

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サイラムザ点滴静注液100mg、同点滴静注液500mg
[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 3 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 2 月 16 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] サイラムザ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg

[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[剤形・含量] 1 バイアル（10 又は 50mL）中にラムシルマブ（遺伝子組換え）を
100mg 又は 500mg 含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[本 質] ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の細胞外領域に
対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ラム
シルマブは、マウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。ラ
ムシルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本
及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成され
る糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。
Ramucirumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody
against the extracellular domain of the human vascular endothelial
growth factor receptor-2. Ramucirumab is produced in mouse myeloma
(NS0) cells. Ramucirumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.
147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chain) consisting of 446 amino
acid residues each and 2 L-chains (κ -chain) consisting of 214 amino acid
residues each.

[構 造]

DIQMTQSPSS VSASIGDRVT ITCRASQGID NWLGWYQQKP GKAPKLLIYD
ASNLDTGVPV RFGSGSGSTY FTLTISSLQA EDFAVYFCQQ AKAFPPPTFGG
GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

軽鎖

EVQLVQSGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSS
 ISSSSSYIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARVT
 DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVLPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
 VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL
 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYN^{*}STYR
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
 重鎖

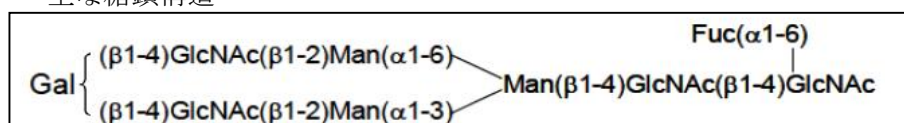
分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：軽鎖C214－重鎖C219、重鎖C225－重鎖C225、重鎖C228－重鎖C228

部分的プロセッシング：重鎖K446

糖鎖結合：重鎖N296

主な糖鎖構造



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

Fuc : L-フコース

分子式：C₆₃₇₆H₉₈₈₆N₁₇₀₂O₁₉₉₆S₄₆（タンパク部分）

分子量：約147,000

[特記事項] 優先審査（平成26年10月10日付け薬食審査発1010第2号）

[担当審査部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 2 月 16 日

[販 売 名] サイラムザ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg

[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量] 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サイラムザ注射液 100mg、同注射液 500mg
[一 般 名]	ラムシルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 又は 50mL) 中にラムシルマブ (遺伝子組換え) を 100mg 又は 500mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
[申請時用法・用量]	パクリタキセルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

ラムシルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、ImClone Systems 社により創製された、ヒト血管内皮増殖因子受容体 (以下、「VEGFR」) -2 に対する免疫グロブリン (Ig) G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、VEGFR-2 と結合し、血管内皮増殖因子 (VEGF) の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、ImClone Systems 社により、2008 年 12 月から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (I4T-IE-JVBM 試験) が実施された。その後、米国 Eli Lilly 社が 2009 年に本薬の開発権を取得し、胃癌を対象とした臨床開発として、2009 年 10 月から遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (I4T-IE-JVBD 試験、以下、「REGARD 試験」)、及び 2010 年 12 月から遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (I4T-IE-JVBE 試験、以下、「RAINBOW 試験」) が実施された。

米国及び EU では、REGARD 試験を主要な試験成績として、2013 年 8 月に本薬の承認申請が行われ、米国では、2014 年 4 月に「CYRAMZA as a single-agent is indicated for the treatment of patients with advanced or metastatic, gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma with disease progression on or after prior fluoropyrimidine- or platinum-containing chemotherapy.」を効能・効果として承認された。また、RAINBOW 試験を主要な試験成績として、米国及び EU でそれぞれ 2014 年 5 月及び 4 月に本薬の併用投与に関する承認申請が行われ、米国では 2014 年 11 月に効能・効果が「CYRAMZA as a single agent, or in combination with paclitaxel, is indicated for the treatment of patients with advanced or metastatic, gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma with disease progression on or after prior fluoropyrimidine-or platinum-containing chemotherapy.」に変更された。

