

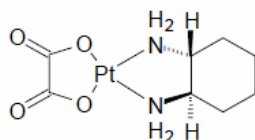
審査報告書

平成 21 年 8 月 21 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] エルプラット注射用50mg¹⁾、同100mg²⁾
- [一 般 名] オキサリプラチン
- [申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
- [申請年月日] 平成20年2月22日²⁾、平成20年8月29日¹⁾
- [剤型・含量] 1バイアル中にオキサリプラチンを50mg又は100mg含有する注射用凍結乾燥製剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [化学構造]



分子式：C₈H₁₄N₂O₄Pt

分子量：397.29

化学名：(SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-κN, κN][ethanedioato(2-)-κO¹, κO²]platinum

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年8月21日作成

[販 売 名] エルプラット注射用 50mg¹⁾、同 100mg²⁾
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日²⁾、平成 20 年 8 月 29 日¹⁾

審査結果

提出された資料から、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、エルプラット注射用 50mg 及び同 100mg は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (変更なし)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

[用法・用量] (下線部追加・変更)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 50mg：本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 10～25mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。
100mg：本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20～50mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。

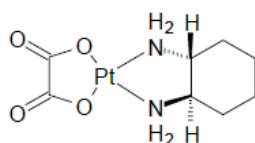
審査報告書

平成 21 年 8 月 21 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] エルプラット点滴静注液50mg、同100mg
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成21年8月20日
[剤型・含量] 1バイアル中にオキサリプラチンを50mg又は100mg含有する注射液
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[化学構造]



分子式：C₈H₁₄N₂O₄Pt

分子量：397.29

化学名：(SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-κN, κN][ethanedioato(2-)-κO¹, κO²]platinum

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年8月21日作成

[販売名] エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
[一般名] オキサリプラチン
[申請者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 21 年 8 月 20 日

審査結果

提出された資料から、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (変更なし)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

[用法・用量] (下線部追加・変更)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は130mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン85mg/m² (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 7 月 16 日作成

I. 品目の概要

- ① [販 売 名] ゼローダ錠300
[一 般 名] カペシタビン
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日
[剤型・含量] 1 錠中にカペシタビンを 300mg 含有する錠剤
[申請時の効能・効果] (下線部変更)

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸・直腸癌

- [申請時の用法・用量] (下線部追加)

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸・直腸癌には B 法を使用するが、他の化学療法剤と併用する場合は C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

| 体表面積 | 1 回用量 |
|---|---------|
| 1.31m ² 未満 | 900mg |
| 1.31m ² 以上 1.64m ² 未満 | 1,200mg |
| 1.64m ² 以上 | 1,500mg |

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

| 体表面積 | 1 回用量 |
|---|---------|
| 1.33m ² 未満 | 1,500mg |
| 1.33m ² 以上 1.57m ² 未満 | 1,800mg |
| 1.57m ² 以上 1.81m ² 未満 | 2,100mg |
| 1.81m ² 以上 | 2,400mg |

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

| 体表面積 | 1 回用量 |
|---|---------|
| 1.36m ² 未満 | 1,200mg |
| 1.36m ² 以上 1.66m ² 未満 | 1,500mg |
| 1.66m ² 以上 1.96m ² 未満 | 1,800mg |
| 1.96m ² 以上 | 2,100mg |

- ② [販 売 名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
 [一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
 [申 請 者] 中外製薬株式会社
 [申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日
 [剤型・含量] 1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 400mg 含有する注射剤
 [申請時の効能・効果]（変更なし）
 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 [申請時の用法・用量]（下線部追加・変更）
 ・ 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。
- ③ [販 売 名] エルプラット注射用 50mg¹⁾、同 100mg²⁾
 [一 般 名] オキサリプラチン
 [申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
 [申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日²⁾、平成 20 年 8 月 29 日¹⁾
 [剤型・含量] 1 バイアル中にオキサリプラチンを 50mg 又は 100mg 含有する注射用凍結乾燥製剤
 [申請時の効能・効果]（変更なし）
 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 [申請時の用法・用量]（下線部追加）
 （エルプラット注射用 50mg）
 (1) レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
 (2) カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン 130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
 (3) 本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液 10～25mL を注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。
 （エルプラット注射用 100mg）
 1. レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
 2. カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン 130mg/m²（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

3. 本剤 1 バイアルに 5%ブドウ糖注射液 20～50mL を注入して十分に溶解する。溶解液を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。

- ④ [販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にオキサリプラチンを 50mg 又は 100mg 含有する注射剤
[申請時の効能・効果]
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
[申請時の用法・用量]
(1) レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬し、副作用の回復を待って反腹投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
(2) カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬し、副作用の回復を待って反腹投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
(3) 本剤の必要量をバイアルから抜き取り、5%ブドウ糖注射液 250～500mL に希釈し、静脈内に点滴投与する。

[特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 品目の概要

今回の承認申請では、カペシタビンとオキサリプラチンを併用する 3 週間隔投与レジメン及びこれにベバシズマブ（遺伝子組換え）を上乗せするレジメン、並びにカペシタビン単独投与が併せて申請された。

カペシタビンは、フルオロウラシル (5-FU) 誘導体であり、未変化体として消化管より吸収された後に、5'-deoxy- 5-fluorocytidine (5'-DFCR) を経て、ドキシフルリジン (5'-DFUR) に代謝され、腫瘍組織においてチミジンホスホリラーゼにより 5-FU へと変換されて腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

オキサリプラチン（以下、L-OHP）は、oxalato 基と 1,2-diaminocyclohexane 基を有する白金錯体であり、DNA と白金付加体を形成し、DNA 合成の阻害により細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、BV）は、ヒトの血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) を標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、BV が VEGF に結合し、VEGF 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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

カペシタビンは「手術不能又は再発乳癌」（2003年4月）及び「結腸癌における術後補助化学療法」（2007年12月）を効能・効果として承認されており、L-OHP及びBVは「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として、それぞれ2005年3月及び2007年4月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外では、1999年から Díaz-Rubio *et al.*により、カペシタビンとL-OHPを併用するCapeOXレジメン（以下、XELOX）での第I相試験（Ann Oncol 2002; 13: 558-65）が実施された。当該試験成績を踏まえて、F. Hoffmann-La Roche Ltd.（以下、Roche社）は、進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象としてXELOXの臨床開発を開始し、2000年7月からは第II相試験（M66016試験）、2003年7月からはホリナートカルシウム（LV）と5-FUの静脈内持続投与方法（5-FU/LVレジメン）とL-OHPの併用レジメン（以下、FOLFOX4）との有効性及び安全性を比較することを目的とした第III相試験（NO16966試験及びNO16967試験）が実施された。米国及びEUでは、当該第III相試験成績に基づき2007年3月にXELOX及びXELOXにBVを併用するXELOX+BVレジメン（以下、XELOX+BV）の用法・用量に関する承認申請が行われ、EUでは2007年1月*に承認されているが、米国では現在も申請中である。

国内では、海外第III相試験の開始から2年半後の2006年1月より、中外製薬株式会社及び株式会社ヤクルト本社が、進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象としたXELOX及びXELOX+BVの国内第I/II相試験（JO19380試験）を開始した。今般、上記国内外の試験成績に基づき、カペシタビンについては結腸・直腸癌の効能・効果並びにXELOX及びXELOX+BVの用法・用量の追加、L-OHP及びBVについてはXELOX及びXELOX+BVの用法・用量の追加に関する承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）がなされた。平成21年6月30日現在、進行・転移性結腸・直腸癌の適応に対してXELOX及びXELOX+BVの用法・用量は51の国・地域で承認されている。

なお、カペシタビンの申請用法・用量には、結腸・直腸癌患者に対する単独投与が含まれていたが、当該用法・用量については臨床的位置付けが不明確であること等を理由として、今回の申請における申請用法・用量は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に限定する旨の回答が2019年11月14日付で申請者より提出されている（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 1) 審査方針について」の項参照）。

2. 品質に関する資料

エルプラット点滴静注液50mg及び同100mgについて、原薬及び製剤の品質に関する資料が提出された。他の申請品目については、新たな資料は提出されていない。

提出された資料は同日付で別途承認申請された添付資料と同一であり、既に評価が行われている（「平成21年7月16日付審査報告書 エルプラット注射用50mg、同100mg、エルプラット点滴静注液50mg、同100mg」参照）。

3. 非臨床に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

なお、薬理試験に関する資料について、申請者は、BVの初回申請時に提出され、既に評価済みの「ヒト大腸癌細胞株移植マウスにおけるXELOX及びXELOX+BVの腫瘍増殖抑制作用」に関する試験成績（「平成19年2月14日付審査報告書 アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL」参照）を基にXELOX及びXELOX+BVが結腸・直腸癌に対し、効力を示すことが期待される旨を説明している。

※ 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：2007年12月）

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

結腸・直腸癌患者において、XELOX及びXELOX+BV投与時のカペシタビン、L-OHP及びBVの薬物動態（PK）が検討された。

1) 国内第 I / II 相試験（試験番号JO19380、実施期間：2006年1月～2007年4月データカットオフ）

化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者64例（PK解析対象は59例）を対象に、第 I 相部分のStep1ではXELOX投与時のカペシタビン及びL-OHPの各PKが、Step2ではXELOX+BV投与時のカペシタビン、L-OHP及びBVの各PKが、第 II 相部分のStep3ではXELOX+BV投与時のBVのPKがそれぞれ検討された。用法・用量は、21日間を1サイクルとし、カペシタビンは1日目夕方から15日目朝まで1,000mg/m²を1日2回14日間経口投与（Step1及び2ではサイクル1の2日目は朝食後のみ投与された。）、L-OHPは1日目に130mg/m²を2時間点滴静脈内投与、BVは1日目に7.5mg/kgを90分間（投与時間は、サイクル2は60分、サイクル3以降は30分まで短縮可能とされた。）点滴静脈内投与することとされた。

(1) カペシタビンのPKについて

カペシタビンの未変化体及び主代謝物のPKパラメータは下表のとおりであった。

XELOX及びXELOX+BVにおけるカペシタビン及び代謝物のPKパラメータ（n=6）

| レジメン | 測定日 | 化合物 | t _{max} (h) | C _{max} (µg/mL) | AUC (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (L/h) |
|--------------|------|---------|----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| XELOX | 2日目 | カペシタビン | 1.55±0.669 | 3.87±1.69 | 6.15±0.678 * ¹ | 0.450±0.081 * ¹ | 282±30.0 * ¹ |
| | | 5'-DFCR | 2.16±0.778 | 4.21±1.11 | 10.6±2.29 * ² | 0.766±0.102 * ² | 117±29.1 * ² |
| | | 5'-DFUR | 2.16±0.778 | 4.34±1.68 | 9.9±2.14 * ¹ | 0.66±0.0843 * ¹ | 124±33.9 * ¹ |
| | | 5-FU | 2.16±0.778 | 0.181±0.0926 | 0.404±0.121 * ¹ | 0.702±0.106 * ¹ | 1,680±596 * ¹ |
| | | FBAL | 3.17±0.783 | 3.38±1.16 | 14.8±6.77 * ¹ | 2.41±0.305 * ¹ | 42.1±24.0 * ¹ |
| | 15日目 | カペシタビン | 1.39±0.894 | 3.40±1.19 | 5.77±1.62 * ² | 0.538±0.0866 * ² | 331±134 * ² |
| | | 5'-DFCR | 2.29±1.02 | 4.80±2.02 | 13.2±7.98 * ¹ | 0.773±0.0485 * ¹ | 111±47.2 * ¹ |
| | | 5'-DFUR | 2.29±1.02 | 4.02±1.45 | 10.2±1.85 * ¹ | 0.674±0.062 * ¹ | 120±27.9 * ¹ |
| | | 5-FU | 2.29±1.02 | 0.215±0.103 | 0.562±0.142 * ¹ | 0.721±0.0819 * ¹ | 1,180±388 * ¹ |
| | | FBAL | 3.14±0.762 | 3.15±0.679 | 17.8±4.79 * ¹ | 2.66±0.473 * ¹ | 30.1±5.72 * ¹ |
| XELOX +BV | 2日目 | カペシタビン | 1.84±0.751 | 3.95±2.90 | 5.69±3.08 * ³ | 0.473±0.155 * ³ | 367±257 * ³ |
| | | 5'-DFCR | 1.84±0.751 | 4.78±1.48 | 10.2±3.42 * ² | 0.747±0.148 * ² | 126±53.5 * ² |
| | | 5'-DFUR | 1.84±0.751 | 5.72±1.19 | 11.0±1.73 * ² | 0.639±0.0519 * ² | 107±23.8 * ² |
| | | 5-FU | 1.84±0.751 | 0.248±0.136 | 0.446±0.207 * ² | 0.663±0.0678 * ² | 1,570±660 * ² |
| | | FBAL | 3.01±0.608 | 4.58±1.02 | 24.0±8.13 * ² | 2.41±0.224 * ² | 23.7±11.4 * ² |
| | 15日目 | カペシタビン | 1.13±0.651 | 5.89±3.92 | 7.42±4.14 * ¹ | 0.552±0.228 * ¹ | 314±238 * ¹ |
| | | 5'-DFCR | 1.56±0.905 | 5.00±2.34 | 9.78±1.91 * ² | 0.767±0.187 * ² | 121±29.7 * ² |
| | | 5'-DFUR | 1.56±0.905 | 8.11±4.75 | 13.5±3.13 * ² | 0.584±0.0614 * ² | 89.7±25.2 * ² |
| | | 5-FU | 1.56±0.905 | 0.419±0.249 | 0.687±0.163 * ² | 0.632±0.0771 * ² | 941±320 * ² |
| | | FBAL | 2.63±0.494 | 4.49±0.778 | 23.9±5.94 | 2.65±0.160 | 23.0±9.07 |

平均値±標準偏差、FBAL：α-fluoro-β-alanine、*1：n=4、*2：n=5、*3：n=3

(2) オキサリプラチンのPKについて

限外ろ過血漿中白金濃度及び血漿中総白金濃度のPKパラメータは下表のとおりであった。

**XELOX及びXELOX+BVにおける限外ろ過血漿中白金濃度及び
血漿中総白金濃度のPKパラメータ**

| 測定対象 | パラメータ | XELOX (n=5) | XELOX+BV (n=6) |
|-----------|------------------------------|------------------|------------------|
| 限外ろ過血漿中白金 | C _{max} (ng/mL) | 1,638 ± 194 | 1,678 ± 296 |
| | AUC _{0-t} (ng·h/mL) | 25,770 ± 5,686 | 26,124 ± 4,390 |
| 血漿中総白金 | C _{max} (ng/mL) | 3,288 ± 537 | 3,608 ± 849 |
| | AUC _{0-t} (ng·h/mL) | 304,703 ± 61,414 | 303,626 ± 50,103 |

平均値±標準偏差

(3) ベバシズマブのPKについて

サイクル2～7における血清中BV濃度のトラフ値は下表のとおりであった。投与回数の増加に伴い、血清中BV濃度は上昇し、サイクル2 (22日目) のトラフ値に対するサイクル7 (127日目) のトラフ値の比 (Robs) は2.24±0.53であった。下表の結果から、BV 7.5mg/kgを21日間隔で反復投与した場合、サイクル5 (85日目) には定常状態に達すると申請者は考察している。

各サイクルの血清中BV濃度のトラフ値

| サイクル | n | 血清中BV 濃度のトラフ値 (µg/mL) |
|------|----|--------------------------|
| 2 | 46 | 33.2 ± 11.9 |
| 3 | 40 | 47.3 ± 11.8 |
| 4 | 38 | 56.4 ± 12.4 |
| 5 | 39 | 60.0 ± 14.7 |
| 6 | 37 | 60.4 ± 14.5 |
| 7 | 37 | 66.5 ± 16.0 |

平均値±標準偏差

2) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号NP18587、実施期間：2005年8月～2006年9月)

化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者36例 (PK解析対象は26例) を対象に、サイクル1ではカペシタビン又はL-OHP単独投与時の各PKが、サイクル2ではXELOX投与時のカペシタビン及びL-OHPの各PKが、サイクル3ではXELOX+BV投与時のカペシタビン及びL-OHPの各PKがそれぞれ検討された。

各薬剤の用法・用量 (NP18587試験)

<サイクル1>

| Day 1 | Day 2 | Day 3-4 | Day 5-14 | Day 15-21 |
|--|---------------------------------------|---------|---|-----------|
| カペシタビン (1,000mg/m ²) ↓ | L-OHP (130mg/m ²) ↓ | 休業 | カペシタビン (1,000mg/m ² , 1日2回) | 休業 |

<サイクル2、3>

| Day 1 | Day 2-14 | Day 15-21 |
|---|----------|-----------|
| L-OHP (130mg/m ²) BV (サイクル3のみ) (7.5mg/kg) ↓ | | 休業 |
| カペシタビン (1,000mg/m ² , 1日2回) | | |

(1) カペシタビンのPKについて

XELOX及びXELOX+BV（それぞれサイクル2及び3）投与時のカペシタビン及び代謝物の血漿中濃度はカペシタビン単独投与時（サイクル1）と同様に推移した（下表）。このことから、L-OHP又はL-OHP及びBVの併用はカペシタビンのPKに明確な影響を及ぼさなかった、と申請者は考察している。

カペシタビン単独投与、XELOX及びXELOX+BVにおける
カペシタビン及び代謝物のPKパラメータ (n=26)

| 化合物名 | サイクル | t _{max} (h) | C _{max} (µg/mL) | AUC (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|---------|------|----------------------|--------------------------|----------------|----------------------|
| カペシタビン | 1 | 1.07 ± 0.62 | 6.186 ± 4.475 | 5.956 ± 3.362 | 0.40 ± 0.21 |
| | 2 | 1.26 ± 0.80 | 5.283 ± 3.852 | 6.078 ± 3.257 | 0.57 ± 0.31 |
| | 3 | 1.54 ± 1.02 | 5.390 ± 4.368 | 7.459 ± 5.071 | 0.60 ± 0.25 |
| 5'-DFCR | 1 | 1.14 ± 0.57 | 5.340 ± 4.187 | 9.084 ± 6.905* | 0.74 ± 0.24* |
| | 2 | 1.42 ± 0.95 | 4.402 ± 2.895 | 7.418 ± 3.489 | 0.79 ± 0.25 |
| | 3 | 1.71 ± 0.95 | 4.378 ± 3.003 | 8.892 ± 4.611 | 0.81 ± 0.19 |
| 5'-DFUR | 1 | 1.20 ± 0.63 | 9.652 ± 4.614 | 14.256 ± 4.714 | 0.66 ± 0.13 |
| | 2 | 1.59 ± 1.02 | 7.304 ± 3.512 | 12.606 ± 3.421 | 0.69 ± 0.33 |
| | 3 | 1.71 ± 0.96 | 6.577 ± 3.537 | 12.679 ± 4.777 | 0.78 ± 0.31 |
| 5-FU | 1 | 1.22 ± 0.66 | 0.341 ± 0.214 | 0.531 ± 0.486 | 0.62 ± 0.13 |
| | 2 | 1.38 ± 0.94 | 0.262 ± 0.164 | 0.386 ± 0.194 | 0.74 ± 0.45 |
| | 3 | 1.69 ± 1.11 | 0.220 ± 0.182 | 0.416 ± 0.356 | 0.74 ± 0.23 |
| FBAL | 1 | 2.45 ± 0.69 | 4.043 ± 0.770 | 18.525 ± 5.030 | 2.82 ± 0.54 |
| | 2 | 2.65 ± 0.88 | 3.765 ± 1.005 | 17.987 ± 4.673 | 2.76 ± 0.71 |
| | 3 | 2.99 ± 1.18 | 3.473 ± 1.190 | 18.326 ± 6.250 | 2.75 ± 0.91 |

平均値±標準偏差

* : n=25

(2) オキサリプラチンのPKについて

血漿中総白金濃度及び限界ろ過血漿中白金濃度のPKパラメータは下表のとおりであった。

L-OHP単独投与（サイクル1）、XELOX（サイクル2）及びXELOX+BV
（サイクル3）における血漿中総白金及び限界ろ過血漿中白金のPKパラメータ (n=26)

| 化合物名 | サイクル | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | V _{ss} (mL) | CL (mL/h) |
|-----------|------|--------------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| 限界ろ過血漿中白金 | 1 | 1,882 ± 510 | 10,312 ± 2,369 | 17.72 ± 1.76 | 397,007 ± 90,255 | 22,748 ± 5,116 |
| | 2 | 1,939 ± 699 | 10,816 ± 2,607 | 18.49 ± 1.73 | 405,436 ± 119,335 | 21,898 ± 5,777 |
| | 3 | 1,882 ± 560 | 10,464 ± 2,368 | 18.57 ± 2.02 | 412,587 ± 100,632 | 22,406 ± 5,251 |
| 血漿中総白金 | 1 | 3,688 ± 521 | 146,627 ± 34,503 | 53.25 ± 16.13 | 112,230 ± 25,951 | 1,804 ± 1,414 |
| | 2 | 3,803 ± 706 | 169,890 ± 28,186 | 57.25 ± 13.97 | 107,146 ± 21,981 | 1,363 ± 302 |
| | 3 | 3,780 ± 790 | 190,121 ± 39,720 | 69.40 ± 17.68 | 114,569 ± 24,137 | 1,233 ± 302 |

