするのであれば適切な試験を実施して検討する必要があると考える。

以上より、機構は、現段階では本薬単独投与は推奨されないものと判断する。

(3) 投与回数について

主な臨床試験(国内試験及び海外第 相試験)での最大投与回数規定は以下のとおりであった。

- ・ PD まで : JO18157、E3200 試験
- ・ PD 又は最長 48 週 (24 回投与) まで : NO16966 試験
- ・ PD 又は最長 96 週 (48 回投与) まで : AVF2107g 試験

AVF2107g 試験では、AVE2540 試験に移行して本薬投与が継続可能であったため、機構は、当該試験に組み入れられた症例での本薬と化学療法の最大投与回数について申請者に確認した結果、IFL+本薬群及び 5-FU/LV+本薬群における最大投与回数はいずれも 54 回 (各 1 例) であった。

今回提出された資料からは、一次治療、二次治療以降ともに、本薬と化学療法の併用の適正サイクル数が明らかではなく、忍容性に支障なく病勢進行が認められない限り、本薬と化学療法の併用が継続されることが予想される。機構は、臨床試験において認められた投与回数に関する情報提供に加えて、国内での製造販売後においては長期投与時の安全性に関するデータを収集する必要があると考える。

6) 製造販売後の検討事項について

(1) 用量について

E3200 試験の結果から、二次治療以降については FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められている本薬の用量は 10mg/kg であった。一方、一次治療例において本薬の化学療法

への上乗せ効果が認められた用量は 5mg/kg であり、かつ NO16966 試験において主要評価項目である PFS の中央値を指標とすると FOLFOX4 への本薬 5mg/kg、2 週毎投与の上乗せ効果 (FOLFOX+プラセボ群 261 日、FOLFOX4+本薬 286 日) は、本薬 7.5mg/kg、3 週毎投与の XELOX への上乗せ効果 (XELOX 群+プラセボ群 225 日、XELOX+本薬群 282 日) と比較して低い可能性が示唆されている。以上より、機構は、申請者に対して一次治療例において FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果の増強を期待して 1 回 10mg/kg の用量に関する検討、及び二次治療例における本薬の用量反応は未検討であることから 1 回 5mg/kg の用量に関する検討を行う計画について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一次治療においては、5mg/kg を用いた AVF2107g 試験において延命効果が得られていること、10 mg/kg 投与で検討された E2200 試験において得られた PFS は、AVF2107g 試験成績と類似している結果であることから、一次治療においては、1 回投与量 5mg/kg で臨床的に意義のある効果が得られていると考え、一次治療における 1 回投与量 10mg/kg での検討の計画はない。また、二次治療については、1 回投与量 5mg/kg での有用性を示唆する報告はないため、二次治療において 1 回 5mg/kg について検討を行う計画はない。

機構は、結腸・直腸癌患者における本薬の用量について、申請者主導による臨床試験での検討計画はないと理解したが、国内での製造販売後において本薬と併用される化学療法レジメンについて把握し、今後臨床試験において検討すべき事項について考察する必要があると考える。

(2) 製造販売後の調査について

申請者が予定している製造販売後調査基本計画案は以下のとおりである。

調査方法は、中央登録方式全例調査とする。調査の目的は、消化管穿孔及び出血 (腫瘍関連出血、粘膜出血) の発現状況及び発現に影響する要因を探索すること、本薬 5mg/kg 及び 10mg/kg 投与症例について、サブグループ解析を行い、各投与量における副作用発現状況を確認すること、開発時及び諸外国において特定された重要な副作用である消化管穿孔、出血 (腫瘍関連出血、粘膜出血) 創傷治癒合併症 (創し開、術後出血等) 動脈血栓塞栓症、高血圧、蛋白尿、可逆性後白質脳症症候群に関する情報を重点的に収集することである。調査実施予定期間は 18 カ月であり、登録期間は 2,500 例が集積されるまで、観察期間は 6 カ月とする。また、製造販売直後登録の症例について、中間解析を実施する予定。

機構は、上記の調査計画について以下のように考える。

有効性については、本薬の上乗せ効果を製造販売後調査において検証することは困難であるため、今後臨床試験で検討すべき事項を抽出することが可能となるように情報収集する必要があると考える。例えば、本薬が併用された化学療法の内容に関する詳細な情報についても情報収集し、国内での使用実態及び適正使用に関する情報を把握する必要があると考える。また、ECOG が実施した海外 E3200 試験では、前治療の内容の詳細は不明であったことから、二次治療以降 (既治療例) に対して本薬を用いた患者の前化学療法を含めて詳細な情報を収集する必要があると考える。これらを踏まえ、本薬の臨床的位置付けを更に明確とするための臨床試験の必要性について考察する必要があると機構は考える。

安全性については、提出された資料では少数例の日本人患者での情報に限られていることから、製造販売後の一定期間は全例調査において情報を収集すべきと考える。機構は申請者が計画している調査項目は概ね妥当と考えるが、安全性情報を取りまとめて中間解析を行う