なお、2014 年 11 月時点において、本薬は、胃癌に関する効能・効果にて米国でのみ承認されている。

本邦においては、申請者により、2009年9月から進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（I4T-IE-JVBI試験）、及び2010年■月から遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（I4T-IE-JVBW試験）が実施された。その後、20■年■月から上記のRAINBOW試験に本邦からも参加し、今般、REGARD試験及びRAINBOW試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は「サイラムザ注射液 100mg、同注射液 500mg」を販売名として承認申請されたが、医療安全上の観点から「サイラムザ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

健康人由来のBリンパ球より構築されたライブラリーから単離された抗ヒト血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-2活性を示すFab領域のうち、コドンシャッフリングにより高親和性のFab領域が選択された。当該Fab領域の重鎖（以下、「H鎖」）及び軽鎖（以下、「L鎖」）の可変領域はそれぞれ各定常領域を含む発現ベクターに導入され、作製された2種類の発現ベクターを組み合わせることで、ラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をマウス骨髄腫由来のNS0細胞株に導入し、得られた細胞株から抗VEGFR-2抗体の産生量の高いクローンが選択され、当該クローンを起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB及び*in vitro*細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（cDNA配列解析、サザンブロット解析及び定量PCRによる導入遺伝子コピー数の測定）がそれぞれ実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、純度試験として、①MCBでは無菌試験、静菌作用試験、マイコプラズマ試験、*in vitro*ウイルス試験、*in vivo*ウイルス試験、延長XCプラークアッセイ、拡張S⁺L⁻フォーカスアッセイ、逆転写酵素活性試験、マウス抗体産生試験、電子顕微鏡観察、アイソザイム分析、*in vitro*ウシウイルス試験、*in vitro*ブタウイルス試験及び*in vitro*ウシポリオーマウイルス試験が、②WCBでは無菌試験、静菌作用試験、マイコプラズマ試験、マイコプラズマ適格性試験、*in vitro*ウイルス試験、*in vivo*不顕性ウイルス試験、アイソザイム分析及び*in vitro*ウシウイルス試験が、③CALでは無菌試験、マイコプラズマ試験、マイコプラズマ適格性試験、*in vitro*ウイルス試験、*in vivo*不顕性ウイルス試験、延長XCプラークアッセイ、拡張S⁺L⁻フォーカスアッセイ、逆転写酵素活性試験、マウス抗体産生試験、電子顕微鏡観察、マウスレトロウイルス試験、マウス微小ウイルス（以下、「MMV」）試験、アイソザイム分析、*in vitro*ウシ外来性ウイルス試験及び*in vitro*ブタウイルス試験がそれぞれ実施された。その結果、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中又は■℃以下で保管される。MCBの更新予定はないが、WCBは必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、バイアル解凍及びフラスコ拡大培養、スケールアップバイオリクター拡大培養、生産バイオリクター培養、ハーベスト及び初期回収、■クロマトグラフィー、■処理、タンジェンシャルフローろ過（1回目）（濃縮/透析ろ過）、■クロマトグラフィー、ナノろ過、タンジェンシャルフローろ過（2回目）（濃

縮/透析ろ過)、並びにバルク充填工程からなる。得られた原薬は多層容器*において 2～8℃で保管される。本薬の開発には、クオリティ・バイ・デザインの手法も利用され、主に以下の検討がなされ、管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、力価、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、 α -ガラクトース含量、N-グリコリルノイラミン酸含量、性状、同一性、タンパク含量、XXXXXX、残留宿主細胞由来タンパク及び DNA、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、微生物安全性、ウイルス安全性並びに不溶性微粒子を特定。
- リスクアセスメント等に基づく重要工程パラメータ（以下、「CPP」）及び重要工程内管理パラメータの特定。
- 実験計画法による CPP の立証許容範囲の検討。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