平均値±標準偏差

限界ろ過血漿中白金について、L-OHP単独投与時（サイクル1）、XELOX投与時（サイクル2）及びXELOX+BV投与時（サイクル3）の各サイクル間のAUC及びC_{max}の比はいずれもほぼ1（0.97～1.05の範囲）で、90%CIは0.91～1.09の範囲にあったことから、カペシタビン又はカペシタビン+BVはL-OHPのPKに影響を与えなかった、と申請者は考察している。

血漿中総白金について、C_{max}はL-OHP単独投与時とXELOX及びXELOX+BV投与時で同程度の値を示したが、AUCの幾何平均値は、L-OHP単独投与時と比較して、XELOX及びXELOX+BV投与時でそれぞれ20%及び34%上昇した。しかし、血漿中総白金に比べて、血漿タンパクに結合していない限界ろ過血漿中白金が有効性及び安全性における重要な指標であると考えられることから、血漿中総白金のAUCの変動は臨床的に問題となるものではない、と申請者は考察している。

3) 他剤併用時のカペシタビン、オキサリプラチン及びベバシズマブのPKに関する申請者の考察

(1) カペシタビンについて

JO19380試験とカペシタビンの前回承認申請時に提出された進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象としたカペシタビン単独投与の国内第Ⅱ相試験（JO15951試験）（「平成19年11月13日付審査報告書 ゼローダ錠300」参照）との比較では、両試験間でカペシタビン及び代謝物の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明確な違いは認められなかった。また、JO15951試験におけるカペシタビンの投与量は $2,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であり、JO19380試験（ $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ）とは異なるものの、 $502\sim 2,510\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量範囲では血漿中カペシタビン及び代謝物に用量比例性が確認されていることから、それぞれの投与量で補正したAUC及び C_{max} について個別値の分布及び要約統計量を比較した。その結果、カペシタビン及び代謝物のAUC及び C_{max} はいずれもカペシタビン単独投与、XELOX及びXELOX+BV投与時の間で明確な違いを示さなかった。

以上より、L-OHPとの2剤又はL-OHP及びBVとの3剤併用投与では、カペシタビンへの薬物動態学的相互作用はない、と申請者は考察している。

(2) オキサリプラチンについて

日本人を対象としたL-OHP単独投与時のPPK解析（LOHP-PPK-01試験）（「エルプラット注射液100mg 初回承認申請時資料」参照）のPPKパラメータ及びJO19380試験の各被験者の背景データ（クレアチニンクリアランス、肝転移の有無、性別及び年齢）を用いて限外ろ過血漿中白金濃度推移を予測した結果、当該予測値とJO19380試験の実測値に大きな差異は認められなかった。このことから、XELOX及びXELOX+BV投与時のL-OHPのPKは、L-OHP単独投与時と異なることが示唆された、と申請者は考察している。

(3) ベバシズマブについて

XELOXとの併用時と他の化学療法剤との併用時の血清中BV濃度（トラフ値）の比較が行われた（下表）。JO19380試験のBV $7.5\text{mg}/\text{kg}$ の3週間隔投与の定常状態のトラフ値は、他の試験の $3\text{mg}/\text{kg}$ の2週間隔投与と $10\text{mg}/\text{kg}$ の2週間隔投与の間にあり、 $5\text{mg}/\text{kg}$ の2週間隔投与時の定常状態のトラフ値と近い値を示した、と申請者は説明している。

XELOX併用時と他の化学療法併用時の血清中BV濃度（トラフ値）の比較

| 試験番号 | 投与量 (mg/kg) | 投与間隔 (週) | 併用化学療法 | 測定時期 (日) | 血清中 BV 濃度 (µg/mL) |
|------------------|-------------|----------|---------------------|----------|-------------------|
| JO19380 試験 (国内) | 7.5 | 3 | XELOX | 85 | 60.0 ± 14.7 |
| JO18157 試験 (国内) | 3.0 | 2* | 5-FU/l-LV (サイクル2以降) | 106 | 44.8 ± 14.8 |
| | 5.0 | | | | 66.2 ± 24.4 |
| | 10.0 | | | | 160.7 ± 44.6 |
| AVF0780g 試験 (海外) | 5.0 | 2 | 5-FU/LV | 98 | 87.8 ± 67.0 |
| | 10.0 | | | | 141.0 ± 43.2 |
| AVF2107g 試験 (海外) | 5.0 | 2 | IFL | 84 | 83.6 ± 31.4 |
| | | | 5-FU/LV | | 77.0 ± 26.9 |

l-LV：レボホリナートカルシウム（l-LVの投与量は、等モル量のd体を含むLV製剤の半量）

IFL：bolus 5-FU/LV+CPT-11

*：サイクル1は21日間

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、カペシタビン及び、L-OHPのPKについては、各薬剤単独投与時のPKと併用投与時（XELOX及びXELOX+BV）のPKとで明らかな差異はないと判断した。また、BVのPKは併用する化学療法（XELOX、FOLFOX4）による明らかな差異はないと判断した。

1) XELOX併用時のベバシズマブのPKについて

申請者は、結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NO20254試験、実施期間：2006年8月～2008年5月）においても、XELOX併用時のBVのPKが検討されている旨を説明している。

機構は、当該試験におけるBVのPKの検討結果について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

NO20254試験では、転移性結腸・直腸癌患者37例を対象に、XELOX及びFOLFOX4併用時の定常状態のBVのPKが検討された。PKの評価時期はそれぞれサイクル5以降及びサイクル7以降とされた。BVのPKパラメータは下表のとおりであり、1日あたりのAUC（ $AUC_{ss(0-\tau)}/\tau$ ）の比（XELOX+BV/FOLFOX4+BV）は、0.951（90%CI [0.848, 1.067]）であった。

XELOX及びFOLFOX4併用時の定常状態のBVのPKパラメータ

| パラメータ | 平均値（変動係数（%）） | |
|---|-------------------------------|---------------------------------|
| | XELOX+BV* ¹ (n=19) | FOLFOX4+BV* ² (n=18) |
| AUC _{ss(per week)} (μg·day/mL) | 819 (15) | 880 (27) |
| AUC _{ss(0-τ)} (μg·day/mL) | 2,457 (15) | 1,759 (27) |
| AUC _(0-last) (μg·day/mL) | 2,457 (15) | 1,710 (30) |
| C _{ss,max} (μg/mL) | 242 (13) (n=18) | 216 (25) |
| C _{ss,min} (μg/mL) | 59.6 (24) | 80.0 (32) |
| CL (L/day) | 0.236 (21) | 0.226 (25) |
| V _{ss} (L) | 4.93 (29) | 4.91 (32) |
| t _{1/2} (h) | 381.2 (24) | 394.1 (31) |
| t _{max} (h) | 6.4 (中央値：5.17、範囲：0.5, 24.1) | 5.0 (中央値：5.36、範囲：0.5, 9.1) |

AUC_{ss(per week)}：1週間あたりのAUC、AUC_{ss(0-τ)}：定常状態における2又は3週間隔のAUC、AUC_(0-last)：最終観察可能時点までのAUC、C_{ss,max}：定常状態における最高血清中BV濃度、C_{ss,min}：定常状態における最低血清中BV濃度

*1：XELOX+BV：BV 7.5mg/kg 3週間隔投与

*2：FOLFOX4+BV：BV 5.0mg/kg 2週間隔投与

機構は、XELOX+BV及びFOLFOX4+BVでは、BVの用法・用量及び併用薬剤が異なるものの、XELOX+BV及びFOLFOX4+BVにおけるBVのCL及びV_{ss}に大きな違いは認められなかったことから、両レジメン間におけるBVのPKに明らかな差異はないと考える。

2) XELOX及びXELOX+BV投与時におけるオキサリプラチンのPKについて

申請者は、JO19380試験の実測値とLOHP-PPK-01試験のPPKパラメータに基づく予測値とで大きな差異は認められなかったことを理由に、XELOX及びXELOX+BV投与時のL-OHPのPKは、L-OHP単独投与時と異なる旨を説明している（「4.2 臨床薬理に関する資料 <提出された資料の概略> 3) (2) オキサリプラチンについて」の項参照）。機構は、JO19380試験の採血時点は少なく、消失相における情報は極めて限られていると考えることから、JO19380試験の結果とLOHP-PPK-01試験のPPKパラメータに基づく予測値との比較には限界があるとするものの、NP18587試験の結果も踏まえると、L-OHP単独投与時と比較して、XELOX及びXELOX+BV投与時におけるL-OHPのPKには明らかな差異はないと考える。

3) 抗ベバシズマブ抗体の定量法及び抗ベバシズマブ抗体のPKに及ぼす影響について

申請者は、BVの初回承認申請時に、「米国 Genentech 社は ECLA 法で陽性を示した患者の抗 BV 抗体の抗体価は測定系に起因した偽陽性の可能性がある」と判断し、ECLA 法の再評価を行った旨を説明している（「平成 19 年 2 月 14 日付審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL」参照）。機構は、再評価後の抗 BV 抗体の定量法について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

Genentech 社によって偽陽性を示す可能性があると考えられた ECLA 法（以下、ECLA_1 法）を再評価し、新たな ECLA 法（ECLA_2 法）を確立した。

バリデーション試験の結果、ECLA_2 法の試験内及び試験間精度はそれぞれ 5%及び 10%であった。定量のカットオフ値は、相対的感度が約 400ng/mL となるように、陰性対照のシグナル値（ECLU 値）に対する平均値の 1.45 倍とされた。BV 未投与の 1,022 例から得られた血清について当該カットオフ値を用いて測定したところ、偽陽性率は約 15%であった。カットオフ値以上の値を示した被験試料に対しては、吸収試験として試料に BV 500µg/mL を添加して ECLA_2 法を行い、未添加に比べ ECLU 値が 35%以上低下した場合は「陽性」と判断される。

機構は、抗 BV 抗体の発現が BV の PK に及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

JO19380 試験では、BV が投与された 58 例中 30 例について抗 BV 抗体の検査結果が得られており、抗 BV 抗体陽性例は認められていない。また、他の 4 つの国内臨床試験の計 158 例及び 1 つの海外臨床試験の 302 例の BV 投与例で検査が行われ、抗 BV 抗体陽性例は認められていない。したがって、抗 BV 抗体の発現が BV の PK に及ぼす影響について知見は得られていない。なお、以上の検討では、すべて ECLA_2 法が用いられている。

機構は、現時点において、抗 BV 抗体の陽性例は認められていないことから、抗 BV 抗体の発現が BV の PK に及ぼす影響は明らかではないと考える。したがって、抗 BV 抗体が BV の PK へ及ぼす影響については、今後も申請者自身による検討を継続的に行い、国内外の臨床試験や公表論文等において新たな知見が得られた際には、当該内容を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、併用療法に関して国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 3 試験が提出された。また、カペシタビン単独投与に関して評価資料として国内第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験が、参考資料として国内第 II 相試験 1 試験が提出された。

臨床試験一覧

| 地域 | 試験番号 | 相 | 対象 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 | 資料区分 |
|----------|-----------|--------|--------------------|-------|--|-------------------|------|
| 併用 海外 | JO19380 | I / II | 進行・転移性結腸・直腸癌（一次治療） | 64 | XELOX XELOX+BV | 奏効割合 安全性 PK | 評価 |
| | M66016 | II | 進行・転移性結腸・直腸癌（一次治療） | 96 | XELOX | 奏効割合 安全性 | |
| | NO16966*1 | III | 転移性結腸・直腸癌（一次治療） | 2,035 | NO16966A 試験： XELOX FOLFOX4 NO16966C 試験： XELOX+P XELOX+BV FOLFOX4+P FOLFOX4+BV | 無増悪生存期間 安全性 | |
| | NO16967 | III | 転移性結腸・直腸癌（二次治療*2） | 627 | XELOX FOLFOX4 | 無増悪生存期間 安全性 | |
| | NP18587 | III | 転移性結腸・直腸癌 | 36 | XELOX XELOX+BV | PK 安全性 | |

| | | | | | | | | |
|----------|----|---------|-----|------------------------|-----|-------------------|----------------|----|
| カペシタビン単独 | 国内 | JO15951 | II | 進行・転移性結腸・直腸癌 (一次治療) | 60 | カペシタビン | 奏効割合 安全性 | 評価 |
| | | JO17219 | II | JO15951 試験の継続例 | 14 | カペシタビン | 無増悪期間*3 安全性 | 参考 |
| | 海外 | SO14695 | III | 進行・転移性結腸・直腸癌 (一次治療) | 605 | カペシタビン 5-FU/LV | 奏効割合 安全性 | 評価 |
| | | SO14796 | III | 進行・転移性結腸・直腸癌 (一次治療) | 602 | カペシタビン 5-FU/LV | 奏効割合 安全性 | |

XELOX : L-OHP を Day 1 に 130mg/m² を 3 週間隔で点滴静注し、Day 1 の夕より Day 15 の朝までカペシタビンを 2,000mg/m²/日を 1 日 2 回 2 週間経口投与し 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとし 3 週毎に繰り返す。

FOLFOX4 : Day 1 及び Day 2 に L-OHP 85mg/m² (Day 1 のみ) 及び LV200mg/m² を 2 時間で静脈投与後、5-FU 400 mg/m² を急速静脈内投与し、引き続き 5-FU 600 mg/m² を 22 時間かけて持続静注する。これを 1 サイクルとして 2 週毎に繰り返す。

P : プラセボ

BV : XELOX と併用する場合は Day 1 に 7.5mg/kg を点滴静注、FOLFOX4 と併用する場合は Day 1 に 5mg/kg を点滴静注する。

5-FU/LV : LV 20mg/m² を急速静脈内投与後、5-FU 425mg/m² を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、その後 23 日間休薬する (Mayo レジメン)。これを 1 サイクルとし 8 サイクルまで繰り返す。

カペシタビン : 2,500mg/m²/日を 1 日 2 回 2 週間経口投与し、1 週間休薬する。国内においては 2,500mg/m²/日を基準投与量として、3,000、3,600、4,200、4,800 mg/日のいずれかの投与量を経口投与する。

*1 : 当初は FOLFOX4 レジメンと XELOX レジメンを比較する無作為化非盲検試験 (NO16966A 試験) であったが、試験途中で 2×2 要因部分を追加した無作為化二重盲検試験 (NO16966C 試験) に変更された。

*2 : 一次治療の 5-FU/LV/イリノテカン塩酸塩併用療法が無効、又は同治療が継続できなかった症例を対象とした。

*3 : 主要評価項目ではないが、主目的として JO15951 試験と併合して無増悪期間 (Time to progression: TTP) が評価された。

提出された各臨床試験成績の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する試験成績は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

カペシタビン単独投与に関する臨床試験成績も申請資料として提出されているが、本申請における申請用法・用量は併用投与に限定する旨が申請者より説明されたこと (「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 1) 審査方針について」の項参照) から、カペシタビン単独投与における試験成績の概略の記載は省略する。なお、カペシタビン単独投与に関する資料については、いずれもカペシタビンの前回申請時に既に提出されており、安全性については既に評価されている (「平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 ゼロダ錠 300」参照)。

1) 国内第 I/II 相試験 (試験番号 JO19380、公表論文 : なし、実施期間 : 2006 年 1 月～2007 年 4 月データカットオフ、評価資料)

化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者 (目標症例数 ; Step1 及び Step2 : 各 6 例、Step 3 : 48 例) を対象として、XELOX レジメン (以下、XELOX) 及び XELOX+BV レジメン (以下、XELOX+BV) 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 11 施設で実施された。

本試験では、Step 1 で XELOX 及び Step 2 で XELOX+BV それぞれの PK 及び安全性が検討された後、Step 3 では XELOX+BV の有効性及び安全性が検討された。

本試験に登録された 64 例全例 (Step1 及び Step2 : 各 6 例、Step3 : 52 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、有効性解析対象集団として、他治験用の BV

が投与された 1 例を除く 63 例 (XELOX : 6 例、XELOX+BV : 57 例) が FAS (Full Analysis Set) 集団、さらに早期中止例 4 例及び除外基準を逸脱した 1 例を除く 58 例 (XELOX : 6 例、XELOX+BV : 52 例) が PPS (Per Protocol Set) 集団とされた。

有効性について、各集団の奏効割合 (RECIST 規準、委員会評価) は、下表のとおりであった。

| | 腫瘍縮小効果 (最良総合効果) | | | |
|--------|-----------------|-----------------|-------------|-----------------|
| | PPS | | FAS | |
| | XELOX (6 例) | XELOX+BV (52 例) | XELOX (6 例) | XELOX+BV (57 例) |
| CR | 0 | 2 | 0 | 2 |
| PR | 4 | 38 | 4 | 39 |
| SD | 1 | 7 | 1 | 9 |
| PD | 0 | 1 | 0 | 1 |
| NE | 1 | 4 | 1 | 6 |
| 奏効例 | 4 | 40 | 4 | 41 |
| 奏効割合 | 66.70% | 76.90% | 66.70% | 71.90% |
| 95% CI | 22.3~95.7% | 63.2~87.5% | 22.3~95.7% | 58.5~83.0% |

安全性について、投与終了後 28 日以内の死亡例は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 M66016、公表論文 : J Clin Oncol 2004; 22: 2084-91、実施期間 : 2000 年 7 月~2003 年 2 月、評価資料)

化学療法未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者 (目標症例数 92 例) を対象として、XELOX 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非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 96 例全例に治験薬が投与され、ITT (Intent To Treat) 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合 (WHO 規準、主治医評価) は 55.2% (95% CI [44.7%, 65.4%]) であった。

| | 腫瘍縮小効果 (最良総合効果) (ITT 集団) | | | | | 奏効割合 |
|------------------|--------------------------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------------------------|
| | CR | PR | SD | PD | 不明 | |
| 主治医評価 | 2 (2.1) | 51 (53.1) | 30 (31.3) | 6 (6.3) | 7 (7.3) | 53 (55.2)、95%CI[44.7, 65.4] |
| 独立評価委員会 (IRC) 評価 | 4 (4.2) | 39 (40.6) | 35 (36.5) | 7 (7.3) | 11 (11.5) | 43 (44.8)、95%CI[34.6, 55.3] |

例 (%)

安全性について、試験期間中又は投与終了後 28 日以内に 3 例の死亡例が認められた。死因は腸管穿孔、心停止及び死因不明各 1 例であり、死因不明の 1 例のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

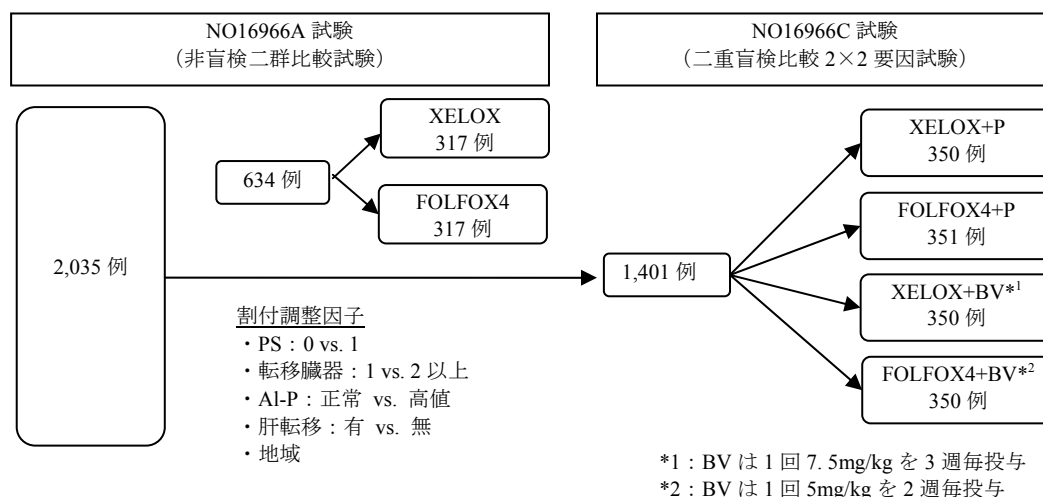
3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 NO16966、公表論文 : J Clin Oncol 2008; 26: 2006-12 及び 2013-19、実施期間 : 2003 年 7 月~2006 年 1 月 31 日データカットオフ、評価資料)

化学療法未治療例の転移性の結腸・直腸癌患者を対象として、①XELOX を含むすべての群 (総 XELOX 群 : XELOX、XELOX+プラセボ (以下、P) 及び XELOX+BV) が FOLFOX4 レジメン (以下、FOLFOX4) を含むすべての群 (総 FOLFOX4 群 : FOLFOX4、FOLFOX4+P 及び FOLFOX4+BV) に対して非劣性であることを検証すること、②化学療法 (XELOX 及び FOLFOX4) に対する BV の上乗せ効果を検証することを目的とした無作為化比較試験が、海外 216 施設で実施された。