ことのみならず、製造販売後において得られた安全性情報を迅速かつ適切に収集・解析し、内容を製造販売後早期から迅速に公開していくことが必要であると考え。

検討すべき調査項目や調査の目標症例数、登録期間の設定等については専門協議での本薬の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量についての議論を踏まえた上で決定したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績の安全性データのうち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 相 5-FU/FLV 療法併用試験 (試験番号 JO18157)

本試験に登録された 18 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象 (MedDRA version 7.1) は 18 例全例に 273 件認められた。30% (6/18 例) 以上に発現した有害事象は悪心 12 例 (66.7%)、下痢 11 例 (61.1%)、食欲不振 10 例 (55.6%)、好中球数減少、白血球数減少が各 9 例 (50%)、口内炎、嘔吐が各 8 例 (44.4%)、リンパ球数減少、体重減少及び高血圧が各 7 例 (38.9%)、鼻出血が 6 例 (33.3%) であった (データカットオフ 20■年■月■日)。

Grade 3 以上の有害事象は 11 例 (61.1%) に 22 例 (リンパ球数減少、血中リン減少、好中球数減少、下痢、イレウス、高血圧 各 2 例、血中コレステロール増加、悪心、大腸炎、腹痛、発熱、無力症、感染、食欲不振、脱水、手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 1 例) 認められた。Grade 3 以上の有害事象のうち治験薬 (本薬及び 5-FU/FLV) との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は、好中球数減少、高血圧 各 2 例、下痢 1 例であった (データカットオフ 20■年■月■日)。

2) 国内 FOLFOX4 療法併用安全性確認試験 (試験番号 JO18158)

2006 年 3 月 31 日の中間集計時点の登録症例数 15 例のうち未投与の 1 例 (症例 No. #X9) を除いた 14 例について安全性の検討が行われた。有害事象は 14 例全例に 225 件認められ、このうち治験薬 (本薬、5-FU/FLV 及びオキサリプラチン) との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は 14 例全例に 207 件であった。5 例以上に発現した副作用は、好中球数減少 12 例 (85.7%)、悪心、白血球数減少及び食欲不振 各 11 例 (78.6%)、神経毒性 10 例 (71.4%)、下痢及び鼻出血 各 7 例 (50.0%)、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び脱毛症 各 6 例 (42.9%)、便秘、嘔吐、リンパ球数減少、血中ビリルビン増加、赤血球数減少及び色素沈着障害 各 5 例 (35.7%) であった。また、高血圧は 4 例 (28.6%)、尿中蛋白陽性は 3 例 (21.4%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

Grade 3 以上の有害事象は 11 例 (78.6%) に 15 件発現した。内訳は、好中球数減少 8 例 (うち Grade 4 は 2 例)、白血球数減少 2 例、下痢、嘔吐、歯周炎、歯肉炎、高血糖 各 1 例であった。このうち、高血糖の 1 例を除いたすべてが副作用とされた。

なお、2006 年 3 月 31 日～■月■日までに重篤な有害事象として 4 例 (症例 No. #X21、#X22、#X20、#X23) 7 件が報告された。症例 No. #X21 の食欲不振及び疲労、症例 No. #X23 の感染性胃腸炎は、いずれも治験薬との因果関係は「多分あり」と判定された。症例 No. #X21 の便秘、血圧上昇は治験薬との因果関係は「可能性あり」とされた。症例 No. #X20 の消化管穿孔は治験薬との因果関係は「否定できない」とされ、症例 No. #X22

新薬承認情報提供時に置き換えた

の白内障は「関連なし」とされた。

3) 海外第 相漸増試験 (試験番号 AVF0737g)

本試験に登録された25例全例が安全性解析対象とされた。Grade 3以上の有害事象は4例 (16%) 認められ、内訳は出血2例、呼吸困難、貧血 各1例であった。出血の内訳は、潜在した脳転移からの出血1例、右大腿部の類上皮肉腫からの出血1例であり、いずれも担当医により本薬との因果関係は「可能性あり」とされている。なお、40mmHgを超える血圧上昇は3及び10mg/kg群で各1例に認められている。

重篤な有害事象は3mg/kg群で2例 (症例No.#X24、#X25) 3件が報告された。内訳は出血2件、貧血1件であり、中枢神経系の転移巣からの出血した1例は試験中止に至っている。本薬の因果関係は、出血はいずれも「おそらく関連があり」、貧血は「関連なし」とされた。

4) 海外第 相漸増試験 (試験番号 AVF0761g)

本試験に登録された12例全例が安全性解析対象とされた。2例以上に認められた有害事象は、無力症9例 (75%)、悪心8例 (67%)、食欲不振5例 (42%)、脱毛、胸痛、発熱、白血球減少症 各4例 (33%)、腹痛、背部痛、うつ病、消化不良、糖尿、粘膜障害、嘔吐 各3例 (25%)、貧血、下痢、呼吸困難、鼻出血、低カリウム血症、低マグネシウム血症、感染、斑状丘疹、錯感覚、皮疹、血小板減少症 各2例 (17%) であった。

Grade 3以上の有害事象は、白血球減少症4例 (33%)、血小板減少2例 (17%)、悪心、下痢、低血圧 各1例 (8%) であった。出血は3例 (いずれもCBDCA/PTX併用群) に認められ、内訳は血尿・斑状出血1例、鼻出血2例であった。