本試験は、主治医評価に基づく無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS) を主要評価項目として、XELOX の FOLFOX4 に対する非劣性を検証する無作為化非盲検比較試験 (NO16966A 試験) として開始されたが、その後、試験実施計画書が改訂され、XELOX 又

は FOLFOX4 に BV 又は P を併用する 2×2 要因の無作為化二重盲検比較試験部分 (NO16966C 試験) が追加された。

本試験には 2,035 例が登録され、下図のとおり NO16966A 試験では FOLFOX4 群及び XELOX 群にそれぞれ 317 例が無作為割付され、NO16966C 試験では XELOX+P 群に 350 例、FOLFOX4+P 群に 351 例、XELOX+BV 群に 350 例及び FOLFOX4+BV 群に 350 例が無作為割付された (機構注: FOLFOX4+BV 群には投与開始前に同意撤回し、後に試験に再登録された 1 例が重複登録されている。)

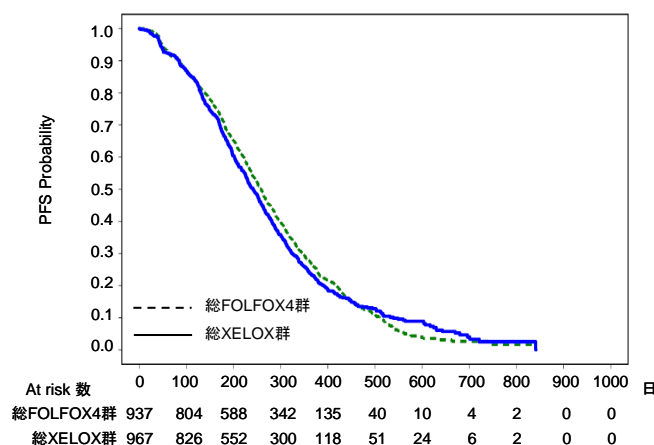


NO16966 試験の概略

本試験において無作為割付された症例のうち重複登録例 1 例を除いた 2,034 例が ITT 集団とされ、化学療法に対する BV の上乗せ効果を検証する解析の主要解析集団とされた。また、いずれかの治験薬を投与され、主な登録基準での逸脱がない 1,904 例が EPP (Eligible Patient Population) 集団と設定され、XELOX の FOLFOX4 に対する非劣性検証の主要解析集団とされた。さらに、本試験に登録され、治験薬が投与された 1,998 例 (XELOX 群 316 例、FOLFOX4 群 313 例、XELOX+P 群 339 例、FOLFOX4+P 群 336 例、XELOX+BV 群 353 例、FOLFOX4+BV 群 341 例) が安全性解析対象集団とされた。また、優越性検証及び非劣性検証の有意水準 (両側) は、2.5%とされた。

① 総 FOLFOX4 群に対する総 XELOX 群の非劣性検証 (EPP 集団)

総 XELOX 群及び総 FOLFOX4 群の PFS (主治医評価) の中央値は、それぞれ 241 日及び 259 日であった。総 FOLFOX4 群に対する総 XELOX 群の PFS のハザード比 (Hazard ratio: HR) は 1.05 (97.5% CI [0.94, 1.18]) であり、97.5% CI の上限値が、事前に設定した非劣性マージン 1.23 を下回ったため、総 FOLFOX4 群に対する総 XELOX 群の非劣性が示された。総 XELOX 群と総 FOLFOX4 群の PFS に関する Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりである。

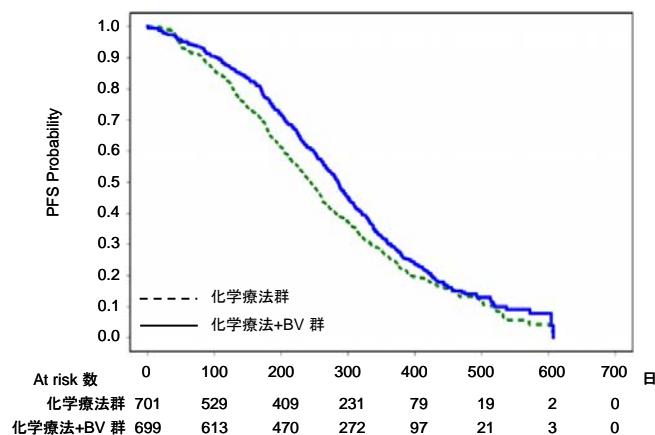


総 XELOX 群及び総 FOLFOX4 群の PFS の Kaplan-Meier 曲線

なお、副次的評価項目である全生存期間（Overall survival: OS）（2008年5月データカットオフ：OSの最終解析のためのデータカットオフ日）について、総 XELOX 群及び総 FOLFOX4 群の OS の中央値はそれぞれ 596 日及び 593 日であり、総 FOLFOX4 群に対する総 XELOX 群の HR は 0.96 (97.5%CI [0.86, 1.08]) であった。

② 化学療法群に対する化学療法+BV 群の優越性検証 (ITT 集団)

化学療法群（XELOX+P 及び FOLFOX4+P）及び化学療法+BV 群（XELOX+BV 及び FOLFOX4+BV）の PFS（主治医評価）の中央値は、それぞれ 244 日及び 285 日、HR は 0.83 (97.5%CI [0.72, 0.95]、 $p = 0.0023$ 、層別ログランク検定) であり、化学療法群に対する化学療法+BV 群の優越性が示された。化学療法群と化学療法+BV 群の PFS に関する Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりである。



化学療法+BV 群及び化学療法群の PFS の Kaplan-Meier 曲線

なお、副次的評価項目である OS（2008年5月データカットオフ：OSの最終解析のためのデータカットオフ日）について、化学療法群及び化学療法+BV 群の OS の中央値はそれぞれ 606 日及び 645 日であり、化学療法群に対する化学療法+BV 群の HR は 0.92 (97.5% CI [0.80, 1.05]、 $p = 0.1419$) であった。

安全性について、試験期間中又は治験薬投与終了後 28 日以内の各群の死亡例は、XELOX 群 28 例 (8.9%)、FOLFOX4 群 13 例 (4.2%)、XELOX+P 群 9 例 (2.7%)、FOLFOX4+P 群 7 例 (2.1%)、XELOX+BВ 群 19 例 (5.4%)、FOLFOX4+BВ 群 14 例 (4.1%) に認められた。各群における死因 (治験薬との因果関係の有無) は、下表のとおりであった。

試験期間中又は治験薬投与終了後 28 日以内の死亡例 (NO16966 試験)

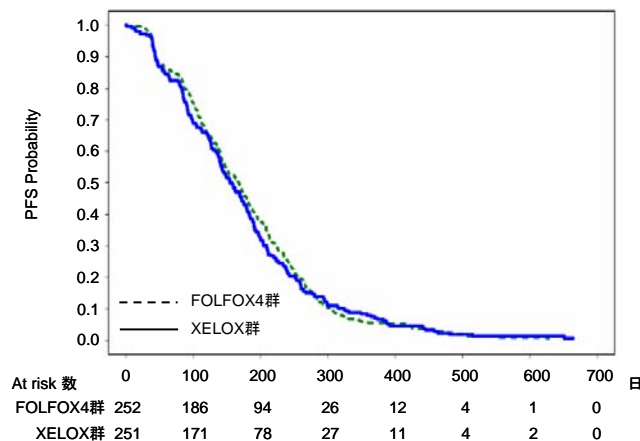
| 投与群 | 治験薬との因果関係 | |
|------------|---|---|
| | あり | なし |
| XELOX | 下痢 (3 例)、転移性直腸癌、急性心筋梗塞、肺塞栓症、肺線維症、敗血症、敗血症性ショック (各 1 例) | 転移性結腸癌 (4 例)、肺塞栓症 (2 例)、転移性結腸・直腸癌、結腸・直腸癌、結腸癌、心嚢液貯留、肺炎、呼吸不全、肝性脳症、脳出血、腸管穿孔、胃腸出血、消化管壊死、麻痺性イレウス、敗血症 (各 1 例) |
| FOLFOX4 | 心筋梗塞 (2 例)、心室細動、無酸素性脳症、腹膜炎、好中球減少性敗血症 (各 1 例) | 結腸・直腸癌、転移性結腸癌、心筋梗塞、心筋症、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全、頭部損傷 (各 1 例) |
| XELOX+P | 肺塞栓症 (2 例)、下痢、胃腸毒性、敗血症 (各 1 例) | 結腸・直腸癌、急性腎不全、多臓器不全、胃腸出血 (各 1 例) |
| FOLFOX4+P | 心停止、肺塞栓症、腸管虚血、敗血症性ショック、敗血症 (各 1 例) | 胃腸感染、肺炎 (各 1 例) |
| XELOX+BВ | 敗血症性ショック、突然死 (各 2 例)、心停止、不整脈、多臓器不全、下痢 (各 1 例) | 転移性結腸・直腸癌、結腸・直腸癌、腸管閉塞、心原性ショック、気胸、急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全、心肺不全、肺塞栓症、敗血症、全身健康状態低下 (各 1 例) |
| FOLFOX4+BВ | 肺塞栓症、血栓塞栓症、多臓器不全、発熱性好中球減少症、腸管穿孔 (各 1 例) | 敗血症性ショック (2 例)、転移性結腸癌、心筋梗塞、心肺停止、心肺不全、呼吸不全、胃腸出血、腹壁感染 (各 1 例) |

4) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 NO16967、公表論文：なし、実施期間：2003 年 7 月～2006 年 8 月 31 日データカットオフ、評価資料)

5-FU/LV とイリノテカン塩酸塩 (以下、CPT-11) の併用レジメンが一次治療として施行され、L-OHP の投与歴がない転移性結腸・直腸癌患者 (目標症例数 610 例) を対象として、XELOX と FOLFOX4 の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 87 施設で実施された。

本試験に登録された 627 例のうち治験薬の投与を受けた 619 例 (FOLFOX4 群：308 例、XELOX 群：311 例) が安全性解析対象集団とされた。病勢進行又は死亡以外の理由によって XELOX を 2 サイクル又は FOLFOX4 を 3 サイクル投与されなかった患者及び主な登録基準を逸脱した患者を除いた 503 例 (XELOX 群：251 例、FOLFOX4 群：252 例) が PPP (Per Protocol Population) 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は主治医評価に基づく PFS とされ、XELOX 群及び FOLFOX4 群の PFS 中央値は 154 日及び 168 日であった。FOLFOX4 群に対する XELOX 群の PFS の HR は 1.03 (95%CI [0.87, 1.24]) であり、95%CI の上限値が、事前に設定した非劣性マージン 1.30 を下回ったため、FOLFOX4 群に対する XELOX 群の非劣性が示された。各群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりである。



FOLFOX4 群及び XELOX 群の PFS の Kaplan-Meier 曲線

なお、副次的評価項目である OS について、XELOX 群及び FOLFOX4 群の OS の中央値はそれぞれ 388 日及び 401 日であり、XELOX 群の FOLFOX4 群に対する OS の HR は 1.07 (95% CI [0.88, 1.31]) であった。

安全性について、治験期間中又は治験薬投与終了後 28 日以内の死亡例は、XELOX 群 12 例 (4%)、FOLFOX4 群 11 例 (4%) に認められた。XELOX 群では病勢進行 9 例、肺塞栓症、肝不全及び敗血症各 1 例であり、FOLFOX4 群における死因は病勢進行及び肺塞栓症各 2 例、急性心筋梗塞、心不全、腸管閉塞、下部消化管出血、敗血症、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、FOLFOX4 群の肺塞栓症、敗血症及び肺炎各 1 例、XELOX 群の病勢進行 2 例及び敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 NP18587、公表論文：なし、実施期間：2005 年 8 月～2006 年 9 月 21 日データカットオフ、評価資料)

本試験に登録された化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者 36 例全例に治験薬 (カペシタビン及び L-OHP 単独、XELOX 及び XELOX+BV) が投与され、治験期間中に死亡例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する一次治療としての XELOX 及び XELOX+BV の有効性、並びに二次治療としての XELOX の有効性を評価する上で重要な試験は、進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療例及び二次治療例を対象にそれぞれ実施された海外第Ⅲ相試験 (NO16966 試験及び NO16967 試験) であると判断した。したがって、機構は、XELOX 及び XELOX+BV の有効性については、NO16966 試験及び NO16967 試験を中心に評価することとし、XELOX 及び XELOX+BV の安全性については、日本人患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (JO19380 試験) を中心に検討を行う方針とした。

なお、承認申請時には、一次治療例を対象としたカペシタビン単独投与による臨床試験成績が提出され (「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <提出された資料の概略> 臨床試験一覧」の表参照)、当該試験成績に基づきカペシタビン単独投与時の用法・用量も申請内容に含まれていた。しかし、承認申請後、申請資料として提出された試験成績は、5-FU/LV レジメン (急速静注レジメン) を対照として実施されており、当該試験成績を以て、現時点でのカペシタビン単独投与の臨床的位置付けを明確に示すことは困難であるとの結論に至り、申請者は本申請においては XELOX 及び XELOX+BV に関する用法・用量のみを

承認審査の対象とする旨の要望を提示した。上記の経緯により、機構は、本申請の審査においては、申請時の用法・用量のうち XELOX 及び XELOX+BV に関する内容のみを審査することとした。

2) 有効性について

機構は、以下の検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、XELOX 及び XELOX+BV の有効性は示されたと判断した。また、当該患者集団に対する二次治療として、XELOX の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 一次治療について

一次治療例を対象として実施された NO16966 試験について、主要評価項目は PFS と設定され、①総 FOLFOX4 群に対する総 XELOX 群の非劣性検証、及び②化学療法（FOLFOX4 又は XELOX）に対する BV を併用時の優越性検証が行われた。

i) XELOX の有効性について

NO16966 試験において FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性を検討した主な試験結果（サブグループ解析を含む）は以下のとおりであり、主要評価項目である PFS（主治医評価）について、FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性が検証された。

FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性に関する成績
(NO16966 試験 ; EPP 集団、主治医評価、2006 年 1 月 31 日カットオフデータ)

| 解析の位置付け | 投与群 | 症例数 | PFS の中央値 (日) | HR [97.5%CI] |
|---------|-------------------|-----|--------------|-------------------|
| 主要解析 | 総 FOLFOX4 | 937 | 259 | 1.05 [0.94, 1.18] |
| | 総 XELOX | 967 | 241 | |
| 副次解析 | FOLFOX4/FOLFOX4+P | 620 | 241 | 1.06 [0.92, 1.22] |
| | XELOX/XELOX+P | 630 | 220 | |
| | FOLFOX4+BV | 317 | 285 | 1.04 [0.84, 1.27] |
| | XELOX+BV | 337 | 281 | |
| 探索的な解析 | FOLFOX4 | 294 | 232 | 0.98 [0.81, 1.18] |
| | XELOX | 303 | 215 | |

一方、NO16966 試験の副次評価項目である独立評価委員会（IRC）評価による PFS では非劣性が示されていない（下表）。

FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性に関する成績
(NO16966 試験 ; EPP 集団、IRC 評価、2006 年 1 月 31 日カットオフデータ)

| 投与群 | PFS の中央値 (日) | PFS の HR [97.5%CI] |
|-----------|--------------|--------------------|
| 総 FOLFOX4 | 304 | 1.22 [1.05, 1.42] |
| 総 XELOX | 261 | |

機構は、主治医評価と IRC 評価とで上述したような差異が認められた原因について説明するよう求め、申請者は以下のとおり説明した。

以下に示すような両評価方法間での利用可能な情報量の違いによりイベント数の差異が生じたことが、両評価方法間で差異が認められた主要な原因と考える。

- ・ 主治医評価では CT、MRI、超音波及び PET 等すべての画像診断及び臨床情報を腫瘍の評価情報として用いていたのに対し、IRC 評価では CT と MRI のみが用いられたこと。
- ・ 主治医評価で病勢進行と判断した根拠資料が IRC に送付されなかった等、IRC が主治医評価で用いられたすべての資料を利用できなかったこと。
- ・ 評価期間について主治医評価ではデータカットオフまでのすべての治療期間（後治療期間及び追跡調査期間も含む）で病勢進行が確認されるまでとされたが、IRC 評価では、原則として主治医評価で病勢進行が確認された時点又は第 60 週の時点のうちいずれか

- 早いほうの時点までとされており、両評価方法間で当該評価期間に差異があったこと。
- ・ 主治医評価で病勢進行とされたが、IRC 評価では病勢進行と判断されなかった症例については、打切り症例として扱われたこと。
 - ・ 主治医評価では、評価期間外を含むすべての死亡が、IRC 評価では評価期間中の最終の画像評価日から 28 日以内の死亡のみが死亡として扱われたこと。

機構は、上記の説明を踏まえ、主治医評価の結果に基づき本試験の結果を解釈することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

主治医評価及び IRC 評価による PFS イベントの評価結果は、下表のとおりである。申請者は、以下に示す理由から、IRC 評価では長期フォローアップ時の病勢進行が結果に反映されていないことにより、各評価のイベント数に差が生じたと考える。したがって、より適切な解釈と一般化が可能である結果は主治医評価の結果であると考えられる。

- ・ 総 XELOX 群及び総 FOLFOX4 群における評価の一致割合はそれぞれ約 40%であり、一致割合は低かったが、一致割合に群間差は認められなかった。また、time-to-progression についても同様の結果が得られた。各評価の差異が、主治医評価のバイアスによるものであるという根拠は得られなかった。
- ・ 最終投与から 28 日以内までの腫瘍評価や観察結果に限定してイベントを定義し、この期間にイベントが起こらなかった被験者を、この期間内の最終腫瘍評価日で打切りとすると、主治医評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線は IRC 評価の曲線と同様の傾向を示した。
- ・ OS の結果は、主治医評価に基づく PFS の結果を支持するものであった。

主治医評価及び IRC 評価による PFS イベントの評価結果

| | 総 FOLFOX4 群 (n = 937) | 総 XELOX 群 (n = 967) |
|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 一致数 (一致割合) * | 390 (41.6%) | 420 (43.4%) |
| 主治医評価に基づくイベント数 | 715 (76.3%) | 708 (73.2%) |
| IRC 評価に基づくイベント数 | 411 (43.9%) | 430 (44.5%) |
| 主治医イベントあり・IRC イベントあり | 366 (39.1%) | 383 (39.6%) |
| 主治医イベントあり・IRC イベントなし | 349 (37.2%) | 325 (33.6%) |
| 主治医イベントなし・IRC イベントあり | 45 (4.8%) | 47 (4.9%) |
| 主治医イベントなし・IRC イベントなし | 177 (18.9%) | 212 (21.9%) |

*：一致の定義：両評価者でイベントありと判断し、その時点が±14 日以内である場合、又は両評価者でイベントなしと判断した場合

機構は、以下のように考える。

主治医評価と IRC 評価の PFS が異なった原因が、利用している情報量の違いによるものであるのか、評価者の違いによるものであるのか、判断することは困難であると考えられる。PFS を評価する際には、評価指標の客観性を担保するためにも IRC 評価の結果を重視する必要があると考える。しかし、以下の理由等を総合的に勘案し、主治医評価の結果に大きな偏りが生じている可能性は低いと考える。したがって、主治医評価の結果に基づき各群の PFS を評価することは可能と判断した。

- ・ 両評価者の一致割合は低かったものの、総 XELOX 群と総 FOLFOX4 群の一致割合に差は認められていないことから、主治医評価に大きな偏りがないと判断する申請者の考えは理解できること
- ・ 両評価者のイベント数の差は、IRC 評価の利用可能な情報が主治医評価と比較して少なかったことに伴う打切り例の増加に起因するところが大きいと考えられること
- ・ OS は主治医評価の PFS の結果を支持していること

主要評価項目として設定された PFS の結果より、総 FOLFOX4 群に対する総 XELOX 群の非劣性が示されており、また、探索的な結果ではあるもののサブグループ解析の結果からも、BV の併用の有無にかかわらず XELOX の FOLFOX4 に対するハザード比はほぼ同じであることから、XELOX の一次治療としての有効性は期待できると判断した。

ii) XELOX に対する BV の上乗せ効果について

化学療法 (FOLFOX4+P 又は XELOX+P) に対する化学療法+BV (FOLFOX4+BV 又は XELOX+BV) の優越性を検討した NO16966 試験の結果 (サブグループ解析を含む) は以下のとおりであり、主要評価項目である PFS (主治医評価) を指標とし、化学療法に対する化学療法+BV 群の優越性が検証された。

化学療法に対する化学療法+BV の優越性に関する成績
(NO16966 試験 ; ITT 集団、2006 年 1 月 31 日カットオフデータ)

| 解析の位置付け | 投与群 | 症例数 | PFS の中央値 (日) | HR [97.5%CI] p 値 (層別 Log-Rank 検定) |
|---------|---------------------|-----|--------------|--------------------------------------|
| 主要解析 | FOLFOX4+P/XELOX+P | 701 | 244 | 0.83 [0.72, 0.95] p = 0.0023 |
| | FOLFOX4+BV/XELOX+BV | 699 | 285 | |
| 副次解析 | FOLFOX4+P | 351 | 261 | 0.89 [0.73, 1.08] p = 0.1871 |
| | FOLFOX4+BV | 349 | 286 | |
| | XELOX+P | 350 | 225 | 0.77 [0.63, 0.94] p = 0.0026 |
| | XELOX+BV | 350 | 282 | |

機構は、一次治療としての XELOX への BV の上乗せ効果について、以下のように考える。

主要評価項目として設定された PFS の結果より、一次治療としての化学療法 (XELOX 又は FOLFOX4) への BV の上乗せ効果は示されており、また、探索的な結果ではあるが、サブグループ解析の結果からも、XELOX への BV の上乗せ効果が示されていることから、一次治療としての XELOX への BV の上乗せ効果は示されたと判断した。

なお、IRC 評価においても同様の傾向を示していること (HR 0.70 (97.5% CI [0.58, 0.83])) を確認した。

(2) 二次治療について

NO16967 試験において、FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性検証の結果は以下のとおりであり、主要評価項目である PFS (主治医評価) の HR は 1.03 (95%CI [0.87, 1.24]) であり、HR の 95%CI の上限値が非劣性マージン (1.30) を下回ったことから、FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性が検証されたため、機構は、二次治療における XELOX の有効性は示されたと判断した。

なお、IRC 評価においても PFS は同様の傾向を示していること (HR 0.93 (95% CI [0.74, 1.17])) を確認した。

FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性に関する成績
(NO16967 試験 ; PPP 集団、主治医評価、2006 年 8 月 31 日カットオフデータ)

| 投与群 | PFS の中央値 (イベント数) | PFS の HR [95%CI] |
|---------|------------------|-------------------|
| FOLFOX4 | 168 (247) | 1.03 [0.87, 1.24] |
| XELOX | 154 (244) | |

3) 安全性について

機構は、申請者が XELOX、FOLFOX4 及び BV に特徴的であると説明している有害事象 (下表、及び発現割合の高い器官別大分類有害事象 (胃腸障害、血液及びリンパ系障害、感染症及び寄生虫症、並びに心臓障害)) を中心に以下の検討を行った。

化学療法（XELOX 及び FOLFOX 4）及び BV に特徴的な有害事象

| 化学療法 | BV |
|-----------------------|-----------|
| 好中球／顆粒球減少症（Grade 3/4） | タンパク尿 |
| 神経毒性（Grade 3/4） | 高血圧 |
| 下痢（Grade 3/4） | 創傷治癒合併症 |
| 悪心・嘔吐（Grade 3/4） | 動脈血栓塞栓症 |
| 口内炎（Grade 3/4） | 静脈血栓塞栓症 |
| 手足症候群（Grade 3） | 消化管穿孔 |
| 心臓障害（SOC） | 瘻孔又は腹腔内膿瘍 |
| 肝機能検査値の上昇 | 出血 |

その結果、XELOX 及び XELOX+BV 投与時には、カペシタビン、L-OHP 及び BV が併用された場合に、特に注意すべき新たな有害事象の発現は認められておらず、適切な休薬や減量を行うことにより、いずれの治療法も忍容可能であると判断した。しかしながら、多剤の併用により、広範囲な臓器で強く、様々な毒性が発現すること、並びに XELOX と FOLFOX4 では安全性プロファイルが異なる点には注意が必要と考える。したがって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が、患者の状態を把握した上で適切な治療法を選択し、投与中には十分な患者観察を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) XELOX と FOLFOX4 との安全性プロファイルの比較について

一次治療例を対象とした NO16966 試験において、FOLFOX4 群（A 試験の FOLFOX4 群及び C 試験の FOLFOX4+P 群）及び XELOX 群（A 試験の XELOX 群及び C 試験の XELOX+P 群）の Grade 3/4 の有害事象発現割合はそれぞれ 78.3%（508/649 例）及び 71.5%（468/655 例）、Grade 4 の有害事象発現割合はそれぞれ 24.8%（161/649 例）及び 12.4%（81/655 例）であった。特徴的な有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

特徴的な有害事象の比較（FOLFOX4*¹及び XELOX*²、NO16966 試験）

| 事象名 | | FOLFOX4, n = 649 例数 (%) | | XELOX, n = 655 例数 (%) | |
|------------|------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 器官別 大分類 | 胃腸障害 | 604 (93.1) | 165 (25.4) | 606 (92.5) | 214 (32.7) |
| | 血液及びリンパ系障害 | 449 (69.2) | 320 (49.3) | 312 (47.6) | 104 (15.9) |
| | 心臓障害 | 40 (6.2) | 9 (1.4) | 27 (4.1) | 6 (0.9) |
| | 感染症及び寄生虫症 | 292 (45.0) | 68 (10.5) | 211 (32.2) | 46 (7.0) |
| 下痢 | | 393 (60.6) | 73 (11.2) | 429 (65.5) | 132 (20.2) |
| 悪心・嘔吐 | | 452 (69.6) | 46 (7.1) | 464 (70.8) | 51 (7.8) |
| 口内炎 | | 242 (37.3) | 13 (2.0) | 140 (21.4) | 8 (1.2) |
| 好中球／顆粒球減少症 | | 380 (58.6) | 284 (43.8) | 180 (27.5) | 46 (7.0) |
| 発熱性好中球減少症 | | 31 (4.8) | 31 (4.8) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 手足症候群 | | 66 (10.2) | 8 (1.2) * ³ | 198 (30.2) | 40 (6.1) * ³ |
| 神経毒性 | | 516 (79.5) | 107 (16.5) | 534 (81.5) | 114 (17.4) |
| 消化管穿孔 | | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| 出血 | | 171 (26.3) | 7 (1.1) | 136 (20.8) | 13 (2.0) |
| 動脈血栓塞栓症 | | 11 (1.7) | 8 (1.2) | 6 (0.9) | 4 (0.6) |
| 静脈血栓塞栓症 | | 84 (12.9) | 41 (6.3) | 53 (8.1) | 25 (3.8) |
| 高血圧 | | 37 (5.7) | 5 (0.8) | 20 (3.1) | 5 (0.8) |
| タンパク尿 | | 19 (2.9) | 0 | 12 (1.8) | 0 |
| 創傷治癒合併症 | | 9 (1.4) | 4 (0.6) | 5 (0.8) | 0 |
| 瘻孔又は腹腔内膿瘍 | | 6 (0.9) | 5 (0.8) | 3 (0.5) | 1 (0.2) |

*1：FOLFOX4 及び FOLFOX4+P 群

*2：XELOX 及び XELOX+P 群

*3：Grade 3 のみが規定されている。

FOLFOX4 群に比べ XELOX 群で発現割合が高かった有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（以下、手足症候群）及び Grade 3/4 の胃腸障害（主な事象は下痢）であった。

一方、XELOX 群に比べ FOLFOX4 群で発現割合が高かった有害事象は、器官別大分類で血液及びリンパ系障害並びに感染症及び寄生虫症、基本語で好中球／顆粒球減少症、発熱性好中球減少症及び口内炎であった。

なお、神経毒性の発現割合は全 Grade 及び Grade 3/4 共に両群で同様であった。

二次治療例を対象とした NO16967 試験において、FOLFOX4 群及び XELOX 群の Grade 3/4 の有害事象発現割合はそれぞれ 72.4%（223/308 例）及び 60.1%（187/311 例）、Grade 4 の有害事象発現割合は 22.7%（70/308 例）及び 4.8%（15/311 例）であった。特徴的な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、両群の有害事象の発現状況は NO16966 試験と同様の傾向であった。

特徴的な有害事象の比較 (NO16967 試験)

| 事象名 | | FOLFOX4, n = 308 | | XELOX, n = 311 | |
|------------|------------|------------------|------------|----------------|------------|
| | | 例数 (%) | | 例数 (%) | |
| | | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 器官別 大分類 | 胃腸障害 | 267 (86.7) | 61 (19.8) | 277 (89.1) | 102 (32.8) |
| | 血液及びリンパ系障害 | 176 (57.1) | 125 (40.6) | 95 (30.5) | 31 (10.0) |
| | 心臓障害 | 8 (2.6) | 2 (0.6) | 13 (4.2) | 2 (0.6) |
| | 感染症及び寄生虫症 | 104 (33.8) | 19 (6.2) | 71 (22.8) | 13 (4.2) |
| 下痢 | | 150 (48.7) | 15 (4.9) | 177 (56.9) | 62 (19.9) |
| 悪心・嘔吐 | | 191 (62.0) | 15 (4.9) | 205 (65.9) | 17 (5.5) |
| 口内炎 | | 93 (30.2) | 4 (1.3) | 42 (13.5) | 1 (0.3) |
| 好中球／顆粒球減少症 | | 149 (48.4) | 108 (35.1) | 56 (18.0) | 14 (4.5) |
| 発熱性好中球減少症 | | 11 (3.6) | 11 (3.6) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 手足症候群 | | 18 (5.8) | 2 (0.6) * | 70 (22.5) | 11 (3.5) * |
| 神経毒性 | | 225 (73.1) | 26 (8.4) | 222 (71.4) | 27 (8.7) |
| 消化管穿孔 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | | 47 (15.3) | 5 (1.6) | 43 (13.8) | 3 (1.0) |
| 動脈血栓塞症 | | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 5 (1.6) | 3 (1.0) |
| 静脈血栓塞症 | | 23 (7.5) | 13 (4.2) | 13 (4.2) | 6 (1.9) |
| 高血圧 | | 10 (3.2) | 4 (1.3) | 10 (3.2) | 2 (0.6) |
| タンパク尿 | | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 創傷治癒合併症 | | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 瘻孔又は腹腔内膿瘍 | | 7 (2.3) | 6 (1.9) | 3 (1.0) | 0 |

* : Grade 3 のみが規定されている。

機構は、XELOX と FOLFOX4 の安全性プロファイルの差異について、以下のように考える。

一次治療例及び二次治療例いずれにおいても、XELOX では手足症候群と下痢の発現割合が高い一方、FOLFOX4 では好中球／顆粒球減少症や発熱性好中球減少症の発現割合が高く、レジメン間で安全性プロファイルに差異が認められた。また、両レジメンに共通の L-OHP に特徴的な神経毒性については、L-OHP の 1 回の投与量は異なっていたものの (XELOX: 130mg/m²/日を 3 週間隔投与、FOLFOX4: 85mg/m²/日を 2 週間隔投与)、両レジメンで発現割合は同様であった。以上より、各レジメンについて認められる有害事象のプロファイルの異同に関する情報提供を申請者が適切に行い、患者の状態を勘案した上で、適切な患者選択及び投与中の管理を行う必要があると考える。

(2) XELOX+BV の安全性プロファイルについて

XELOX+BV の安全性プロファイルについて、①XELOX 及び②FOLFOX4+BV とそれぞれ

比較検討した。NO16966C 試験において、XELOX+P 群 (339 例)、XELOX+BV 群 (353 例) 及び FOLFOX4+BV 群 (341 例) の Grade 3/4 の有害事象発現割合はそれぞれ 69.9% (237 例)、75.6% (267 例) 及び 84.5% (288 例)、Grade 4 の有害事象発現割合はそれぞれ 10.6% (36 例)、16.7% (59 例) 及び 30.2% (103 例) であった。特徴的な有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

特徴的な有害事象の比較 (NO16966C 試験)

| 事象名 | | XELOX+P n = 339、例数 (%) | | XELOX+BV n = 353、例数 (%) | | FOLFOX4+P n = 336、例数 (%) | | FOLFOX4+BV n = 341、例数 (%) | |
|------------|----------------|---------------------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| | | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 器官別 大分類 | 胃腸障害 | 311 (91.7) | 112 (33.0) | 325 (92.1) | 131 (37.1) | 312 (92.9) | 71 (21.1) | 319 (93.5) | 94 (27.6) |
| | 血液及び リンパ系障害 | 149 (44.0) | 48 (14.2) | 125 (35.4) | 44 (12.5) | 233 (69.3) | 167 (49.7) | 228 (66.9) | 158 (46.3) |
| | 心臓障害 | 15 (4.4) | 2 (0.6) | 31 (8.8) | 14 (4.0) | 20 (6.0) | 1 (0.3) | 23 (6.7) | 10 (2.9) |
| | 感染症及び 寄生虫症 | 111 (32.7) | 20 (5.9) | 139 (39.4) | 21 (5.9) | 158 (47.0) | 31 (9.2) | 163 (47.8) | 30 (8.8) |
| 下痢 | | 212 (62.5) | 69 (20.4) | 224 (63.5) | 77 (21.8) | 200 (59.5) | 34 (10.1) | 218 (63.9) | 44 (12.9) |
| 悪心・嘔吐 | | 239 (70.5) | 27 (8.0) | 252 (71.4) | 38 (10.8) | 224 (66.7) | 13 (3.9) | 235 (68.9) | 25 (7.3) |
| 口内炎 | | 76 (22.4) | 6 (1.8) | 102 (28.9) | 7 (2.0) | 131 (39.0) | 6 (1.8) | 142 (41.6) | 12 (3.5) |
| 好中球／顆粒球減少症 | | 91 (26.8) | 26 (7.7) | 70 (19.8) | 25 (7.1) | 204 (60.7) | 153 (45.5) | 188 (55.1) | 137 (40.2) |
| 発熱性好中球減少症 | | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 4 (1.1) | 4 (1.1) | 16 (4.8) | 16 (4.8) | 15 (4.4) | 15 (4.4) |
| 手足症候群 | | 103 (30.4) | 19* (5.6) | 139 (39.4) | 42* (11.9) | 36 (10.7) | 4* (1.2) | 46 (13.5) | 7* (2.1) |
| 神経毒性 | | 290 (85.5) | 63 (18.6) | 296 (83.9) | 66 (18.7) | 283 (84.2) | 67 (19.9) | 280 (82.1) | 61 (17.9) |
| 消化管穿孔 | | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 出血 | | 75 (22.1) | 6 (1.8) | 82 (23.2) | 6 (1.7) | 100 (29.8) | 2 (0.6) | 130 (38.1) | 7 (2.1) |
| 動脈血栓塞栓症 | | 4 (1.2) | 3 (0.9) | 9 (2.5) | 7 (2.0) | 6 (1.8) | 4 (1.2) | 8 (2.3) | 5 (1.5) |
| 静脈血栓塞栓症 | | 21 (6.2) | 9 (2.7) | 34 (9.6) | 22 (6.2) | 43 (12.8) | 24 (7.1) | 58 (17.0) | 32 (9.4) |
| 高血圧 | | 16 (4.7) | 4 (1.2) | 61 (17.3) | 15 (4.2) | 27 (8.0) | 4 (1.2) | 70 (20.5) | 11 (3.2) |
| タンパク尿 | | 11 (3.2) | 0 | 14 (4.0) | 1 (0.3) | 19 (5.7) | 0 | 21 (6.2) | 3 (0.9) |
| 創傷治癒合併症 | | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.8) | 1 (0.3) | 4 (1.2) | 2 (1.6) | 9 (2.6) | 0 |
| 瘻孔又は腹腔内膿瘍 | | 2 (0.6) | 0 | 4 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 10 (2.9) | 4 (1.2) |

* : Grade 3 のみが規定されている。

XELOX+P 群と比較して XELOX+BV 群で発現割合が高かった有害事象は、心臓障害、手足症候群、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、高血圧及びタンパク尿であり、手足症候群を除くこれらの事象はいずれも BV に特徴的な有害事象であった。また、XELOX+BV 群と FOLFOX4+BV 群の比較においては、FOLFOX4+BV 群では、特に血液毒性 (好中球／顆粒球減少症、発熱性好中球減少症) の発現割合が XELOX+BV 群より高かった。

機構は、XELOX+BV 投与時の安全性について、以下のように考える。

NO16966 試験結果より、XELOX+BV 投与時には、XELOX と比較して併用される BV に特徴的な有害事象、即ち、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 等のうち、一部の発現割合が高くなることから、BV に特徴的な有害事象 (「平成 19 年 2 月 14 日付審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL」参照) については、XELOX+BV 投与時にも注意すべきであると考え。加えて、XELOX+BV における手足症候群の発現割合は、全 Grade で 39.4% (139 例)、Grade 3/4 で 11.9% (42 例) であり、XELOX 及び FOLFOX4+BV と比較して高く、また重症例も多く認められたことから注意する必要があると考える。なお、FOLFOX4+BV と XELOX+BV では、BV の 1 回投与量及び投与間隔が異なっていたものの (XELOX: BV は 7.5mg/kg を 3 週間隔投与、FOLFOX4: BV は 5mg/kg を 2 週間間隔投与)、両レジメン間で BV に特徴的な有害事象等その他の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

(3) XELOX 及び XELOX+BV の国内外での安全性の比較について

国内 JO19380 試験 (2007 年 12 月 7 日データカットオフ) 及び海外 NO16966 試験における安全性の比較は以下のとおりであった。

安全性の要約の比較 (NO16966 試験及び JO19380 試験)

| 項目 | NO16966 試験 | | JO19380 試験 | |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | XELOX* n = 655 例数 (%) | XELOX+BV n = 353 例数 (%) | XELOX n = 6 例数 (%) | XELOX+BV n = 58 例数 (%) |
| 有害事象発現例数 | 649 (99.1) | 351 (99.4) | 6 (100) | 58 (100) |
| 副作用発現例数 | 642 (98.0) | 349 (98.9) | 6 (100) | 58 (100) |
| Grade 3/4 の有害事象発現例数 | 468 (71.5) | 267 (75.6) | 3 (50.0) | 34 (58.6) |
| Grade 4 の発現例数 | 81 (12.4) | 59 (16.7) | 0 | 2 (3.4) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 237 (36.2) | 131 (37.1) | 0 | 13 (22.4) |
| 重篤な副作用発現例数 | 147 (22.4) | 94 (26.6) | 0 | 8 (13.8) |
| 有害事象による投与中止例 | 170 (26.0) | 109 (30.9) | 0 | 6 (10.3) |
| 副作用による死亡 | 16 (2.4) | 8 (2.3) | 0 | 0 |

*: XELOX 及び XELOX+P 群

特徴的な有害事象の比較 (NO16966 試験及び JO19380 試験)

| 事象名 | NO16966 試験 | | | | JO19380 試験 | | | | |
|------------|--|---------------|-------------------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| | XELOX* [†] n = 655 例数 (%) | | XELOX+BV n = 353 例数 (%) | | XELOX n = 6 例数 (%) | | XELOX + BV n = 58 例数 (%) | | |
| | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | |
| 器官別 大分類 | 胃腸障害 | 606 (92.5) | 214 (32.7) | 325 (92.1) | 131 (37.1) | 6 (100) | 0 | 55 (94.8) | 9 (15.5) |
| | 血液及び リンパ系障害 | 312 (47.6) | 104 (15.9) | 125 (35.4) | 44 (12.5) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 36 (62.1) | 12 (20.7) |
| | 心臓障害 | 27 (4.1) | 6 (0.9) | 31 (8.8) | 14 (4.0) | 0 | 0 | 5 (8.6) | 0 |
| | 感染症及び 寄生虫症 | 211 (32.2) | 46 (7.0) | 139 (39.4) | 21 (5.9) | 2 (33.3) | 0 | 33 (56.9) | 4 (6.9) |
| 下痢 | 429 (65.5) | 132 (20.2) | 224 (63.5) | 77 (21.8) | 4 (66.7) | 0 | 32 (55.2) | 2 (3.4) | |
| 悪心・嘔吐 | 464 (70.8) | 51 (7.8) | 252 (71.4) | 38 (10.8) | 6 (100) | 0 | 46 (79.3) | 1 (1.7) | |

| | | | | | | | | |
|------------|---------------|---------------------------|---------------|----------------------------|-------------|---------------------------|--------------|--------------------------|
| 口内炎 | 140 (21.4) | 8 (1.2) | 102 (28.9) | 7 (2.0) | 2 (33.3) | 0 | 33 (56.9) | 1 (1.7) |
| 好中球／顆粒球減少症 | 180 (27.5) | 46 (7.0) | 70 (19.8) | 25 (7.1) | 3 (50.0) | 0 | 30 (51.7) | 9 (15.5) |
| 発熱性好中球減少症 | 6 (0.9) | 6 (0.9) | 4 (1.1) | 4 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手足症候群 | 198 (30.2) | 40* ² (6.1) | 139 (39.4) | 42* ² (11.9) | 4 (66.7) | 1* ² (16.7) | 45 (77.6) | 1* ² (1.7) |
| 神経毒性 | 534 (81.5) | 114 (17.4) | 296 (83.9) | 66 (18.7) | 6 (100) | 1 (16.7) | 55 (94.8) | 10 (17.2) |
| 消化管穿孔 | 3 (0.5) | 3 (0.5) | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | 136 (20.8) | 13 (2.0) | 82 (23.2) | 6 (1.7) | 1 (16.7) | 0 | 29 (50.2) | 1 (1.7) |
| 動脈血栓塞栓症 | 6 (0.9) | 4 (0.6) | 9 (2.5) | 7 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈血栓塞栓症 | 53 (8.1) | 25 (3.8) | 34 (9.6) | 22 (6.2) | 0 | 0 | 3 (5.2) | 1 (1.7) |
| 高血圧 | 20 (3.1) | 5 (0.8) | 61 (17.3) | 15 (4.2) | 0 | 0 | 16 (27.6) | 3 (5.2) |
| タンパク尿 | 12 (1.8) | 0 | 14 (4.0) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 16 (27.6) | 1 (1.7) |
| 創傷治癒合併症 | 5 (0.8) | 0 | 3 (0.8) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 |
| 瘻孔又は腹腔内膿瘍 | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 4 (1.1) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