5) 海外第 相 5-FU/LV 療法併用試験 (試験番号 AVF0780g)

本試験では登録例 104 例のうち、登録後に病勢進行のため治験薬 (5-FU/LV 又は本薬) の投与を受けなかった 2 例を除く 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。102 例全例に少なくとも一つの有害事象が認められた。本薬併用群で高頻度に認められた有害事象は、鼻出血、嘔吐、鼻炎、皮疹、発熱、頭痛等であった。

対照群と比較して 5-FU/LV+本薬群で発現率が 10%以上違いが認められた有害事象は以下のとおりである。

	5-FU/LV 群 35 例 n, (%)		5-FU/LV+本薬 5mg 群 35 例 n, (%)		5-FU/LV+本薬 10mg 群 32 例 n, (%)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
悪寒	1 (3%)	0 (0%)	5 (14%)	0 (0%)	5 (16%)	0 (0%)
発熱	4 (11%)	0 (0%)	13 (37%)	0 (0%)	11 (34%)	1 (3%)
頭痛	5 (14%)	0 (0%)	11 (31%)	0 (0%)	12 (38%)	1 (3%)
感染	7 (20%)	0 (0%)	14 (40%)	0 (0%)	8 (25%)	1 (3%)
粘膜障害	9 (26%)	1 (3%)	6 (17%)	0 (0%)	4 (12%)	0 (0%)
深部血栓性 静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	3 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	1 (3%)	0 (0%)	4 (11%)	3 (9%)	9 (28%)	8 (25%)
便秘	6 (17%)	0 (0%)	9 (26%)	1 (3%)	10 (31%)	1 (3%)
胃腸障害	4 (11%)	1 (3%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
胃腸出血	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)	5 (16%)	3 (9%)

新薬承認情報提供時に置き換えた

口腔内潰瘍	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)	0 (0%)	5 (16%)	1 (3%)
嘔吐	12 (34%)	2 (6%)	16 (46%)	2 (6%)	14 (44%)	2 (6%)
直腸出血	1 (3%)	0 (0%)	6 (17%)	0 (0%)	4 (12%)	0 (0%)
咳嗽増加	5 (14%)	0 (0%)	9 (26%)	0 (0%)	8 (25%)	0 (0%)
呼吸困難	3 (9%)	1 (3%)	7 (20%)	0 (0%)	5 (16%)	0 (0%)
鼻出血	4 (11%)	0 (0%)	16 (46%)	0 (0%)	17 (53%)	0 (0%)
咽頭炎	2 (6%)	0 (0%)	6 (17%)	0 (0%)	5 (16%)	0 (0%)
鼻炎	9 (26%)	0 (0%)	17 (49%)	0 (0%)	12 (38%)	0 (0%)
高血糖	2 (6%)	0 (0%)	6 (17%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
低カリウム血症	2 (6%)	1 (3%)	4 (11%)	1 (3%)	5 (16%)	3 (9%)
治癒異常	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)
体重減少	8 (23%)	0 (0%)	5 (14%)	1 (3%)	3 (9%)	0 (0%)
不眠症	9 (26%)	0 (0%)	5 (14%)	0 (0%)	6 (19%)	0 (0%)
皮膚乾燥	7 (20%)	0 (0%)	4 (11%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)
そう痒症	1 (3%)	0 (0%)	6 (17%)	0 (0%)	6 (19%)	0 (0%)
発疹	7 (20%)	0 (0%)	16 (46%)	1 (3%)	11 (34%)	0 (0%)
流涙障害	3 (9%)	0 (0%)	4 (11%)	0 (0%)	6 (19%)	1 (3%)

Grade3以上の有害事象は、5-FU/LV群 19/35例(54%)、5-FU/LV+本薬 5mg/kg群 26/35例(74%)、5-FU/LV+本薬 10mg/kg群 25/32例(78%)に認められ、5-FU/LV群に比して本薬併用群では深部血栓性静脈炎、高血圧等の発現率が高かった。

本試験において本薬併用群で2例以上認められた重篤な有害事象は以下のとおりである。

	5-FU/LV群 35例 n, (%)		5-FU/LV+本薬5mg群 35例 n, (%)		5-FU/LV+本薬10mg群 32例 n, (%)	
	Grade 3/4	全 Grade	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
総計	8 (23%)	11 (31%)	14 (40%)	16 (46%)	14 (44%)	15 (47%)
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)
発熱	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (9%)
深部血栓性静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
大腸炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)
下痢	4 (11%)	4 (11%)	4 (11%)	4 (11%)	3 (9%)	3 (9%)
胃腸出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)	3 (9%)
腸管閉塞	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)
嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
白血球減少症	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	3 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

6) 海外第 相 5-FU/LV 療法併用試験 (試験番号 AVF2192g)

本試験において登録された214例のうち、虚偽報告等の違反事項が認められた5例及び治験薬の投与を受けなかった5例を除く204例(5-FU/LV群 104例、5-FU/LV+本薬群 100例)が安全性解析対象とされた。