*1：XELOX 及び XELOX+P 群

*2：Grade 3 のみが規定されている。

申請者は、JO19380 試験と NO16966 試験における安全性を比較し、以下のとおり考察している。

JO19380 試験では、NO16966 試験と比較して、重篤な有害事象及び副作用、Grade 3/4 及び Grade 4 の有害事象、並びに有害事象による投与中止の発現割合は低く、曝露状況にも大きな違いは認められなかったことから、日本人に対する XELOX + BV の忍容性に大きな問題はないと推察される。加えて、XELOX についても、日本人の症例数が少なく、国内外試験間での比較に限界はあるものの、同様に日本人での忍容性に大きな問題はないと推察される。

XELOX+BV について、NO16966 試験に比べて JO19380 試験で発現割合が高かった有害事象（全 Grade）は、悪心・嘔吐、口内炎、好中球／顆粒球減少症、手足症候群、神経毒性、出血、高血圧及びタンパク尿であり、Grade 3/4 の有害事象では、好中球／顆粒球減少症であった。

また、XELOX について、NO16966 試験に比べて JO19380 試験で発現割合が高かった有害事象（全 Grade）は、悪心・嘔吐、口内炎、好中球／顆粒球減少症、手足症候群、神経毒性であった。

機構は、日本人における XELOX 及び XELOX+BV の安全性について、以下のよう考える。

日本人における安全性情報は限られており、日本人と外国人における安全性プロファイルを厳密に比較することは難しいが、XELOX 及び XELOX+BV のいずれについても、一部の有害事象の発現割合に日本人と外国人の間で差異がみられているものの、海外 NO16966 試験と比較して国内 JO19380 試験では、重篤な有害事象及び副作用、Grade 3/4 及び Grade 4 の有害事象、並びに有害事象による投与中止の発現割合が低かった。以上より、日本人においても XELOX 及び XELOX+BV は忍容可能であると判断した。

(4) 国内外での休薬・減量の状況について

NO16966 試験における投与期間、休薬・減量の状況は下表のとおりであった。

休薬・減量の状況 (NO16966 試験)

| | 2 群比較 | | 4 群比較 | | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
| | FOLFOX4 ^{*1} n = 649 | XELOX ^{*2} n = 655 | FOLFOX4+P n = 336 | FOLFOX4+BV n = 341 | XELOX+P n = 339 | XELOX+BV n = 353 |
| 投与期間の中央値 (日) | 170.0 | 162.0 | 183.0 | 193.0 | 163.0 | 186.0 |
| 規定サイクル ^{*3} の投与を完了した症例数 (%) | 44 (7) | 60 (9) | 29 (9) | 50 (15) | 37 (11) | 51 (14) |
| 投与サイクルの開始時期の遅延がみられた症例数 ^{*4} (%) | 484 (74.6) | 402 (61.6) | 256 (76.2) | 253 (74.2) | 219 (64.8) | 222 (63.1) |
| 休薬した症例数 ^{*5} (%) | 51 (7.9) | 98 (15.0) | 30 (8.9) | 30 (8.8) | 47 (13.9) | 52 (14.8) |
| 減量した症例数 | | | | | | |
| L-OHP (%) | 288 (44.4) | 257 (39.2) | 157 (46.7) | 160 (46.9) | 134 (39.5) | 154 (43.6) |
| 5-FU/カペシタビン (%) | 226 (34.8) | 190 (29.0) | 116 (34.5) | 133 (39.0) | 103 (30.4) | 127 (36.0) |
| 初回減量までの日数の中央値 | | | | | | |
| L-OHP (日) | 92.0 | 108.0 | 105.5 | 86.0 | 109.0 | 109.0 |
| 5-FU/カペシタビン (日) | 70.0 | 78.0 | 71.0 | 71.0 | 80.0 | 64.0 |

*1: FOLFOX4 及び FOLFOX4+P

*2: XELOX 及び XELOX+P

*3: FOLFOX4 は 24 サイクル (48 週)、XELOX は 16 サイクル (48 週)

*4: 5-FU 又はカペシタビンの投与サイクルの開始時期が遅延した症例数

*5: 投与サイクルの途中で 5-FU 又はカペシタビンを休薬した症例数

XELOX 群 (XELOX 及び XELOX+P) では、FOLFOX4 群 (FOLFOX4 及び FOLFOX4+P) と比較して投与サイクルの開始時期の遅延及び減量に至った症例割合が低く、有害事象により休薬に至った症例割合が高かった。また、XELOX+P 群と XELOX+BV 群の比較では、XELOX+BV 群で L-OHP 及びカペシタビンの減量に至った症例割合がやや高かった。

NO16967 試験における投与期間、休薬・減量の状況は下表のとおりであった。

休薬・減量の状況 (NO16967 試験)

| | FOLFOX4 n = 308 | XELOX n = 311 |
|--|--------------------|------------------|
| 投与期間の中央値 (日) | 119.0 | 120.0 |
| 規定サイクル ^{*1} の投与を完了した症例数 (%) | 97 (31) | 104 (33) |
| 投与サイクルの開始時期の遅延がみられた症例数 ^{*2} (%) | 184 (59.7) | 150 (48.2) |
| 休薬した症例数 ^{*3} (%) | 15 (4.9) | 53 (17.0) |
| 減量に至った症例数 | | |
| L-OHP (%) | 97 (31.5) | 89 (28.6) |
| 5-FU/カペシタビン (%) | 85 (27.6) | 77 (24.8) |
| 初回減量までの日数の中央値 | | |
| L-OHP (日) | 64.0 | 60.0 |
| 5-FU/カペシタビン (日) | 59.0 | 50.0 |

*1: FOLFOX4 は 12 サイクル (24 週)、XELOX は 8 サイクル (24 週)

*2: 5-FU 又はカペシタビンの投与サイクルの開始時期が遅延した症例数

*3: 投与サイクルの途中で 5-FU 又はカペシタビンを休薬した症例数

XELOX 群では、FOLFOX4 群と比較して投与サイクルの開始時期の遅延となった症例割合が低く、有害事象により休薬に至った症例割合は高かった。また、有害事象により減量に至った症例割合及び初回減量までの日数の中央値に大きな違いは認められなかった。

なお、JO19380 試験の XELOX 投与例 (6 例) 及び XELOX+BV 投与例 (58 例) それぞれにおいて、投与期間中央値は 196.5 日及び 232.0 日、投与サイクルの開始時期の遅延がみられた症例数は 5 例 (83.3%) 及び 48 例 (82.8%)、休薬した症例数は 0 例及び 10 例 (17.2%) であった。また、減量に至った症例数 (症例割合、初回減量までの日数の中央値) は、XELOX 投与例でカペシタビン 3 例 (50%、98 日) 及び L-OHP 1 例 (16.7%、120 日)、XELOX+BV

投与例でカペシタビン 31 例 (53.4%、113 日) 及び L-OHP 30 例 (51.7%、128 日) であった。

機構は、以下のように考える。

NO16966 試験及び NO16967 試験それぞれで FOLFOX4 と比較して XELOX で休薬となった症例割合がいずれも高くなっていること、FOLFOX4 で投与サイクルの開始時期の遅延がみられた症例割合が XELOX より高いこと等、レジメンによって休薬・減量の状況に差異がみられた。また、一次治療の XELOX+BV については、国内外ともに L-OHP 及びカペシタビンの減量に至る症例割合が XELOX より高く、BV を併用することにより忍容性が低下する可能性が考えられた。さらに、日本人と外国人の比較においては、XELOX 及び XELOX+BV いずれも海外試験と比較して国内試験で投与サイクルの開始時期の遅延、カペシタビンの減量に至った症例の割合が高い等、休薬・減量の状況に差異がみられた。以上より、日本人においても XELOX 及び XELOX+BV 使用にあたっては、患者の状態を慎重に把握し、休薬・減量基準を遵守する必要があると考える。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、以下の検討の結果、XELOX+BV 及び XELOX が進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療例に対し、XELOX が二次治療例に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 一次治療について

申請者は、進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療の治療体系について、以下のように説明している。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドライン (以下、NCCN 治療ガイドライン) の 2008 年 ver.1 では、進行・転移性結腸・直腸癌患者の化学療法として、Intensive therapy に耐えられる患者に対し、FOLFOX+BV、CapeOX (XELOX) +BV、FOLFIRI+BV 及び 5-FU/LV+BV (持続静注レジメン) が一次治療として推奨されている。一方、Intensive therapy に耐えられない患者に対しては、カペシタビン±BV、持続静注 5-FU/LV ±BV が一次治療として推奨されている。本邦では、進行・転移性結腸・直腸癌の化学療法として急速静注 5-FU/I-LV が標準療法とされてきたが、2005 年 2 月に持続静注 5-FU/I-LV、2005 年 3 月に L-OHP、2007 年 4 月に BV が承認されたことにより、FOLFOX、FOLFIRI や FOLFOX+BV が進行・再発の結腸・直腸癌に対して使用可能となった。「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005 年版」(大腸癌研究会編、金原出版株式会社、2005 年) では、国内で使用可能な治療レジメンとして FOLFOX、FOLFIRI、IFL、5FU/I-LV 及び UFT/LV が挙げられている。

機構は、進行・再発の結腸・直腸癌に対する一次治療として推奨されるレジメンについて、及び各レジメンの使い分けについて、臨床試験成績に基づいて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

BV 及び BV と併用するそれぞれの化学療法に特有の安全性プロファイル及び化学療法を行う個々の患者の状態を考慮して医師が治療法を選択するべきであると考え。しかし、以下の理由により、一次治療が外来で行われ、かつ経口剤の内服が可能と考えられる場合は、XELOX+BV 療法が第一選択として推奨されると考える。また、当該患者層のうち BV の投与が不適と判断される患者 (BV 特有の副作用が重篤化するおそれのある既往症、合併症等を有する患者) に対しては、XELOX の使用が推奨されると考える。

- ・ NO16966 試験において、PFS を指標として進行・転移性結腸・直腸癌患者に対する一次治療として BV の化学療法 (XELOX 又は FOLFOX4) への上乗せ効果が認められていること

- ・ NO16966 試験において、進行・転移性結腸・直腸癌患者に対する一次治療としての XELOX は、PFS に関して FOLFOX4 に対する非劣性を示したこと
- ・ XELOX+BV と FOLFOX4+BV とでは、化学療法に由来する安全性プロファイルに相違があるものの、BV に特徴的な有害事象の発現割合や重篤度について大きな違いは認められず、FOLFOX4+BV と同等の忍容性が示されていること
- ・ XELOX+BV は、中心静脈ポートの設置やインフューザーポンプの携帯が不要となるため、患者負担の軽減に寄与すること
- ・ FOLFOX4+BV と比べて、XELOX+BV では経口投与がベースとなるため医療現場の利便性が向上すること

ただし、経口剤の服用が困難、あるいは服用のコンプライアンスを保てないと判断される場合は FOLFOX4+BV が推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

最新版である NCCN 治療ガイドライン 2009 年 ver.2 では、進行・再発の結腸癌及び直腸癌の一次化学療法として、XELOX±BV 及び FOLFOX±BV が記載されていること、「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2009 年版」（大腸癌研究会編、金原出版株式会社、2009 年）（以下、国内大腸癌治療ガイドライン 2009 年版）では FOLFOX±BV が記載されていることを確認した。また、「2）（1）一次治療について」の項に記載したとおり、NO16966 試験からは、一次治療例において、XELOX に BV を併用することにより PFS の延長が示されており、また BV の有無を問わない XELOX の FOLFOX4 への非劣性が示されていることから、XELOX に BV を併用するレジメン及び XELOX は、進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療の標準治療の一つとして位置付けられると考える。

一方、申請者は、患者負担の軽減や利便性の観点から、FOLFOX より XELOX が推奨される旨を説明しているが、NO16966 試験では QOL 評価等、患者負担軽減に関する評価は行われていないことから、XELOX が FOLFOX より優先されるべきとする根拠は明確でないと考える。したがって、FOLFOX4 と XELOX の安全性プロファイルや患者の状態等を総合的に勘案してレジメンが選択されるべきと考える。

(2) 二次治療について

申請者は、進行・再発の結腸・直腸癌の二次治療における XELOX の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

XELOX は、二次治療の選択肢の一つである FOLFOX4 と同様、一次治療において L-OHP が併用されない治療法が行われた患者への推奨レジメンとなると考えられ、現時点では、一次治療として FOLFIRI 又は 5-FU/LV の治療を受けた患者が該当すると考える。

機構は、以下のように考える。

NCCN 治療ガイドライン 2009 年 ver.2 では、進行・再発の結腸癌及び直腸癌の化学療法として、一次治療で FOLFIRI+BV、5-FU/LV+BV が施行された後の二次治療として、FOLFOX 及び XELOX が記載されていること、国内大腸癌治療ガイドライン 2009 年版では一次治療で FOLFIRI+BV、5-FU/LV+BV が施行された後の二次治療として、FOLFOX±BV が記載されていることを確認した。また、一次治療として CPT-11 及び 5-FU/LV の併用療法を受けた患者を対象として実施された NO16967 試験において、FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性が示されたことから、二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。なお、FOLFOX4 と XELOX の使い分けについて明確にはなっていないが、一次治療と同様（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 4）臨床的位置付けについて（1）一次治療について」の項参照）、医師が各レジメンの安全性プロファイル及び患者の状態等を総合的に勘案してレジメンが選択されるべきと考える。

5) 効能・効果について

今般の一部変更承認申請において、カペシタビンでは効能・効果に「結腸・直腸癌」を追加する内容が設定されており、L-OHP 及び BV について効能追加の申請はなされていない。

機構は、「2) 有効性について」、「3) 安全性について」及び「4) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、NO16966 試験及び NO16967 試験より、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における XELOX+BV 及び XELOX の一次治療としての有用性、並びに XELOX の二次治療としての有用性はそれぞれ示されたと判断した。当該機構の判断及び以下の検討結果より、カペシタビンの効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切と判断した。

カペシタビンの既承認効能・効果は「結腸癌における術後補助化学療法」であるが、今般の一部変更承認申請において申請効能・効果は「結腸・直腸癌」と設定され、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、大腸癌における術後補助化学療法での有効性及び安全性は確立していない旨を記載することとされていた。機構は、今般の一部変更承認申請では「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を対象とした試験成績のみが提出されており、当該対象患者に対する評価のみを行っていることから、効能・効果は「結腸・直腸癌」と設定することは適切ではないと判断し、既承認効能・効果の「手術不能又は再発乳癌」「結腸癌における術後補助化学療法」に加えて、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を追加することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

6) 用法・用量について

機構は、カペシタビン、L-OHP 及び BV の用法・用量は、NO16966 試験及び NO16967 試験において設定された用法・用量を踏まえ、以下の (1) ～ (3) に記載したとおりの設定とすることが適切と判断した。なお、併用する薬剤により L-OHP 及び BV の用法・用量が異なること、各臨床試験で用いられた休薬・減量基準、併用する薬剤とその用法・用量については、適切な情報提供用資材等も用いて情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) カペシタビン

カペシタビン単独投与については審査継続を希望しない旨が回答にて説明されており、単独投与に関する用法・用量の設定に関しては評価を行っていない（「4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 1) 審査方針について」の項参照）。

用法・用量は、「2,000mg/m²/日を1日目より1日2回2週間投与後1週間休薬」の投与スケジュールを設定することは可能と判断しており、「手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。」とし、以下の内容を設定することが適切と判断した（A法及びB法の詳細な記載は省略する。）。

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

| 体表面積 | 1回用量 |
|---|---------|
| 1.36m ² 未満 | 1,200mg |
| 1.36m ² 以上 1.66m ² 未満 | 1,500mg |
| 1.66m ² 以上 1.96m ² 未満 | 1,800mg |
| 1.96m ² 以上 | 2,100mg |

また、用法・用量に関連する使用上の注意において、臨床試験で用いられた休薬・減量基準を情報提供するとともに、以下の内容を設定することが適切と判断した。

- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。
- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、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、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

なお、海外では 150mg 錠と 500mg 錠が流通している一方で、国内では 300mg 錠のみが製造販売されている。このため、国内申請用法・用量と海外の用法・用量では実際の投与量が国内と海外で異なる場合がある。しかしながら、機構は、当該用量調節方法の違いがカペシタビンの有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすとの明確な根拠はないと考えている（「平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 ゼローダ錠 300」）。機構は、同一の投与スケジュールにもかかわらず用量のみ国内外で敢えて異なる設定とすることの合理性は乏しく、早急に海外と同様の用量設定も可能とする必要があるとの判断に基づき、本薬 150mg 錠及び 500mg 錠の開発も早急に行うよう指示しており（「平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 ゼローダ錠 300」）、申請者は、20 年 年の申請を目指して開発中である。

(2) オキサリプラチン

機構は、用法・用量について、以下のよう考える。

申請用法・用量は、「カペシタビンとの併用において、通常成人にはオキサリプラチン 130mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬し、副作用の回復を待って反復投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。」の内容が設定されていた。しかしながら、L-OHP は、85mg/m² を 5-FU/LV との併用で 2 週間隔投与する用法・用量 (FOLFOX4) で既に承認されており、今般申請された用法・用量 (XELOX) は FOLFOX4 と同様、フッ化ピリミジン系薬剤との併用にて用いられる。また、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系薬剤は、大腸癌領域において重要な薬剤であり、当該薬剤を含んだ多少の変更が加えられたレジメンも今後開発が計画されていること等を踏まえ、大腸癌領域の専門医が使用する前提であれば、用法・用量において併用薬剤を限定することなく、L-OHP の用法・用量として、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において L-OHP 85mg/m² を 2 週間隔あるいは 130mg/m² を 3 週間隔で静脈内点滴投与する」旨を設定し、併用薬剤に関しては臨床成績の項で情報提供を行うことが適切であると考ええる。

また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意について、臨床試験で用いられた休薬・減量基準を情報提供するとともに、以下の内容を設定することが適切と判断した。

- ・ 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に応じて選択すること。

(3) ベバシズマブ

用法・用量は、申請用法・用量のとおり「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。」の内容を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意として、「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。」の内容を設定することが適切と判断した。

7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査計画について、以下のように説明している。

本申請内容に含まれる XELOX 及び XELOX+BV は多剤併用療法であり、①各薬剤の調査の対象となる症例は同一であると想定されること、②各薬剤で収集する必要のある情報に共通項目（患者背景、治療状況等）が多いこと、③各薬剤の安全性プロファイルは異なるものの、併用投与時に発現した有害事象の被疑薬を特定できない可能性もあり、三剤で同時に評価する必要があることの 3 点を考慮し、中外製薬株式会社と株式会社ヤクルト本社が共同で一つの調査計画を企画・実施することとした。

また、実施予定の製造販売後調査については、以下のとおり計画している。

XELOX 又は XELOX+BV に関する国内使用実態下での有害事象、特に投与中止の理由となる特徴的な有害事象として、手足症候群（カペシタビン）及び神経毒性（L-OHP）の発現状況、並びに血液毒性の中でも発現割合が高い好中球減少の発現状況を確認する必要があると考えている。したがって、これら 3 つの有害事象を重点調査・検討事項と設定して発現状況を調査するとともに、各薬剤の投与状況を把握し、併用療法で障害となる安全性上の懸念がないことを確認する。目標症例数については、治療中止の理由となる有害事象として Grade 3 以上の手足症候群及び神経毒性を想定しているが、このうち JO19380 試験と比較して国内使用実態下で発現割合が上昇することが懸念される事象である Grade 3 の手足症候群の発現割合推定を主目的として、目標症例数を 350 例と設定した。なお、登録期間は 1 年間、観察期間は 8 カ月と設定し、最終症例の観察終了後 3~4 カ月程度で調査票の回収及び再調査を行うと想定し、調査期間は 2 年を予定している。

機構は、以下のように考える。

カペシタビン、L-OHP 及び BV とともに結腸癌及び直腸癌に関する効能を有し、国内でも当該診療領域で使用経験が蓄積されている状況ではあるものの、日本人に対する XELOX 及び XELOX+BV の投与経験は限られており、十分な情報が得られているとは言えないことから、製造販売後調査を実施することに意義はあると考える。また、重点調査項目について、申請者が提示した手足症候群等は個別の薬剤で既知の有害事象であることから、これらの項目を特に調査する必要性は特段高くないと考えるが、提出された資料から FOLFOX4+BV と比較して XELOX+BV 投与時には手足症候群の発現割合が高い可能性があること、日本人では外国人と比較して好中球／顆粒球減少症、手足症候群、神経毒性等の発現割合が高い傾向がみられること（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 3) 安全性について」の項参照）等も考慮すると、申請者の設定した内容は理解可能と考える。なお、承認後一定期間に速やかに症例数を集積した上で新たな課題等がないか検討を行い、必要に応じて更なる調査等の実施を検討する必要があると考えており、申請者の提示した症例数は受け入れ可能と考えるが、調査期間については調査方法も含めて再考する必要があると考える。