有害事象は5-FU/LV群では102例(98.1%)、5-FU/LV+本薬群では100例(100%)に認められ、5-FU/LV+本薬群で10%以上高い発現率を示した有害事象は、無力症(5-FU/LV群63例〔60.6%〕、5-FU/LV+本薬群76例〔76.0%〕)、疼痛(21例〔20.2%〕、33例〔33.0%〕)、発熱(11例〔10.6%〕、24例〔24.0%〕)、高血圧(5例〔4.8%〕、32例〔32.0%〕)、口内炎(13例〔12.5%〕、25例〔25.0%〕)、タンパク尿(20例〔19.2%〕、38例〔38.0%〕)であった。

Grade 3以上の有害事象は各々74例(71.2%)、87例(87.0%)に認められ、このうち群間で2%以上の差が認められた事象は以下のとおりである。5-FU/LV+本薬群で5%以上高い発現率を示した有害事象は、無力症、貧血、高血圧、腸閉塞、呼吸困難であった。

	5-FU/LV群 104例 n, (%)	5-FU/LV+本薬群 100例 n, (%)
無力症	12 (11.5%)	17 (17.0%)
疼痛	2 (1.9%)	6 (6.0%)
敗血症	4 (3.8%)	8 (8.0%)
膿瘍	1 (1.0%)	3 (3.0%)
偶発的事故による負傷	1 (1.0%)	3 (3.0%)
高血圧	2 (1.9%)	15 (15.0%)
深部血栓性静脈炎	9 (8.7%)	6 (6.0%)
失神	2 (1.9%)	4 (4.0%)
うっ血性心不全	0 (0%)	2 (2.0%)
上室性頻脈	0 (0%)	2 (2.0%)
脳血管障害	1 (1.0%)	3 (3.0%)
悪心	12 (11.5%)	4 (4.0%)
胃腸障害	0 (0%)	4 (4.0%)
胃腸炎	0 (0%)	2 (2.0%)
腸閉塞	3 (2.9%)	9 (9.0%)
腸穿孔	0 (0%)	2 (2.0%)
イレウス	1 (1.0%)	4 (4.0%)
貧血	0 (0%)	5 (5.0%)
血小板減少症	0 (0%)	2 (2.0%)
プロトロンビン減少	1 (1.0%)	3 (3.0%)
低カリウム血症	3 (2.9%)	5 (5.0%)
眠気	0 (0%)	2 (2.0%)
呼吸困難	2 (1.9%)	7 (7.0%)
低酸素	0 (0%)	2 (2.0%)
尿路感染症	0 (0%)	2 (2.0%)

7) 海外第 相 IFL 療法併用試験 (試験番号 AVF2107g)

登録された 925 例から虚偽報告等の違反事項が認められたため除外された 2 例 (症例 No. #X13、#X14) を除いた 923 例 (第一群 (IFL 群) 411 例、第二群 (IFL+本薬群) 402 例、第三群 (5-FU/LV+本薬群) 110 例) のうち、有害事象 (NCI-CTC) は実施計画書にすべての有害事象について報告義務のあった 309 例 (IFL 群 98 例、IFL+本薬群 102 例、5-FU/LV+本薬群 109 例) について報告された。

2004 年 7 月 20 日時点において、IFL 群と IFL+本薬群又は 5-FU/LV+本薬群との間で発現率に 10%以上の差が認められた有害事象は以下のとおりである。IFL 群に対して本薬併用群で発現率が高かった有害事象は、疼痛 (35.7%、51.0%、39.4%)、高血圧 (14.3%、23.5%、33.9%)、食欲不振 (29.6%、44.1%、33.9%)、頭痛 (18.4%、26.5%、28.4%)、タンパク尿 (25.5%、36.3%、35.8%) 等であった。

	IFL 群 98 例 n, (%)	IFL+本薬群 102 例 n, (%)	5FU/LV+本薬群 109 例 n, (%)
総計	98 (100%)	102 (100%)	109 (100%)
疼痛	35 (35.7%)	52 (51.0%)	43 (39.4%)
頭痛	18 (18.4%)	27 (26.5%)	31 (28.4%)

新薬承認情報提供時に置き換えた

高血圧	14 (14.3%)	24 (23.5%)	37 (33.9%)
食欲不振	29 (29.6%)	45 (44.1%)	37 (33.9%)
便秘	28 (28.6%)	42 (41.2%)	33 (30.3%)
口内炎	13 (13.3%)	24 (23.5%)	19 (17.4%)
直腸出血	2 (2.0%)	18 (17.6%)	9 (8.3%)
白血球減少症	53 (54.1%)	58 (56.9%)	12 (11.0%)
鼻出血	10 (10.2%)	36 (35.3%)	35 (32.1%)
呼吸困難	15 (15.3%)	26 (25.5%)	27 (24.8%)
鼻炎	12 (12.2%)	26 (25.5%)	23 (21.1%)
脱毛症	25 (25.5%)	33 (32.4%)	6 (5.5%)
皮膚乾燥	7 (7.1%)	7 (6.9%)	22 (20.2%)
剥脱性皮膚炎	3 (3.1%)	3 (2.9%)	21 (19.3%)
皮膚変色	3 (3.1%)	2 (2.0%)	17 (15.6%)
味覚倒錯	8 (8.2%)	12 (11.8%)	21 (19.3%)
流涙障害	2 (2.0%)	6 (5.9%)	20 (18.3%)
タンパク尿	25 (25.5%)	37 (36.3%)	39 (35.8%)