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

4.4 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「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、評価資料及び参考資料として提出された臨床試験における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 I / II 相試験（JO19380 試験）

本試験に登録された 64 例全例が安全性解析対象とされ、この内 XELOX 群は 6 例、XELOX+BV 群は 58 例であり、全 64 例に有害事象が認められた。XELOX 群及び XELOX+BV 群で発現割合が 10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

JO19380 試験の有害事象 (発現割合 10%以上)

| 事象名 | XELOX 群 (n = 6) | | XELOX+BV 群 (n = 58) | |
|-----------------------|-----------------|-----------|---------------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 |
| 悪心 | 6 (100) | 0 | 43 (74.1) | 0 |
| 下痢 | 4 (66.7) | 0 | 32 (55.2) | 2 (3.4) |
| 口内炎 | 2 (33.3) | 0 | 33 (56.9) | 1 (1.7) |
| 嘔吐 | 1 (16.7) | 0 | 27 (46.6) | 1 (1.7) |
| 便秘 | 1 (16.7) | 0 | 20 (34.5) | 0 |
| 腹痛 | 2 (33.3) | 0 | 18 (31.0) | 2 (3.4) |
| 歯肉炎 | 1 (16.7) | 0 | 8 (13.8) | 1 (1.7) |
| 胃不快感 | 1 (16.7) | 0 | 3 (5.2) | 0 |
| 下腹部痛 | 1 (16.7) | 0 | 2 (3.4) | 0 |
| 歯周病 | 1 (16.7) | 0 | 2 (3.4) | 0 |
| 肛門潰瘍 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 3 (50.0) | 0 | 30 (51.7) | 9 (15.5) |
| 尿中タンパク陽性 | 0 | 0 | 17 (29.3) | 1 (1.7) |
| 血小板数減少 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 13 (22.4) | 4 (6.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 | 12 (20.7) | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 | 10 (17.2) | 1 (1.7) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 9 (15.5) | 2 (3.4) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (33.3) | 0 | 6 (10.3) | 0 |
| 体重減少 | 1 (16.7) | 0 | 6 (10.3) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (5.2) | 1 (1.7) |
| 血中リン減少 | 1 (16.7) | 0 | 2 (3.4) | 1 (1.7) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパシー | 6 (100) | 1 (16.7) | 54 (93.1) | 10 (17.2) |
| 味覚異常 | 2 (33.3) | 0 | 23 (39.7) | 0 |
| 神経痛 | 1 (16.7) | 0 | 21 (36.2) | 0 |
| 頭痛 | 1 (16.7) | 0 | 9 (15.5) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパシー | 1 (16.7) | 0 | 6 (10.3) | 0 |
| 手足症候群 | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 45 (77.6) | 1 (1.7) |
| 色素沈着障害 | 2 (33.3) | 0 | 36 (62.1) | 0 |
| 発疹 | 3 (50.0) | 0 | 18 (31.0) | 0 |
| 爪の障害 | 1 (16.7) | 0 | 4 (6.9) | 0 |
| 皮下出血 | 1 (16.7) | 0 | 2 (3.4) | 0 |
| ひび・あかぎれ | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 4 (66.7) | 0 | 48 (82.8) | 3 (5.2) |
| 発熱 | 1 (16.7) | 0 | 16 (27.6) | 0 |
| 倦怠感 | 1 (16.7) | 0 | 4 (6.9) | 0 |
| 埋込み部位疼痛 | 1 (16.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 |
| 注入部位紅斑 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲不振 | 5 (83.3) | 0 | 52 (89.7) | 2 (3.4) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (16.7) | 0 | 21 (36.2) | 0 |
| 上気道感染 | 2 (33.3) | 0 | 2 (3.4) | 0 |
| 歯肉感染 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 1 (16.7) | 0 | 23 (39.7) | 0 |
| しゃっくり | 3 (50.0) | 0 | 4 (6.9) | 0 |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 6 (10.3) | 0 |
| 鼻粘膜障害 | 1 (16.7) | 0 | 2 (3.4) | 0 |

| | | | | |
|-------|----------|---|-----------|---------|
| 背部痛 | 1 (16.7) | 0 | 10 (17.2) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (16.7) | 0 | 2 (3.4) | 0 |
| 筋痛 | 1 (16.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 16 (27.6) | 3 (5.2) |
| 薬物過敏症 | 1 (16.7) | 0 | 12 (20.7) | 2 (3.4) |
| 結膜充血 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 1 (16.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 |
| 処置後出血 | 1 (16.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 |
| 皮膚裂傷 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 1 (16.7) | 0 | 4 (6.9) | 0 |
| 頻尿 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |

[中間解析報告書 (2007年12月7日 cut off)]

重篤な有害事象に関して、XELOX 群では発現は認められなかったが、XELOX+BV 群では16例 (27.6%) に認められ、内訳は下痢、薬物過敏症、発熱各2例 (3.4%)、感染性腸炎、胸部不快感、脱水、胃静脈瘤出血、気管支狭窄、直腸狭窄、虚血性大腸炎、胆汁うっ帯性黄疸、腹痛、好中球減少性感染、末梢性感覚ニューロパシー、精巣上体炎、帯状疱疹、意識レベルの低下各1例 (1.7%) であった。このうち下痢、薬物過敏症各2例、感染性腸炎、胸部不快感、脱水、胃静脈瘤出血、発熱、虚血性大腸炎、腹痛、好中球減少性感染、末梢性感覚ニューロパシー、帯状疱疹各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象に関して、XELOX 群では1例 (16.7%) に末梢性感覚ニューロパシーが認められた。XELOX+BV 群では23例 (39.7%) に認められ、内訳は末梢性感覚ニューロパシー10例 (17.2%)、薬物過敏症4例 (6.9%)、好中球数減少、食欲不振各2例 (3.4%)、悪心、胃静脈瘤出血、神経痛、咽頭知覚不全、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、脱水、肺動脈血栓症、感染性腸炎、感染性表皮嚢胞、帯状疱疹、精巣上体炎各1例 (1.7%) であった。いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象に関して、XELOX 群では5例 (83.3%) に認められ、内訳は好中球数減少3例 (50.0%)、口内炎、歯周病、血小板数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中リン減少、手足症候群、爪の障害、末梢性感覚ニューロパシー、疲労、歯肉感染、鼻咽頭炎及び薬物過敏症各1例 (16.7%) であった。XELOX+BV 群では55例 (94.8%) に認められ、内訳 (2例以上) は好中球数減少24例 (41.4%)、末梢性感覚ニューロパシー17例 (29.3%)、疲労及び食欲不振各14例 (24.1%)、悪心11例 (19.0%)、下痢、手足症候群各10例 (17.2%)、血小板数減少9例 (15.5%)、嘔吐、尿中タンパク陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各7例 (12.1%)、薬物過敏症6例 (10.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加5例 (8.6%)、発熱、鼻咽頭炎各4例 (6.9%)、口内炎、腹痛、発疹、血中ビリルビン増加、高血圧各3例 (5.2%)、歯肉炎、頭痛、蕁麻疹、齧歯各2例 (3.4%) であった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (M66016 試験)

本試験は XELOX 群の第Ⅱ相試験である。登録された96例全例が安全性解析対象とされ、全96例 (100%) に有害事象が認められた。発現割合が10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

M66016 試験の有害事象 (発現割合 10%以上)

| 事象名 | (n = 96) 例数 (%) | |
|--------------|--------------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 末梢性感覚ニューロパシー | 82 (85) | 16 (17) |
| 下痢 | 66 (69) | 16 (17) |
| 悪心 | 63 (66) | 6 (6) |

| | | |
|--------------|---------|---------|
| 嘔吐 | 50 (52) | 11 (11) |
| 無力症 | 37 (39) | 8 (8) |
| 手足症候群 | 35 (36) | 3 (3) |
| 食欲不振 | 33 (34) | 2 (2) |
| 神経障害性疼痛 | 30 (31) | 6 (6) |
| 疲労 | 29 (30) | 3 (3) |
| 便秘 | 25 (26) | 3 (3) |
| 口内炎 | 24 (25) | 0 |
| 血小板減少症 | 23 (24) | 4 (4) |
| 発熱 | 21 (22) | 1 (1) |
| 好中球減少症 | 20 (21) | 5 (5) |
| 上腹部痛 | 18 (19) | 0 |
| 腹痛 | 18 (19) | 1 (1) |
| 末梢性ニューロパシー | 17 (18) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 16 (17) | 0 |
| 浮動性めまい | 15 (16) | 1 (1) |
| 味覚異常 | 14 (15) | 0 |
| 消化不良 | 11 (11) | 1 (1) |
| 呼吸困難 | 11 (11) | 1 (1) |
| 鼻出血 | 11 (11) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパシー | 11 (11) | 1 (1) |
| 体重減少 | 10 (10) | 1 (1) |

重篤な有害事象は32例（33%）に認められ、内訳（2%以上）は下痢、嘔吐各7例（7%）、悪心、喉頭痙攣、発熱、深部静脈血栓症各2例（2%）であった。このうち下痢、嘔吐各7例、悪心、喉頭痙攣各2例、発熱1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は17例（18%）に認められ、内訳（2%以上）は血小板減少症3例（3%）、無力症、下痢各2例（2%）であった。いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は82例（85%）に認められ、内訳（発現割合5%以上）は末梢性感覚ニューロパシー28例（29%）、血小板減少症21例（22%）、好中球減少症18例（19%）、嘔吐18例（19%）、下痢15例（16%）、悪心13例（14%）、手足症候群9例（9%）、末梢性運動ニューロパシー8例（8%）、神経障害性疼痛7例（7%）、血中ビリルビン増加5例（5%）であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（NO16966 試験）

(1) FOLFOX4 群と XELOX 群の比較

NO16966A 試験では FOLFOX4 群 313 例と XELOX 群 316 例が安全性解析対象集団とされた。FOLFOX4 群の 310 例（99.0%）及び XELOX 群の 313 例（99.1%）に有害事象が認められ、いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

NO16966A 試験の有害事象（発現割合 10%以上）

| 事象名 | FOLFOX4 群 (n = 313) | | XELOX 群 (n = 316) | |
|-------|---------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | 例数 (%) | | 例数 (%) | |
| | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 |
| 下痢 | 193 (62) | 39 (12) | 217 (69) | 63 (20) |
| 悪心 | 210 (67) | 25 (8) | 195 (62) | 13 (4) |
| 嘔吐 | 127 (41) | 19 (6) | 140 (44) | 16 (5) |
| 疲労 | 152 (49) | 27 (9) | 131 (41) | 15 (5) |
| 錯感覚 | 117 (37) | 4 (1) | 116 (37) | 12 (4) |
| 食欲不振 | 93 (30) | 9 (3) | 95 (30) | 6 (2) |
| 手足症候群 | 30 (10) | 4 (1) | 95 (30) | 21 (7) |

| | | | | |
|--------------|----------|----------|---------|--------|
| 好中球減少症 | 174 (56) | 129 (41) | 88 (28) | 19 (6) |
| 血小板減少症 | 72 (23) | 11 (4) | 85 (27) | 29 (9) |
| 腹痛 | 80 (26) | 15 (5) | 84 (27) | 15 (5) |
| 便秘 | 78 (25) | 9 (3) | 73 (23) | 4 (1) |
| 口内炎 | 111 (35) | 7 (2) | 64 (20) | 2 (<1) |
| 末梢性ニューロパシー | 70 (22) | 13 (4) | 63 (20) | 14 (4) |
| 発熱 | 84 (27) | 7 (2) | 52 (16) | 4 (1) |
| 貧血 | 39 (12) | 5 (2) | 50 (16) | 6 (2) |
| 末梢性感覚ニューロパシー | 31 (10) | 6 (2) | 48 (15) | 7 (2) |
| 味覚異常 | 48 (15) | 0 | 46 (15) | 0 |
| 浮動性めまい | 42 (13) | 0 | 46 (15) | 2 (<1) |
| 四肢痛 | 22 (7) | 2 (<1) | 44 (14) | 3 (<1) |
| 無力症 | 42 (13) | 6 (2) | 42 (13) | 6 (2) |
| 頭痛 | 34 (11) | 1 (<1) | 42 (13) | 1 (<1) |
| ニューロパシー | 33 (11) | 7 (2) | 42 (13) | 10 (3) |
| 咽頭知覚不全 | 21 (7) | 2 (<1) | 41 (13) | 1 (<1) |
| 異常感覚 | 38 (12) | 3 (<1) | 37 (12) | 3 (<1) |
| 呼吸困難 | 21 (7) | 3 (<1) | 37 (12) | 7 (2) |
| 低カリウム血症 | 31 (10) | 12 (4) | 36 (11) | 21 (7) |
| 咳嗽 | 39 (12) | 0 | 35 (11) | 0 |
| 嗜眠 | 46 (15) | 7 (2) | 34 (11) | 6 (2) |
| 不眠症 | 44 (14) | 0 | 33 (10) | 1 (<1) |
| 背部痛 | 27 (9) | 0 | 33 (10) | 4 (1) |
| 感覚鈍麻 | 29 (9) | 6 (2) | 32 (10) | 2 (<1) |
| 脱水 | 24 (8) | 13 (4) | 32 (10) | 14 (4) |
| 消化不良 | 53 (17) | 1 (<1) | 30 (9) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 38 (12) | 1 (<1) | 27 (9) | 1 (<1) |
| 鼻出血 | 41 (13) | 0 | 22 (7) | 0 |
| 脱毛症 | 52 (17) | 0 | 19 (6) | 0 |
| 発疹 | 32 (10) | 0 | 14 (4) | 2 (<1) |

重篤な有害事象は FOLFOX4 群の 118 例 (37.7%)、XELOX 群の 116 例 (36.7%) に認められ、このうち、因果関係が否定されなかったのは FOLFOX4 群 74 例、XELOX 群 67 例であった。FOLFOX4 群における重篤な有害事象(発現割合 1%以上)の内訳は、発熱 16 例(5%)、発熱性好中球減少症 14 例 (4%)、下痢 13 例 (4%)、好中球減少症、脱水各 9 例 (3%)、嘔吐、腹痛各 7 例 (2%)、悪心、深部静脈血栓症各 6 例 (2%)、腸管閉塞、肺炎各 5 例 (2%)、便秘、敗血症、中心静脈カテーテル感染各 4 例 (1%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 14 例、下痢 11 例、発熱、好中球減少症、脱水各 9 例、嘔吐、腹痛、悪心 各 5 例、肺炎 2 例、腸管閉塞、敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。XELOX 群における重篤な有害事象(発現割合 1%以上)の内訳は、下痢 27 例(9%)、発熱 16 例(5%)、肺塞栓症 9 例 (3%)、嘔吐 7 例 (2%)、深部静脈血栓症、小腸閉塞各 5 例 (2%)、脱水、腹痛、腸管閉塞、敗血症各 4 例 (1%) であった。このうち、下痢 26 例、発熱、嘔吐各 7 例、脱水 4 例、肺塞栓症、腹痛各 2 例、深部静脈血栓症、小腸閉塞、敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は FOLFOX4 群の 88 例 (28.1%)、XELOX 群の 96 例 (30.4%) に認められた。FOLFOX4 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象(発現割合 2%以上)の内訳は、錯感覚 9 例 (3%)、疲労 8 例 (3%)、好中球減少症 7 例 (2%)、下痢、発熱各 6 例 (2%)、腹痛、血小板減少症 各 5 例 (2%) であった。XELOX 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象(発現割合 2%以上)の内訳は、下痢 11 例 (3%)、好中球減少症 10 例 (3%)、末梢性ニューロパシー 7 例 (2%)、

手足症候群、末梢性感覚ニューロパシー5例（2%）であった。

いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は FOLFOX4 群の 249 例（79.6%）、XELOX 群の 245 例（77.5%）に認められた。FOLFOX4 群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（発現割合 2%以上）の内訳は、好中球減少症 158 例（50%）、血小板減少症 49 例（16%）、下痢 37 例（12%）、発熱 18 例（6%）、悪心 16 例（5%）、嘔吐、疲労各 15 例（5%）、末梢性ニューロパシー14 例（4%）、白血球減少症 13 例（4%）、体重減少、発熱性好中球減少症各 9 例（3%）、口内炎、錯感覚各 8 例（3%）、腹痛 6 例（2%）、嗜眠、カテーテル合併症、好中球数減少各 5 例（2%）であった。XELOX 群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（発現割合 2%以上）の内訳は、好中球減少症、下痢各 77 例（24%）、血小板減少症 63 例（20%）、嘔吐 38 例（12%）、悪心、手足症候群各 28 例（9%）、末梢性ニューロパシー18 例（6%）、錯感覚 16 例（5%）、ニューロパシー13 例（4%）、体重減少、発熱各 12 例（4%）、疲労 10 例（3%）、腹痛、末梢性感覚ニューロパシー、低カリウム血症 各 9 例（3%）、脱水 8 例（3%）、口内炎 7 例（2%）、異常感覚、無力症各 5 例（2%）であった。

(2) FOLFOX4+P 群と FOLFOX4+BV 群、XELOX+P 群と XELOX+BV 群の比較

NO16966C 試験の FOLFOX4+P 群336例、FOLFOX4+BV 群341例、XELOX+P 群339例、XELOX+BV 群353例が安全性解析対象集団とされた。

FOLFOX4+P 群の335例（99.7%）、FOLFOX4+BV 群の339例（99.4%）、XELOX+P 群の336例（99.1%）、XELOX+BV 群の351例（99.4%）に有害事象が認められ、いずれかの群で発現割合が10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

NO16966C 試験の有害事象（発現割合 10%以上）

| 事象名 | FOLFOX4+P 群 (n = 336) 例数 (%) | | FOLFOX4+BV 群 (n = 341) 例数 (%) | | XELOX+P 群 (n = 339) 例数 (%) | | XELOX+BV 群 (n = 353) 例数 (%) | |
|--------------|------------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 悪心 | 204 (61) | 8 (2) | 217 (64) | 12 (4) | 212 (63) | 17 (5) | 233 (66) | 24 (7) |
| 下痢 | 200 (60) | 34 (10) | 218 (64) | 44 (13) | 212 (63) | 69 (20) | 224 (63) | 77 (22) |
| 嘔吐 | 127 (38) | 9 (3) | 132 (39) | 19 (6) | 140 (41) | 18 (5) | 167 (47) | 22 (6) |
| 口内炎 | 131 (39) | 6 (2) | 142 (42) | 12 (4) | 76 (22) | 6 (2) | 102 (29) | 7 (2) |
| 腹痛 | 92 (27) | 10 (3) | 83 (24) | 10 (3) | 90 (27) | 21 (6) | 87 (25) | 14 (4) |
| 便秘 | 101 (30) | 6 (2) | 101 (30) | 1 (<1) | 78 (23) | 5 (1) | 71 (20) | 3 (<1) |
| 消化不良 | 35 (10) | 1 (<1) | 40 (12) | 1 (<1) | 42 (12) | 0 | 30 (8) | 0 |
| 上腹部痛 | 43 (13) | 3 (<1) | 34 (10) | 1 (<1) | 29 (9) | 2 (<1) | 32 (9) | 1 (<1) |
| 錯感覚 | 127 (38) | 21 (6) | 134 (39) | 21 (6) | 126 (37) | 19 (6) | 134 (38) | 18 (5) |
| 末梢性感覚ニューロパシー | 70 (21) | 11 (3) | 71 (21) | 16 (5) | 60 (18) | 13 (4) | 64 (18) | 8 (2) |
| 末梢性ニューロパシー | 60 (18) | 10 (3) | 61 (18) | 9 (3) | 64 (19) | 10 (3) | 69 (20) | 17 (5) |
| 頭痛 | 50 (15) | 2 (<1) | 62 (18) | 1 (<1) | 36 (11) | 3 (<1) | 53 (15) | 2 (<1) |
| ニューロパシー | 51 (15) | 12 (4) | 47 (14) | 10 (3) | 51 (15) | 7 (2) | 50 (14) | 6 (2) |
| 味覚異常 | 56 (17) | 0 | 49 (14) | 0 | 39 (12) | 0 | 42 (12) | 1 (<1) |
| 異常感覚 | 50 (15) | 8 (2) | 42 (12) | 4 (1) | 43 (13) | 5 (1) | 46 (13) | 9 (3) |
| 浮動性めまい | 45 (13) | 0 | 36 (11) | 2 (<1) | 40 (12) | 1 (<1) | 28 (8) | 1 (<1) |
| 疲労 | 140 (42) | 24 (7) | 135 (40) | 23 (7) | 118 (35) | 19 (6) | 134 (38) | 26 (7) |
| 無力症 | 89 (26) | 17 (5) | 97 (28) | 16 (5) | 82 (24) | 22 (6) | 77 (22) | 26 (7) |
| 発熱 | 89 (26) | 2 (<1) | 92 (27) | 3 (<1) | 69 (20) | 2 (<1) | 66 (19) | 2 (<1) |
| 好中球減少症 | 202 (60) | 151 (45) | 188 (55) | 137 (40) | 91 (27) | 26 (8) | 70 (20) | 25 (7) |
| 血小板減少症 | 78 (23) | 11 (3) | 45 (13) | 11 (3) | 62 (18) | 17 (5) | 47 (13) | 9 (3) |
| 貧血 | 41 (12) | 5 (1) | 38 (11) | 4 (1) | 42 (12) | 4 (1) | 31 (9) | 6 (2) |
| 鼻出血 | 63 (19) | 0 | 107 (31) | 1 (<1) | 24 (7) | 0 | 39 (11) | 0 |
| 咳嗽 | 47 (14) | 0 | 42 (12) | 0 | 32 (9) | 1 (<1) | 28 (8) | 2 (<1) |
| 呼吸困難 | 38 (11) | 8 (2) | 31 (9) | 5 (1) | 36 (11) | 6 (2) | 40 (11) | 15 (4) |
| 咽頭知覚不全 | 23 (7) | 1 (<1) | 14 (4) | 0 | 46 (14) | 9 (3) | 35 (10) | 4 (1) |
| 手足症候群 | 36 (11) | 4 (1) | 46 (13) | 7 (2) | 103 (30) | 19 (6) | 139 (39) | 42 (12) |

| | | | | | | | | |
|------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|----------|--------|
| 脱毛症 | 62 (18) | 1 (<1) | 52 (15) | 0 | 18 (5) | 0 | 13 (4) | 0 |
| 発疹 | 33 (10) | 0 | 40 (12) | 0 | 31 (9) | 0 | 25 (7) | 0 |
| 食欲不振 | 86 (26) | 8 (2) | 96 (28) | 8 (2) | 85 (25) | 10 (3) | 110 (31) | 13 (4) |
| 四肢痛 | 26 (8) | 0 | 34 (10) | 1 (<1) | 35 (10) | 0 | 43 (12) | 0 |
| 背部痛 | 38 (11) | 2 (<1) | 30 (9) | 1 (<1) | 28 (8) | 2 (<1) | 29 (8) | 1 (<1) |
| 鼻咽頭炎 | 36 (11) | 0 | 39 (11) | 0 | 27 (8) | 0 | 26 (7) | 0 |
| 尿路感染 | 32 (10) | 6 (2) | 18 (5) | 2 (<1) | 13 (4) | 2 (<1) | 23 (7) | 3 (<1) |
| 不眠症 | 46 (14) | 2 (<1) | 40 (12) | 1 (<1) | 31 (9) | 1 (<1) | 30 (8) | 0 |
| 高血圧 | 22 (7) | 2 (<1) | 63 (18) | 11 (3) | 16 (5) | 4 (1) | 51 (14) | 12 (3) |
| 体重減少 | 25 (7) | 1 (<1) | 32 (9) | 0 | 34 (10) | 0 | 44 (12) | 4 (1) |

重篤な有害事象は、FOLFOX4+P 群の 126 例 (38%)、FOLFOX4+BV 群の 145 例 (43%)、XELOX+P 群の 121 例 (36%)、XELOX+BV 群の 131 例 (37%) に認められ、このうち因果関係が否定されなかったのは、FOLFOX4+P 群の 71 例、FOLFOX4+BV 群の 90 例、XELOX+P 群の 80 例、XELOX+BV 群の 94 例であった。FOLFOX4+P 群における重篤な有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、発熱 16 例 (5%)、発熱性好中球減少症 15 例 (4%)、腸管閉塞、中心静脈カテーテル感染各 9 例 (3%)、深部静脈血栓症 7 例 (2%)、好中球減少症、下痢、腹痛各 6 例 (2%)、であった。このうち、発熱性好中球減少症 15 例、下痢、好中球減少症、深部静脈血栓症各 6 例、発熱 4 例、腹痛 2 例、腸閉塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。FOLFOX4+BV 群における重篤な有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、発熱、発熱性好中球減少症各 14 例 (4%)、下痢、肺塞栓症各 8 例 (2%)、嘔吐、小腸閉塞各 7 例 (2%)、腸管閉塞、腹痛、深部静脈血栓症各 6 例 (2%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 14 例、嘔吐、肺塞栓症各 7 例、下痢 6 例、発熱 5 例、腹痛、小腸閉塞各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。XELOX+P 群における重篤な有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、下痢 25 例 (7%)、嘔吐 16 例 (5%)、脱水 10 例 (3%)、腹痛 7 例 (2%)、腸管閉塞、発熱各 6 例 (2%) であった。このうち、下痢 24 例、嘔吐 14 例、脱水 7 例、発熱、腹痛各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。XELOX+BV 群における重篤な有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、下痢 26 例 (7%)、嘔吐 14 例 (4%)、脱水 10 例 (3%)、肺塞栓症 9 例 (3%)、発熱 7 例 (2%)、深部静脈血栓症 6 例 (2%) であった。このうち、下痢 25 例、嘔吐 11 例、肺塞栓症、脱水各 7 例、深部静脈血栓症 4 例、発熱 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は FOLFOX4+P 群の 69 例 (21%)、FOLFOX4+BV 群の 98 例 (29%)、XELOX+P 群の 72 例 (21%)、XELOX+BV 群の 109 例 (31%) に認められた。FOLFOX4+P 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、錯感覚 8 例 (2%) であった。FOLFOX4+BV 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、錯感覚 10 例 (3%)、下痢 7 例 (2%)、血小板減少症 6 例 (2%) であった。XELOX+P 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、下痢 9 例 (3%)、錯感覚 8 例 (2%) であった。XELOX+BV 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、下痢 19 例 (5%)、錯感覚、末梢性ニューロパシー、手足症候群各 7 例 (2%)、血小板減少症 6 例 (2%) であった。

いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は FOLFOX4+P 群の 279 例 (83%)、FOLFOX4+BV 群の 284 例 (83%)、XELOX+P 群の 282 例 (83%)、XELOX+BV 群の 275 例 (78%) に認められた。FOLFOX4+P 群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象 (発現割合 2%以上) の内訳は、好中球減少症 189 例 (56%)、血小板減少症 58 例 (17%)、下痢 32 例 (10%)、錯感覚 26 例 (8%)、発熱 23 例 (7%)、末梢性ニューロパシー 17 例 (5%)、ニューロパシー 16 例 (5%)、発熱性好中球減少症、疲労、タンパク尿、過敏症各 14 例 (4%)、末梢感覚ニューロパシー、口内炎、体重減少各 12 例 (4%)、薬物過敏症 11 例 (3%)、中心静脈カテーテル感染 9 例 (3%)、貧血、腹痛、白血球減少症、手足症候群、異常感覚各 8 例 (2%)、無力症 7 例 (2%)、悪心、深部静脈血栓症各 6 例 (2%) であった。

FOLFOX4+BV群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象(発現割合2%以上)の内訳は、好中球減少症176例(52%)、下痢42例(12%)、錯感覚28例(8%)、血小板減少症27例(8%)、体重減少22例(6%)、末梢感覚ニューロパシー20例(6%)、発熱19例(6%)、口内炎17例(5%)、タンパク尿16例(5%)、白血球減少症、末梢性ニューロパシー各15例(4%)、ニューロパシー13例(4%)、発熱性好中球減少症11例(3%)、高血圧、深部静脈血栓症各10例(3%)、過敏症9例(3%)、疲労、カテーテル合併症各8例(2%)、手足症候群7例(2%)、悪心6例(2%)であった。XELOX+P群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象(発現割合2%以上)の内訳は、下痢83例(24%)、好中球減少症79例(23%)、血小板減少症、嘔吐各45例(13%)、悪心43例(13%)、手足症候群29例(9%)、錯感覚27例(8%)、末梢性ニューロパシー19例(6%)、体重減少18例(5%)、腹痛15例(4%)、無力症13例(4%)、末梢感覚ニューロパシー、発熱、高ビリルビン血症各12例(4%)、ニューロパシー11例(3%)、低カリウム血症、咽頭知覚不全各8例(2%)、疲労、鼻咽頭炎各7例(2%)であった。XELOX+BV群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象(発現割合2%以上)の内訳は、下痢98例(28%)、手足症候群67例(19%)、好中球減少症64例(18%)、嘔吐46例(13%)、悪心40例(11%)、血小板減少症34例(10%)、錯感覚29例(8%)、疲労23例(7%)、末梢性ニューロパシー、体重減少各21例(6%)、末梢感覚ニューロパシー、発熱、無力症各14例(4%)、腹痛、ニューロパシー各13例(4%)、口内炎、異常感覚、タンパク尿各11例(3%)、高血圧7例(2%)、過敏症、鼻咽頭炎、高ビリルビン血症各6例(2%)であった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (NO16967 試験)

FOLFOX4群の308例と XELOX 群の311例が安全性解析対象集団とされた。FOLFOX4群の302例(98.1%)と XELOX 群の307例(98.7%)に有害事象が認められ、いずれかの群で発現割合10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

NO16967 試験の有害事象 (発現割合 10%以上)

| 事象名 | FOLFOX4群 (n = 308) 例数 (%) | | XELOX 群 (n = 311) 例数 (%) | |
|--------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 |
| 悪心 | 172 (56) | 8 (3) | 188 (60) | 12 (4) |
| 下痢 | 150 (49) | 15 (5) | 177 (57) | 62 (20) |
| 嘔吐 | 104 (34) | 10 (3) | 135 (43) | 10 (3) |
| 腹痛 | 74 (24) | 14 (5) | 93 (30) | 14 (5) |
| 口内炎 | 93 (30) | 4 (1) | 42 (14) | 1 (<1) |
| 便秘 | 79 (26) | 8 (3) | 51 (16) | 6 (2) |
| 消化不良 | 23 (7) | 0 | 33 (11) | 1 (<1) |
| 錯感覚 | 98 (32) | 9 (3) | 103 (33) | 12 (4) |
| 末梢性感覚ニューロパシー | 50 (16) | 5 (2) | 40 (13) | 1 (<1) |
| 末梢性ニューロパシー | 30 (10) | 0 | 40 (13) | 2 (<1) |
| 異常感覚 | 34 (11) | 6 (2) | 32 (10) | 3 (<1) |
| 頭痛 | 33 (11) | 3 (<1) | 32 (10) | 1 (<1) |
| ニューロパシー | 29 (9) | 1 (<1) | 36 (12) | 1 (<1) |
| 浮動性めまい | 29 (9) | 0 | 32 (10) | 1 (<1) |
| 味覚異常 | 33 (11) | 0 | 22 (7) | 1 (<1) |
| 疲労 | 128 (42) | 27 (9) | 128 (41) | 22 (7) |
| 発熱 | 72 (23) | 2 (<1) | 65 (21) | 0 |
| 無力症 | 56 (18) | 14 (5) | 60 (19) | 10 (3) |
| 好中球減少症 | 149 (48) | 108 (35) | 56 (18) | 14 (5) |
| 血小板減少症 | 51 (17) | 7 (2) | 41 (13) | 10 (3) |
| 食欲不振 | 84 (27) | 6 (2) | 98 (32) | 11 (4) |
| 咳嗽 | 46 (15) | 0 | 21 (7) | 1 (<1) |

| | | | | |
|--------|---------|--------|---------|--------|
| 呼吸困難 | 32 (10) | 5 (2) | 27 (9) | 4 (1) |
| 咽頭知覚不全 | 13 (4) | 1 (<1) | 33 (11) | 5 (2) |
| 背部痛 | 43 (14) | 8 (3) | 32 (10) | 6 (2) |
| 手足症候群 | 18 (6) | 2 (<1) | 70 (23) | 11 (4) |
| 発疹 | 21 (7) | 1 (<1) | 30 (10) | 0 |
| 不眠症 | 36 (12) | 0 | 21 (7) | 1 (<1) |

重篤な有害事象は FOLFOX4群の97例 (31%)、XELOX 群の94例 (30%) に認められた。FOLFOX4群における重篤な有害事象 (発現割合1%以上) の内訳は、発熱性好中球減少症11例 (4%)、発熱9例 (3%)、好中球減少症6例 (2%)、脱水、肺塞栓症、過敏症各5例 (2%)、腸管閉塞、腹痛各4例 (1%) であった。このうち、発熱性好中球減少症11例、好中球減少症6例、過敏症5例、発熱4例、脱水3例、肺塞栓症2例、腸管閉塞1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。XELOX 群における重篤な有害事象 (発現割合1%以上) の内訳は、下痢18例 (6%)、嘔吐9例 (3%)、腸管閉塞8例 (3%)、脱水7例 (2%)、発熱6例 (2%)、腹痛5例 (2%)、小腸閉塞、悪心各4例 (1%) であった。このうち、下痢17例、嘔吐9例、脱水5例、悪心4例、腸管閉塞、腹痛、発熱各2例、小腸閉塞1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は FOLFOX4群の41例 (13%)、XELOX 群の63例 (20%) に認められた。FOLFOX4群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (発現割合2%以上) の内訳は、過敏症6例 (2%) であった。XELOX 群におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (発現割合2%以上) の内訳は、下痢12例 (4%)、悪心7例 (2%)、疲労6例 (2%) であった。

いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は FOLFOX4群の227例 (74%)、XELOX 群の209例 (67%) に認められた。FOLFOX4群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象 (発現割合2%以上) の内訳は、好中球減少症143例 (46%)、血小板減少症48例 (16%)、下痢17例 (6%)、疲労14例 (5%)、発熱12例 (4%)、白血球減少症、発熱性好中球減少症、過敏症各10例 (3%)、体重減少9例 (3%)、錯感覚、嗜眠各7例 (2%)、嘔吐、無力症、腹痛各5例 (2%) であった。XELOX 群におけるいずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象 (発現割合2%以上) の内訳は、下痢76例 (24%)、好中球減少症55例 (18%)、血小板減少症36例 (12%)、嘔吐33例 (11%)、手足症候群30例 (10%)、悪心23例 (7%)、発熱18例 (6%)、錯感覚15例 (5%)、疲労14例 (5%)、無力症11例 (4%)、腹痛8例 (3%)、食欲不振、高ビリルビン血症各7例 (2%)、嗜眠5例 (2%) であった。

5) 海外第Ⅲ相試験 (NP18587 試験)

登録された36例全例が安全性解析対象とされ、35例 (97.2%) に有害事象が認められた。発現割合が10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

NP18587 試験の有害事象 (発現割合 10%以上)

| 事象名 | (n = 36) 例数 (%) | |
|--------------|--------------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 下痢 | 24 (66.7) | 9 (25.0) |
| 嘔吐 | 19 (52.8) | 2 (5.6) |
| 悪心 | 18 (50.0) | 1 (2.8) |
| 疲労 | 18 (50.0) | 5 (13.9) |
| 末梢性感覚ニューロパシー | 16 (44.4) | 1 (2.8) |
| 食欲不振 | 11 (30.6) | 3 (8.3) |
| 下腹部痛 | 10 (27.8) | 2 (5.6) |
| 末梢性ニューロパシー | 8 (22.2) | 0 |
| 手足症候群 | 8 (22.2) | 0 |

| | | |
|---------|----------|----------|
| 脱水 | 7 (19.4) | 5 (13.9) |
| 便秘 | 6 (16.7) | 0 |
| 発熱 | 5 (13.9) | 0 |
| 低カリウム血症 | 5 (13.9) | 2 (5.6) |
| 筋痙縮 | 5 (13.9) | 0 |
| 不安 | 5 (13.9) | 1 (2.8) |
| 口内炎 | 4 (11.1) | 0 |
| 粘膜の炎症 | 4 (11.1) | 0 |
| 頭痛 | 4 (11.1) | 0 |
| 錯感覚 | 4 (11.1) | 0 |
| 関節硬直 | 4 (11.1) | 0 |
| 四肢痛 | 4 (11.1) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 4 (11.1) | 0 |

重篤な有害事象は12例(33.3%)18件に認められ、内訳(2例以上)は脱水5例、下痢3例、発熱2例であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は2例(5.6%)に認められ、内訳は小腸炎、好中球減少症、右腕異常感覚各1例であった。いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は20例(55.6%)に認められた。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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に対してGCP実地調査が実施され、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(一部の投与サイクルでの開始基準)が認められたが、大きな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判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤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。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 臨床的位置付け
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 21 日作成

I. 申請品目

- ① [販 売 名] ゼローダ錠300
[一 般 名] カペシタビン
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日
- ② [販 売 名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
[一 般 名] ベバシズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日
- ③ [販 売 名] エルプラット注射用 50mg¹⁾、同 100mg²⁾
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 22 日²⁾、平成 20 年 8 月 29 日¹⁾
- ④ [販 売 名] エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg
[一 般 名] オキサリプラチン
[申 請 者] 株式会社ヤクルト本社
[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日

(機構注：平成 21 年 8 月 20 日に「結腸癌における術後補助化学療法」を効能・効果、「レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」を用法・用量として、エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg が承認された。平成 20 年 8 月 29 日申請時と同一の臨床試験に関する資料を添付資料として平成 21 年 8 月 20 日に申請区分 1- (6) で一部変更承認申請がなされた。)

II. 審査内容

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

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

1) 有効性について

(1) 一次治療について

i) XELOX の有効性について

機構は、NO16966 試験の主要評価項目である PFS (主治医評価) において、総 FOLFOX4 群 (FOLFOX4、FOLFOX4+プラセボ (以下、P) 及び FOLFOX4+BV) に対する総 XELOX 群 (XELOX、XELOX+P 及び XELOX+BV) の非劣性が示されていること、及び探索的な結果ではあるもののサブグループ解析の結果からも、ベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、

BV) の併用の有無にかかわらず XELOX の FOLFOX4 に対するハザード比はほぼ同じであることから、XELOX の一次治療としての有効性は期待できると判断した。

なお、独立評価委員会 (IRC) 評価による PFS では FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性が検証されなかった。しかし、機構は、審査報告 (1) 「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 2) 有効性について」の項に記載した検討から、主治医評価の結果に基づき、各群の PFS を評価することは可能であると判断した。

ii) XELOX に対する BV の上乗せ効果について

機構は、NO16966 試験の結果、主要評価項目である PFS (主治医評価) において、一次治療としての化学療法 (XELOX 又は FOLFOX4) への BV の上乗せ効果が示されていること、及び探索的な結果ではあるもののサブグループ解析の結果からも、XELOX への BV の上乗せ効果が示されていることから、一次治療としての XELOX への BV の上乗せ効果は期待できると判断した。

専門協議において、上記 i) 及び ii) の機構の判断は専門委員により支持された。専門委員から、一般的に PFS を評価する際には主治医評価による結果ではなく、IRC 評価による結果を用いるべきと考えるが、副次評価項目である客観性が高い OS の結果は、主治医評価に基づく PFS の結果を支持している結果であることも踏まえると、主治医評価による PFS の結果に基づき評価することは可能と考えるとの意見が出されている。

(2) 二次治療について

機構は、NO16967 試験の主要評価項目である PFS (主治医評価) において、FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性が検証されたことから、二次治療における XELOX の有効性は示されたと判断した。

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。

2) 安全性について

機構は、XELOX 及び XELOX+BV 投与時において、カペシタビン、オキサリプラチン (以下、L-OHP) 及び BV が併用された場合に、カペシタビン単独投与、L-OHP を含むレジメン及び BV を含むレジメンの施行時に認められた有害事象と比べて、特に注意すべき新たな有害事象の発現は認められておらず、適切な休薬や減量を行うことにより、いずれの治療法も忍容可能であると判断した。しかしながら、多剤併用により、広範囲な臓器で様々な毒性が発現し、増強されること、及び XELOX の安全性プロファイルは FOLFOX4 と異なる点には注意が必要と考える。したがって、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が、患者の状態を把握した上で適切な治療法を選択し、投与中には十分な患者観察を行い、必要に応じて適切な休薬・減量が行われ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。

3) 臨床的位置付けについて

(1) 一次治療について

NO16966 試験の結果から、一次治療例において、XELOX に BV を併用することにより PFS の延長が示されており、また BV の有無を問わない XELOX の FOLFOX4 への非劣性が示されていることから、機構は、XELOX+BV 及び XELOX は、進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療の標準治療の一つとして位置付けられると判断した。

また、申請者は、患者負担の軽減や利便性の観点から、FOLFOX より XELOX が推奨される旨を説明しているが、機構は、NO16966 試験では QOL 評価等、患者負担軽減に関する

評価は行われていないことから、XELOX が FOLFOX より優先される根拠は明確でないと判断した。

(2) 二次治療について

機構は、一次治療として CPT-11 及び 5-FU/LV の併用療法が施行された患者を対象として実施された NO16967 試験において、FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性が示されたことから、XELOX は二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判断した。なお、二次治療における FOLFOX4 と XELOX の使い分けについては明確になっておらず、一次治療と同様、各レジメンの安全性プロファイル及び患者の状態等を総合的に勘案してレジメンが選択されると考える。