Grade 3以上の有害事象は、IFL群では296/397例(74.6%)、IFL+本薬群では339/392例(86.5%)に認められ、両群間で発現率に2%以上の差が認められたGrade 3以上の有害事象は以下のとおりであり、IFL群に比してIFL+本薬群で多く認められた有害事象は、深部血栓性静脈炎、高血圧、下痢、白血球減少症、無力症、腹痛及び疼痛であった。

	IFL群 397例 n, (%)	IFL+本薬群 392例 n, (%)
総計	296 (74.6%)	339 (86.5%)
無力症	28 (7.1%)	38 (9.7%)
腹痛	20 (5.0%)	35 (8.9%)
疼痛	12 (3.0%)	21 (5.4%)
深部血栓性静脈炎	27 (6.8%)	35 (8.9%)
高血圧	10 (2.5%)	49 (12.5%)
下痢	99 (24.9%)	135 (34.4%)
嘔吐	42 (10.6%)	31 (7.9%)
悪心	38 (9.6%)	27 (6.9%)
白血球減少症	123 (31.0%)	147 (37.5%)

また、一次治療中の他の重要な有害事象として、IFL群397例及びIFL+本薬群392例ではGrade 3以上の出血(IFL群10例(2.5%)、IFL+本薬群13例(3.3%))、高血圧(34例(8.6%)、96例(24.5%))、タンパク尿(89例(22.4%)、113例(28.8%))、心不全(4例(1.0%)、5例(1.3%))、Grade 3以上の下痢(99例(24.9%)、135例(34.4%))、血栓塞栓症(67例(16.9%)、79例(20.2%))、うち、深部血栓性静脈炎(27例(6.8%)、36例(9.2%))が認められた。

8) 海外第 相 FOLFOX4療法又はXELOX療法との併用試験(試験番号NO16966)

本試験は、XELOXとFOLFOX4の非盲検比較試験として開始され(NO16966A試験)、その後、XELOXとFOLFOX4に本薬又はプラセボを併用し、本薬の安全性と有効性を評価するランダム化二重盲検比較試験(NO16966C試験)が追加された。

NO16966C試験の二つのプラセボ投与群において10例が投与ミスにより少なくとも1回本薬の投与を受け、これらの症例については、本薬投与群に含めて解析された。

安全性について、20■年■月■日時点までのFOLFOX4+プラセボ群、FOLFOX4+本薬群、XELOX+プラセボ群及びXELOX+本薬群の安全性を比較した結果、Grade 3以上の有害事象発現割合、有害事象による中止割合、最終投与後28日以内の死亡発現割合は、本薬を含む群に多く認められた。

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+本薬群 353例 n, (%)
全有害事象	335 (99.7%)	339 (99.4%)	336 (99.1%)	351 (99.4%)
Grade 3以上の有害事象	268 (79.8%)	288 (84.5%)	237 (69.9%)	267 (75.6%)
有害事象による中止	69 (20.5%)	104 (30.5%)	71 (20.9%)	109 (30.9%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうちGrade 3以上で、プラセボ群及び本薬群で発現率に1%以上の差があった事象は以下のとおりである。消化器系有害事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、静脈血栓症事象、高血圧の発現割合は、本薬を含む群に多く認められた。

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+本薬群 353例 n, (%)
好中球減少	148 (44%)	137 (40%)	26 (8%)	25 (7%)
血小板減少症	11 (3%)	10 (3%)	16 (5%)	9 (3%)
発熱性好中球減少	16 (5%)	15 (4%)	1 (<1%)	4 (1%)
白血球減少	5 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
貧血	4 (1%)	4 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
下痢	31 (9%)	41 (12%)	67 (20%)	75 (21%)
嘔吐	6 (2%)	19 (6%)	16 (5%)	18 (5%)
悪心	7 (2%)	11 (3%)	13 (4%)	22 (6%)
口内炎	6 (2%)	12 (4%)	6 (2%)	7 (2%)
腹痛	4 (1%)	3 (<1%)	10 (3%)	10 (3%)
錯感覚	20 (6%)	21 (6%)	19 (6%)	18 (5%)
末梢性感覚ニューロパシー	11 (3%)	16 (5%)	13 (4%)	8 (2%)
末梢神経障害	10 (3%)	9 (3%)	10 (3%)	17 (5%)
ニューロパシー	11 (3%)	10 (3%)	7 (2%)	6 (2%)
異常感覚	8 (2%)	4 (1%)	5 (1%)	9 (3%)
嗜眠	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)
疲労	22 (7%)	20 (6%)	16 (5%)	24 (7%)
無力症	15 (4%)	15 (4%)	18 (5%)	26 (7%)
低カリウム血症	8 (2%)	7 (2%)	18 (5%)	10 (3%)
無食欲症	7 (2%)	8 (2%)	8 (2%)	11 (3%)
脱水	1 (<1%)	5 (1%)	8 (2%)	9 (3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1%)	7 (2%)	19 (6%)	42 (12%)
高血圧	2 (<1%)	9 (3%)	4 (1%)	10 (3%)
深部静脈血栓症	7 (2%)	10 (3%)	2 (<1%)	5 (1%)
血栓症	3 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
肺塞栓症	2 (<1%)	7 (2%)	3 (<1%)	9 (3%)
呼吸困難	6 (2%)	1 (<1%)	5 (1%)	6 (2%)

咽頭知覚不全	1 (<1%)	0 (0%)	9 (3%)	4 (1%)
アレルギー反応	7 (2%)	6 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)
高ビリルビン血症	0 (0%)	1 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)

9) 海外第 相 IFL 療法併用試験 (試験番号 E2200)

本試験に登録された92例のうち未投与の5例を除く87例が安全性解析対象とされた。発現率が20%以上の有害事象は、疲労70例(80.5%)、腹痛44例(50.6%)、頭痛26例(29.9%)、下痢86例(98.9%)、悪心67例(77.0%)、嘔吐43例(49.4%)、食欲不振33例(37.9%)、便秘27例(31.0%)、口内炎26例(29.9%)、白血球減少71例(81.6%)、好中球減少68例(78.2%)、血小板減少29例(33.3%)、咳嗽26例(29.9%)、鼻出血24例(27.6%)、体重減少19例(21.8%)、脱毛症34例(39.1%)、発疹・落屑19例(21.8%)、AST上昇32例(36.8%)、PTT延長26例(29.9%)、クレアチニン上昇19例(21.8%)であった。

Grade 3の有害事象は41例(47%)、Grade 4以上の有害事象は26例(30%)に認められた。発現率20%以上の有害事象のうちGrade 3以上の有害事象は、疲労9例、腹痛7例、頭痛1例、下痢15例、悪心9例、嘔吐10例、食欲不振7例、便秘3例、白血球減少10例、好中球減少31例、血小板減少1例、咳嗽1例、鼻出血1例、PTT延長8例、クレアチニン上昇5例であった。

10) 海外第 相 IFL 療法併用試験 (試験番号 E3200)

本試験に登録された829例のうち試験薬剤が投与された806例が安全性解析対象とされ、治療に関連があると判断されたGrade 4以上の血液学的有害事象及びGrade 3以上の非血液学的有害事象が集積された。このうちFOLFOX4群とFOLFOX4+本薬群で発現率に5%以上の差がある有害事象は、下痢(FOLFOX4群12.6%、FOLFOX4+本薬群17.8%)、悪心(4.2%、10.8%)、嘔吐(3.2%、10.1%)、感覚神経障害(9.1%、16.4%)、疲労(13.0%、18.5%)であった。発現率に2%以上の差のある有害事象は、以下のとおりである。なお、本薬投与例で、減量(10mg/kg→5mg/kg)及び毒性のために中止された症例は、FOLFOX4+本薬群で97/241例(40.2%)、本薬単独群で54/202例(26.7%)であった。

	FOLFOX4群 285例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 287例 n, (%)	本薬単独群 234例 n, (%)
少なくとも1つ以上の有害事象発現例	171 (60.0%)	219 (76.3%)	87 (37.2%)
下痢	36 (12.6%)	51 (17.8%)	4 (1.7%)
悪心	12 (4.2%)	31 (10.8%)	7 (3.0%)
嘔吐	9 (3.2%)	29 (10.1%)	10 (4.3%)
脱水	14 (4.9%)	25 (8.7%)	8 (3.4%)
イレウス	1 (0.4%)	8 (2.8%)	5 (2.1%)
神経障害 - 感覚性	26 (9.1%)	47 (16.4%)	2 (0.9%)
神経障害 - その他	8 (2.8%)	15 (5.2%)	3 (1.3%)
疲労	37 (13.0%)	53 (18.5%)	10 (4.3%)
腹痛	10 (3.5%)	17 (5.9%)	12 (5.1%)
頭痛	0 (0%)	8 (2.8%)	3 (1.3%)
高血圧	5 (1.8%)	18 (6.3%)	17 (7.3%)
呼吸困難	11 (3.9%)	17 (5.9%)	3 (1.3%)
出血 - その他	0 (0%)	6 (2.1%)	1 (0.4%)

11) 海外継続投与試験 (試験番号 AVF2540g)

本試験に登録された105例のうち試験薬剤が投与された104例が安全性解析対象とされた。最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は高血圧であったが、殆どの患者でコントロール可能であった。動脈血栓事象が2例認められたが、いずれの症例も試験を中止することなく、血栓治療後に本薬の投与が再開された。Grade 3のタンパク尿が3例みられたものの、ネフローゼ症候群を呈する症例はいなかった。試験期間に少なくとも一回以上の外科的手術を受けた13例において、創傷治癒に関する合併症は観察されなかった。Grade 4の消化管穿孔が1例、胃潰瘍の穿孔として報告された。本試験ではうっ血性心不全は認められなかった。

12) 海外継続投与試験 (試験番号 AVF0778g)