専門協議において、上記 (1) 及び (2) の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ XELOX を選択することで中心静脈ポートの留置が不要であることや通院回数が軽減されることが利点となる患者も存在すると考えるが、有効性の成績も踏まえると第一選択として FOLFOX4 よりも XELOX が推奨されるほどの利点が示されたとは言えない。
- ・ XELOX は FOLFOX4 に比して利便性の向上が期待できる部分もあるが、投与間隔が長くなることにより血液検査等の経過観察が疎かにならないよう注意すべきである。

機構は、FOLFOX より XELOX が優先される根拠は明確でなく、各レジメンの安全性プロファイルや患者の状態等を総合的に勘案してレジメンが選択されるものであり、両レジメンの安全性プロファイルの差異については、適切に臨床現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

4) 効能・効果について

(1) カペシタビン

機構は、NO16966 試験及び NO16967 試験より、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における XELOX+BV 及び XELOX の一次治療としての有用性、並びに XELOX の二次治療としての有用性は、それぞれ示されたと判断した。

カペシタビンの既承認効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」及び「結腸癌における術後補助化学療法」であるが、今般の一部変更承認申請において、申請効能・効果は「結腸・直腸癌」と設定され、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、大腸癌における術後補助化学療法での有効性及び安全性は確立していない旨を記載することとされていた。しかし、機構は、今般の申請では「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を対象とした試験成績のみが提出され、直腸癌での術後補助化学療法についての情報はなことから、効能・効果は「結腸・直腸癌」と設定することは適切ではないと判断し、既承認効能・効果の「手術不能又は再発乳癌」及び「結腸癌における術後補助化学療法」に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を追加することが適切であると判断した。

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。

機構は、カペシタビンの効能・効果を以下のように設定（下線部、今回追加）するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

手術不能又は再発乳癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

(2) オキサリプラチン及びベバシズマブ

今回、効能・効果についての一部変更承認申請はなされていない。

5) 用法・用量について

(1) カペシタビン

機構は、NO16966 試験及び NO16967 試験より、カペシタビンの用法・用量として、2,000mg/m²/日を1日目より1日2回2週間投与後1週間休薬の投与スケジュールを設定することは可能と判断しており、「手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。」とし、C法として以下の内容を設定することが適切と判断した。

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

| 体表面積 | 1回用量 |
|--|---------|
| 1.36m ² 未満 | 1,200mg |
| 1.36m ² 以上1.66m ² 未満 | 1,500mg |
| 1.66m ² 以上1.96m ² 未満 | 1,800mg |
| 1.96m ² 以上 | 2,100mg |

また、用法・用量に関連する使用上の注意において、臨床試験で用いられた休薬・減量基準を情報提供するとともに、以下の内容を設定することが適切と判断した。

- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、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、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

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。

機構は、申請者に対し、上記の用法・用量及び使用上の注意の内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(2) オキサリプラチン

機構は、L-OHPの用法・用量として、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、L-OHP 85mg/m²を2週間隔あるいは130mg/m²を3週間隔で静脈内点滴投与する」旨を設定し、併用薬剤に関しては臨床成績の項で情報提供を行うことが適切であると判断した。

また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意について、臨床試験で用いられた休薬・減量基準を情報提供するとともに、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に応じて選択すべき旨を記載することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(3) ベバシズマブ

機構は、BVの用法・用量は、申請用法・用量のとおり「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。」の内容を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意として、「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。」の内容を設定することが

適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容を追加するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、XELOX 又は XELOX+BV の投与中止の理由となる特徴的な有害事象として、手足症候群、神経毒性及び好中球減少を挙げ、これら 3 つの有害事象を重点調査・検討事項と設定して発現状況を調査するとともに、各薬剤の投与状況を把握し、安全性上の懸念がないことを確認することを目的とした製造販売後調査（目標症例数 350 例）を計画している。また、本調査の登録期間は 1 年間、観察期間は 8 カ月間と設定し、調査期間は 2 年間と予定されている。

機構は、日本人に対する XELOX 及び XELOX+BV の投与経験は限られており、十分な情報が得られているとは言えないことから、製造販売後調査を実施することに意義があると判断した。また、承認後一定期間に速やかに症例数を集積した上で新たな課題等の有無について検討を行い、必要に応じて更なる調査等の実施を検討する必要があると考えており、申請者の提示した症例数は受け入れ可能と考えるが、調査期間等については再考する必要があると考える。

専門協議において、日本人患者における情報収集を行う上で製造販売後調査は必要との機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 当該調査では使用実態下における情報を速やかに収集して検討する必要があると、患者数等を考慮すると申請者の想定より短期間で症例は集積可能と考えられるため、登録期間は再度検討すべきと考える。
- ・ NO16966 試験の PFS を考慮すると、観察期間を 8 カ月間とする申請者の判断は妥当でなく、その後も継続して投与された際の安全性等も検討するためには 1 年間程度に設定すべきである。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、製造販売後には各薬剤の XELOX 又は XELOX+BV 以外のレジメンや投与方法の使用に関する情報についても迅速に調査・収集しておく必要があると考えた。したがって、より早期に情報収集が可能となるような調査計画とする必要があると考えた。また、比較的長期間投与された症例における検討は重要であり、観察期間を再度検討する必要があると考えた。

機構は、上記の内容を基に、調査計画を再考するよう指示し、申請者は以下の旨を回答した。

カペシタビン、L-OHP 及び BV それぞれで追加承認が予定されている用法・用量（以下、新用法・用量）は、現時点では XELOX 又は XELOX+BV での有効性及び安全性が確認されたものであり、適正使用の観点からは XELOX 又は XELOX+BV に限定して各薬剤は使用されるべきと考えている。したがって、各薬剤が適正に使用されるよう情報提供を行った上で、製造販売後には XELOX 又は XELOX+BV 投与例における安全性情報の収集を目的とした調査を実施することが妥当であると考えており、調査目的、調査項目及び目標症例数は当初の設定（審査報告（1）「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 7) 製造販売後の調査事項について」の項参照）とすることが適切と考える。しかしながら、実地臨床では、新用法・用量が XELOX 又は XELOX+BV 以外の使用方法で投与される可能性も想定されることから、目標症例数は XELOX 又は XELOX+BV 投与例として 350 例と設定した上で、XELOX 又は XELOX+BV 以外の投与方法で新用法・用量が用いられた症例の安全性情報も含めて把握するために、以下の調査形態とすることを考えている。

- ① 登録票記入対象例を、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者で、登録時点でカペシタビン、L-OHP 又は BV のいずれかを新用法・用量で投与予定の症例とする。
- ② 登録票記入対象例は、製造販売後調査契約を締結した施設において、連続事前中央登録する。
- ③ 登録票記入対象例のうち、以下の条件を満たす症例を調査票回収対象症例とし、情報収集を行う。調査票は Electronic Data Capture システムを用いて、回収する。
 - ・ 登録時点で、カペシタビン、L-OHP 又は BV の投与歴のない患者（ただし、カペシタビンを術後補助化学療法としてのみ投与した経験のある患者はカペシタビンの投与歴なしとして扱う）
 - ・ 登録後、カペシタビン及び L-OHP の両剤を一度でも投与した患者
- ④ 登録票記入対象症例のうち、調査票回収対象例に該当しなかった症例は、特定使用成績調査の対象患者とはせず、カペシタビン、L-OHP 又は BV のいずれかに起因した重篤な副作用が生じた場合には、各薬剤の承認取得会社が副作用自発報告を実施し情報収集するものとする。

また、患者ごとの観察期間は、JO19380 試験において、17 サイクル（約 1 年間）までで投与終了した症例の割合がカペシタビン、BV で 87.9% (51/58 例)、L-OHP で 96.6% (56/58 例) であり、多くの症例が 1 年以内に投与を終了していたこと、18 サイクル以降に重篤化する傾向のある有害事象及び新たに発現した有害事象も認められていないことを踏まえ、1 年間とする。加えて、XELOX 又は XELOX+BV の安全性情報を速やかに収集することは重要と考えることから、登録期間は、調査実施施設数を当初予定していた 50 施設から 100 施設程度まで増やすことにより 4 カ月間と設定する。

機構は、以下のように考える。

XELOX 又は XELOX+BV 以外のレジメンや投与方法での使用に関する情報も含め、日本人での各薬剤の新用法・用量での安全性情報を速やかに収集・評価するとともに医療現場へ情報提供することは重要と考える。しかしながら、当初 1 年間としていた登録期間を 4 カ月間に変更するとの申請者の説明では、調査実施施設数の設定等の根拠は明確に示されておらず、当該登録期間等の適切性について、十分考察されている状況ではないと考える。機構は、製造販売後調査の実施に際し、調査方法も含め、実施可能施設数等に関する調査・検討を早急に実施すること、及び観察期間が終了する以前に中間解析を実施すること等も検討することは必要と考えており、速やかな安全性情報の収集・提供が可能な計画となるように再度検討するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。なお、今回の申請者から提出された製造販売後調査に関する回答内容は、製造販売後調査の実施について、十分な調査・計画が行われていないと言わざるを得ない状況と考える。カペシタビン、L-OHP 及び BV の承認後には速やかな調査の開始が可能となるよう、早急に十分な体制整備を行うことが必須と考える。

7) その他

(1) 含量の異なる製剤開発について

専門委員より、カペシタビンに関して、以下の意見が出された。

カペシタビンは、海外では 150mg 及び 500mg 錠が流通している一方、国内においては 300mg 錠しか利用できないことから、患者は 1 回に 3～8 錠を 1 日 2 回内服することになるため、患者負担が大きい状況と考えられる。製剤について早急に改善が望まれる。

申請者は、製剤について 150mg 錠及び 500mg 錠の申請を目指し開発中である旨を説明しているが（審査報告 (1) 「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 6) 用法・用量について (1) カペシタビン」の項参照）、機構は、専門協議の議論を踏まえ、早急の開発を行うよう申請者に再度指示を行った。

(2) エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg の承認事項一部変更承認申請の経緯

平成 20 年 8 月 29 日に承認申請された資料を基に専門協議を実施したが、平成 21 年 8 月 20 日に別途承認申請されていたエルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg が「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」及び「結腸癌における術後補助化学療法」を効能・効果として、「レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m²(体表面積)を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」の用法・用量にてエルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg が承認されたことに伴い、平成 20 年 8 月 29 日申請時と同一の臨床試験の試験成績に関する資料を添付資料として平成 21 年 8 月 20 日に申請区分 1- (6) の承認事項一変申請がなされた。

III. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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、各申請品目については、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した（エルプラット注射用 50mg 及び同 100mg 並びにエルプラット点滴静注液 50mg 及び同 100mg については、「結腸癌における術後補助化学療法」の効能・効果が平成 21 年 8 月 20 日に承認されたことに伴い、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌と結腸癌における術後補助化学療法の用法・用量が各々区別可能となるよう記載整備を行った）。なお、ゼローダ錠 300 の再審査期間は平成 23 年 4 月 15 日（残余期間）まで、アバスチン点滴静注用 100mg/4mL 及び同 400mg/16mL の再審査期間は平成 27 年 4 月 17 日（残余期間）まで、エルプラット注射用 50mg 及び同 100mg 並びにエルプラット点滴静注液 50mg 及び同 100mg の再審査期間は平成 25 年 3 月 17 日（残余期間）までとすることが適切であると判断する。

(ゼローダ錠 300)

[効能・効果] (下線部今回追加)

手術不能又は再発乳癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 手術不能又は再発乳癌に対して
 - (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
 - (3) 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して
Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない（「臨床成績」の項参照）。

[用法・用量] (取消し線削除、下線部追加)

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。

A 法:体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間

連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

| 体表面積 | 1回用量 |
|---|---------|
| 1.31m ² 未満 | 900mg |
| 1.31m ² 以上 1.64m ² 未満 | 1,200mg |
| 1.64m ² 以上 | 1,500mg |

B法:体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

| 体表面積 | 1回用量 |
|---|---------|
| 1.33m ² 未満 | 1,500mg |
| 1.33m ² 以上 1.57m ² 未満 | 1,800mg |
| 1.57m ² 以上 1.81m ² 未満 | 2,100mg |
| 1.81m ² 以上 | 2,400mg |

C法:体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

| 体表面積 | 1回用量 |
|---|---------|
| 1.36m ² 未満 | 1,200mg |
| 1.36m ² 以上 1.66m ² 未満 | 1,500mg |
| 1.66m ² 以上 1.96m ² 未満 | 1,800mg |
| 1.96m ² 以上 | 2,100mg |

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部今回追加)

1. B法について

- (1) B法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。

休薬・減量の規定

| NCIによる毒性のGrade判定 ^{注2)} | 治療期間中の処置 | 治療再開時の投与量 |
|--|---|-----------------------------|
| Grade1 | 休薬・減量不要 | 減量不要 |
| Grade2 初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現 | Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可 | 減量不要 減量段階1 減量段階2 — |
| Grade3 初回発現 2回目発現 3回目発現 | Grade0-1に軽快するまで休薬 Grade0-1に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可 | 減量段階1 減量段階2 — |
| Grade4 初回発現 | 投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断 | 減量段階2 |

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

| 体表面積 | 1 回用量 | |
|---|---------|---------|
| | 減量段階 1 | 減量段階 2 |
| 1.13m ² 未満 | 900mg | 600mg |
| 1.13m ² 以上 1.21m ² 未満 | 1,200mg | |
| 1.21m ² 以上 1.45m ² 未満 | | |
| 1.45m ² 以上 1.69m ² 未満 | 1,500mg | 1,200mg |
| 1.69m ² 以上 1.77m ² 未満 | 1,800mg | |
| 1.77m ² 以上 | | |

- (2) 一旦減量した後は増量を行わないこと。
 (3) 結腸癌における術後補助化学療法に関しては、投与期間が 8 コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

2. C 法について

- (1) C 法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定は B 法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

| 体表面積 | 1 回用量 | |
|---|---------|---------|
| | 減量段階 1 | 減量段階 2 |
| 1.41m ² 未満 | 900mg | 600mg |
| 1.41m ² 以上 1.51m ² 未満 | 1,200mg | |
| 1.51m ² 以上 1.81m ² 未満 | | |
| 1.81m ² 以上 2.11m ² 未満 | 1,500mg | 1,200mg |
| 2.11m ² 以上 | | |

- (2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、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、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
 (3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

- 注 2) B 法による国内臨床試験においては NCI-CTC (Ver.2.0) により Grade を判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。
 また、C 法による国内臨床試験においては手足症候群も含めて NCI-CTCAE (Ver.3.0) により Grade を判定した。

手足症候群の判定基準

| Grade | 臨床領域 | 機能領域 |
|---|-----------------------------------|--------------------|
| 1 | しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑 | 日常生活に制限を受けることはない症状 |
| 2 | 腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑 | 日常生活に制限を受ける症状 |
| 3 | 湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み | 日常生活を遂行できない症状 |
| 該当する症状の Grade が両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する | | |

(アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL)

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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

[用法・用量] (下線部今回追加)

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 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。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤の用法・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（「適用上の注意」の項参照）。
 - 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。

(エルプラット注射用 50mg、同 100mg)

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、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（「臨床成績」の項参照）。

[用法・用量] (取消し線削除、下線部追加)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回静脈内に2時間で点滴投与

し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 50mg：本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液10～25mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。
- 100mg：本剤1バイアルに5%ブドウ糖注射液20～50mLを注入して十分に溶解する。溶解液を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (取消し線削除、下線部追加)

- (1) 本剤は、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法での併用療法(FOLFOX4法)として使用した場合の有用性が報告されている(「臨床成績」の項参照)。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に応じて選択すること。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、投与期間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m²(体表面積)の耐容性が認められているが、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)。
- (4) 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)。
- (5) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
 - ①本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
 - ②本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
 - ③本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
 - ④本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。
- (6) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4法)を2週間毎に行うことが推奨されるとの記載がある⁴⁾。

| | |
|------|---|
| 第1日目 | 別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤85mg/m ² 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。 |
| 第2日目 | ホリナート200mg/m ² ^{注2)} を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m ² を2～4分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。 |

また、米国の添付文書中には、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。
減量基準(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

| 種類 | 最悪時の程度 | 次回投与量 |
|--------------------------------------|---------------------------|---|
| 好中球数 | 500/mm ³ 未満 | 本剤を 65mg/m ² ^{注4)} 又は 75mg/m ² ^{注5)} に減量 フルオロウラシルを 20% 減量 (300mg/m ² の静脈内急速投与及び 500mg/m ² の 22 時間持続静注) |
| 血小板数 | 50,000/mm ³ 未満 | |
| 消化器系の有害事象 (予防的治療の施行に もかかわらず発現) | Grade 3 ^{注3)} 以上 | |

投与可能条件 (投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

| 種類 | 程度 |
|------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,500/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 以上 |

注 1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

注 2) レボホリナート 100mg/m² に相当する。

注 3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合は NCI-CTC version 2.0 (1998 年)。
「結腸癌における術後補助化学療法」の場合は NCI-CTC version 1 (1982 年)。

注 4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注 5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

(7) カペシタビンとの併用療法 (XELOX 法) を行う場合には、次の減量基準及び投与可能条件を参考にする。

減量基準

| 種類 | 最悪時の程度 | 次回投与量 |
|-----------------|---------------------------|---|
| 前回の投与後に発現した有害事象 | Grade 3 ^{注6)} 以上 | 1 回目発現時：本剤を 100mg/m ² に減量 2 回目発現時：本剤を 85mg/m ² に減量 |

注 6) CTCAE version 3.0 (2003 年)

投与可能条件 (投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

| 種類 | 程度 |
|------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,500/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 以上 |

(エルプラット点滴静注液 50mg、同 100mg)

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない (「臨床成績」の項参照)。
- 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、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 (「臨床成績」の項参照)。

[用法・用量] (取消し線削除、下線部追加)

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常成人にはオキサリプラチン 85mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に

2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬、又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

結腸癌における術後補助化学療法

レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用において、通常成人にはオキサリプラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mLとして、静脈内に点滴投与する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（取消し線削除、下線部追加）

- (1) 本剤は、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法での併用療法(FOLFOX4法)として使用した場合の有用性が報告されている（「臨床成績」の項参照）。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に応じて選択すること。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、投与期間が12サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では $130\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）の耐容性が認められているが、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。
- (4) 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。
- (5) 調製前に本剤の変色及びバイアル内に異物が含まれていないか各バイアルを目視検査すること。変色の見られるもの又は異物が混入しているものは使用しないこと。
- (6) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
- ①本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- ②本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- ③本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- ④本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器（注射針等）は使用しないこと。
- (7) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール（FOLFOX4法）を2週間毎に行うことが推奨されるとの記載がある。

| | |
|------|---|
| 第1日目 | 別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250～500mLに溶解した本剤 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注2)} を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル $400\text{mg}/\text{m}^2$ を2～4分間で静脈内急速投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル $600\text{mg}/\text{m}^2$ を22時間かけて持続静注する。 |
| 第2日目 | ホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ ^{注2)} を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル $400\text{mg}/\text{m}^2$ を2～4分間で静脈内急速投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL（推奨）に溶解したフルオロウラシル $600\text{mg}/\text{m}^2$ を22時間かけて持続静注する。 |

また、米国の添付文書中には、次表の減量基準、投与可能条件の記載がある。
減量基準（前回の投与後に発現した有害事象により判断する）

| 種類 | 最悪時の程度 | 次回投与量 |
|--------------------------------------|---------------------------|---|
| 好中球数 | 500/mm ³ 未満 | 本剤を 65mg/m ² ^{注4)} 又は 75mg/m ² ^{注5)} に減量 |
| 血小板数 | 50,000/mm ³ 未満 | |
| 消化器系の有害事象 (予防的治療の施行 にもかかわらず発現) | Grade 3 ^{注3)} 以上 | フルオロウラシルを 20%減量 (300mg/m ² の静脈内急速投与及び 500mg/m ² の 22 時間持続静注) |

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

| 種類 | 程度 |
|------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,500/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 以上 |

注 1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

注 2) レボホリナート 100mg/m²に相当する。

注 3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合は NCI-CTC version 2.0 (1998 年)。
「結腸癌における術後補助化学療法」の場合は NCI-CTC version 1 (1982 年)。

注 4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注 5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

(8) カペシタビンとの併用療法 (XELOX 法) を行う場合には、次の減量基準及び投与可能条件を参考にすること。

減量基準

| 種類 | 最悪時の程度 | 次回投与量 |
|-----------------|---------------------------|---|
| 前回の投与後に発現した有害事象 | Grade 3 ^{注6)} 以上 | 1 回目発現時：本剤を 100mg/m ² に減量 2 回目発現時：本剤を 85mg/m ² に減量 |

注 6) CTCAE version 3.0 (2003 年)

投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する）

| 種類 | 程度 |
|------|---------------------------|
| 好中球数 | 1,500/mm ³ 以上 |
| 血小板数 | 75,000/mm ³ 以上 |