本試験には56例が登録され、解析対象とされた。最も頻度の高いGrade 3以上の有害事象は高血圧であった。静脈血栓症は5例に発現したが、肺塞栓症発現例はなかった。静脈血栓症が認められた5例のうち、2例は試験を中止し、3例は血栓症治療後に本薬投与を再開した。Grade 3のタンパク尿が1例に認められたが、ネフローゼ症候群は認められなかった。

13) 既治療転移性乳癌に対するカペシタピン併用海外第 相臨床試験(試験番号 AVF2119g 試験、J Clin Oncol 2005; 23: 792-799、実施期間：2000年11月～2002年 月)

本試験において認められた発現率15%以上の有害事象は以下のとおりである。

	カペシタピン群 215例 n, (%)		カペシタピン+本薬群 229例 n, (%)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
全有害事象	123 (57.2%)	211 (98.1%)	156 (68.1%)	229 (100%)
無力症	14 (6.5%)	102 (47.4%)	17 (7.4%)	131 (57.2%)
頭痛	1 (0.5%)	28 (13.0%)	4 (1.7%)	76 (33.2%)
疼痛	4 (1.9%)	53 (24.7%)	7 (3.1%)	71 (31.0%)
感染	1 (0.5%)	39 (18.1%)	2 (0.9%)	48 (21.0%)
腹痛	1 (0.5%)	45 (20.9%)	4 (1.7%)	45 (19.7%)
胸痛	5 (2.3%)	29 (13.5%)	3 (1.3%)	37 (16.2%)
粘膜障害	1 (0.5%)	28 (13.0%)	0 (0%)	35 (15.3%)
高血圧	1 (0.5%)	5 (2.3%)	41 (17.9%)	54 (23.6%)
下痢	23 (10.7%)	113 (52.6%)	27 (11.8%)	129 (56.3%)
悪心	4 (1.9%)	106 (49.3%)	6 (2.6%)	107 (46.7%)
嘔吐	9 (4.2%)	58 (27.0%)	6 (2.6%)	70 (30.6%)
食欲不振	5 (2.3%)	51 (23.7%)	2 (0.9%)	60 (26.2%)
口内炎	1 (0.5%)	41 (19.1%)	4 (1.7%)	58 (25.3%)
便秘	0 (0%)	32 (14.9%)	1 (0.4%)	37 (16.2%)
呼吸困難	11 (5.1%)	39 (18.1%)	17 (7.4%)	61 (26.6%)
鼻出血	0 (0%)	3 (1.4%)	0 (0%)	36 (15.7%)
剥脱性皮膚炎	52 (24.2%)	162 (75.3%)	63 (27.5%)	193 (84.3%)
タンパク尿	0 (0%)	16 (7.4%)	2 (0.9%)	51 (22.3%)

14) 進行非小細胞性肺癌に対する CBDCA/PTX 療法併用海外第 相臨床試験 (試験番号 AVF0757g)

本試験には99例が登録され、投与前に脳転移が認められ投与が行われなかった1例を除く

99例が安全性解析対象とされた。CBDCA/PTX群に比してCBDCA/PTX+本薬群で発現率が10%以上高い有害事象、若しくはCBDCA/PTX群に比してCBDCA/PTX+本薬群で二倍以上発現した有害事象は以下のとおりである。

	CBDCA/PTX 群 32例 n, (%)	CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 群 32例 n, (%)	CBDCA/PTX+ 本薬 15mg/kg 群 34例 n, (%)
頭痛	3 (9.4%)	10 (31.3%)	16 (47.1%)
感染	8 (25.0%)	10 (31.3%)	12 (35.3%)
発熱	4 (12.5%)	11 (34.4%)	11 (32.4%)
腹痛	3 (9.4%)	4 (12.5%)	8 (23.5%)
背部痛	2 (6.3%)	5 (15.6%)	4 (11.8%)
高血圧	1 (3.1%)	5 (15.6%)	6 (17.6%)
出血	0 (0%)	4 (12.5%)	0 (0%)
低血圧	1 (3.1%)	4 (12.5%)	3 (8.8%)
下痢	6 (18.8%)	9 (28.1%)	14 (41.2%)
食欲不振	8 (25.0%)	9 (28.1%)	14 (41.2%)
口内炎	3 (9.4%)	5 (15.6%)	8 (23.5%)
白血球減少症	10 (31.3%)	15 (46.9%)	19 (55.9%)
斑状出血	0 (0%)	0 (0%)	4 (11.8%)
高血糖	3 (9.4%)	4 (12.5%)	7 (20.6%)
体重減少	0 (0%)	2 (6.3%)	6 (17.6%)
ALP 増加	1 (3.1%)	0 (0%)	3 (8.8%)
筋肉痛	16 (50.0%)	9 (28.1%)	9 (26.5%)
関節炎	2 (6.3%)	4 (12.5%)	0 (0%)
錯感覚	7 (21.9%)	9 (28.1%)	12 (35.3%)
不眠症	14 (43.8%)	8 (25.0%)	5 (14.7%)
うつ病	2 (6.3%)	5 (15.6%)	8 (23.5%)
錯乱	0 (0%)	2 (6.3%)	5 (14.7%)
ニューロパシー	9 (28.1%)	4 (12.5%)	5 (14.7%)
眠気	1 (3.1%)	0 (0%)	4 (11.8%)
咳嗽増加	8 (25.0%)	12 (37.5%)	17 (50.0%)
鼻出血	2 (6.3%)	10 (31.3%)	15 (44.1%)
喀血	2 (6.3%)	9 (28.1%)	4 (11.8%)
咽頭炎	3 (9.4%)	5 (15.6%)	9 (26.5%)
鼻炎	0 (0%)	8 (25.0%)	7 (20.6%)
音声変調	0 (0%)	5 (15.6%)	8 (23.5%)
副鼻腔炎	1 (3.1%)	3 (9.4%)	7 (20.6%)
気管支炎	1 (3.1%)	3 (9.4%)	4 (11.8%)
しゃっくり	1 (3.1%)	2 (6.3%)	2 (5.9%)
脱毛	17 (53.1%)	20 (62.5%)	22 (64.7%)
皮疹	3 (9.4%)	11 (34.4%)	8 (23.5%)
そう痒症	0 (0%)	5 (15.6%)	2 (5.9%)
ざ瘡	1 (3.1%)	0 (0%)	4 (11.8%)
味覚倒錯	1 (3.1%)	3 (9.4%)	2 (5.9%)
耳鳴	1 (3.1%)	2 (6.3%)	1 (2.9%)
尿路感染	0 (0%)	1 (3.1%)	5 (14.7%)

上記の有害事象のうち Grade 3 以上の事象は、CBDCA/PTX 群では白血球減少症 7 例、筋肉痛 2 例、末梢神経炎 各 1 例、CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 群では白血球減少症 10 例、下痢、喀血 各 3 例、発熱、出血 各 2 例、頭痛、背部痛、高血糖、関節痛、うつ病、咳嗽増加、副鼻腔炎、気管支炎、尿路感染 各 1 例、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 群では白血球減少症

13例、頭痛、感染、発熱、高血圧、高血糖、筋肉痛、末梢神経炎、錯乱 各2例、背部痛、下痢、ニューロパシー、眠気、咯血、咽頭炎、気管支炎、しゃっくり、尿路感染 各1例であった。

15) 再発転移性乳癌に対する海外第 相試験 (試験番号 AVF0776g)

本試験には75例が登録され、全例(3mg/kg群18例、10mg/kg群41例、20mg/kg群16例)が安全性解析対象とされた。

75例のうち発現率が10%以上の有害事象は、無力症43例(57%)、感染30例(40%)、疼痛29例(39%)、頭痛27例(36%)、背部痛14例(19%)、胸痛14例(19%)、腹痛12例(16%)、発熱10例(13%)、高血圧17例(23%)、血管拡張13例(17%)、悪心38例(51%)、下痢28例(37%)、嘔吐28例(37%)、食欲不振19例(25%)、便秘18例(24%)、口内炎14例(19%)、消化不良10例(13%)、体重減少10例(13%)、筋肉痛24例(32%)、関節炎23例(31%)、知覚過敏15例(20%)、錯覚15例(20%)、めまい14例(19%)、うつ病12例(16%)、咳嗽増加21例(28%)、呼吸困難21例(28%)、副鼻腔炎15例(20%)、鼻炎12例(16%)、肺障害10例(13%)、咽頭炎8例(11%)、そう痒症17例(23%)、尿路感染8例(11%)であった。

Grade 3以上の有害事象は44例(59%)に認められ、このうちGrade 4は高カルシウム血症3例、無力症、浮腫、呼吸困難、ネフローゼ 各2例であった。上記の発現率が10%以上の有害事象のうちGrade 3以上の事象は高血圧14例、呼吸困難8例、無力症7例、頭痛5例、疼痛、胸痛、腹痛 各4例、便秘、便秘、筋肉痛、関節炎 各3例、背部痛、うつ病 各2例、血管拡張、下痢、食欲不振、咳嗽増加 各1例であった。

16) 内分泌療法無効の前立腺癌患者に対する海外第 相臨床試験 (試験番号 AVF0775g)

本試験には15例が登録され、全例が安全性解析対象とされた。発現率が20%以上の有害事象は、無力症9例(60%)、便秘8例(53%)、疼痛、鼻出血 各6例(40%)、食欲不振5例(33%)、背部痛、胸痛、体重減少、咳嗽増加 各4例(27%)、感染、浮動性めまい、音声変調 各3例(20%)であった。

重篤な有害事象として、低ナトリウム血症2例(症例No.#X26、#X27)、腹痛1例(症例No.#X27)が報告され、本薬との因果関係は低ナトリウム血症はいずれの症例も「多分関連あり」、腹痛は「関連なし」であった。

17) 抗体産生について

米国Genentech社による併合解析対象1,032例のうち、ベースライン時の抗ペバシズマブ抗体検査が行われた837例中4例で抗体検査の結果が陽性となった。一方、本薬投与開始後に採取した492例の標本からは、抗ペバシズマブ抗体は検出されなかった。

・ 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、提出された資料に基づき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。

新薬承認情報提供時に置き換えた

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に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された資料に基づき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。

・ 総合評価

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

- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性について
 - 未治療例の場合
 - 既治療例の場合
- ・ 本薬の安全性につて
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について