*：XXXXXXXXXXによる内層、並びにXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXによる外層で構成される共押出多層の容器。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

MCB 及び WCB の調製、並びに各培養工程で用いられる培地には BSA が含まれている。MCB 調製時の培地に含まれていた BSA は米国産ウシ（平成 XXXX 年 XX 月に出荷）に由来し、WCB 調製時及び培養工程の培地に含まれる BSA はニュージーランド産ウシに由来する。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、生産培養終了後の培養液に対し、工程内管理試験として、XXXXXX試験、XXXXXX試験、XXXXXX試験及びXXXXXX試験が設定されている。

製造工程のウイルスクリアランス能を評価するため、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが確認されている（下表）。

ウイルスクリアランス試験の結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	ウシ下痢性 ウイルス
XXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX 処理ウイルス不活化	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
ウイルスナノろ過	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
総ウイルスクリアランス指数	≥20.47	≥17.62	≥22.48	≥8.54

4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C0、C1、及び C2（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXの変更。
- 製法 B から製法 C0：XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXの変更。
- 製法 C0 から製法 C1：XXXXXXXXXX工程、XXXXXX工程等の変更。
- 製法 C1 から製法 C2：XXXXXXの追加及びXXXXXXの変更。

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

5) 特性

①構造・組成

一次構造

- アミノ酸分析、エドマン分解によるアミノ末端（以下、「N 末端」）アミノ酸配列分析、リジン（以下、「Lys」）-C 消化後の液体クロマトグラフィー・質量分析（以下、「LC-MS」）によるカルボキシル末端（以下、「C 末端」）アミノ酸配列分析、並びに LC-MS 及びタンデム質量分析（MS/MS）を用いたトリプシン、アスパラギン酸-N 及びキモトリプシン消化後のペプチドマップ分析により、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- N 末端アミノ酸配列解析及び C 末端アミノ酸配列解析の結果、H 鎖 N 末端のグルタミン酸のピログルタミン酸への環化縮合及び H 鎖 C 末端の Lys 残基の欠損による不均一性が確認された。

高次構造

- 還元及び非還元条件下の LC-MS と Lys-C 消化後のペプチドマップの比較、並びに還元及び非還元条件下の LC-MS/MS により、L 鎖内及び H 鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 カ所、H 鎖間及び L 鎖-H 鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 1 カ所存在することが確認された。
- 遊離スルフヒドリル基の特異的蛍光標識による分析の結果、遊離スルフヒドリル基は本薬 1mol あたり ■■■mol であることが確認された。
- 遠紫外円偏光二色性分析の結果、β シート構造の特徴である ■■■nm に強い吸収が確認された。
- フーリエ変換赤外吸収スペクトル分析の結果、β シート構造の特徴である ■■■cm⁻¹ に強い吸収が確認された。
- 近紫外円偏光二色性分析の結果、フェニルアラニン残基由来の ■■■~■■■nm 領域、チロシン残基由来の ■■■~■■■nm 領域、トリプトファン残基由来の ■■■~■■■nm 領域の円二色性スペクトルが確認された。
- 蛍光吸収スペクトル分析の結果、折りたたまれたタンパクの特徴である約 ■■■nm 付近の吸収極大が確認された。
- 動的光散乱法測定の結果、折りたたまれた抗体分子の特徴である ■■■nm の流体力学的半径が確認された。
- 示差走査熱量測定の結果、■■■、■■■ 及び ■■■℃の遷移温度、並びに ■■■kcal/mol の熱量エンタルピーが確認された。

糖鎖構造

- PNGase F 処理後のマトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析（以下、「MALDI-TOF-MS」）、エキソグリコシダーゼ（■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■及び■■■■■を含む）処理後の TOF-MS/MS、■■■■■処理後の中性単糖組成分析及びシアル酸分析の結果、H 鎖の 296 番目のアスパラギン残基が N-結合型糖鎖修飾を受けていること、O-結合型糖鎖修飾は受けていないこと、主な糖鎖構造は末端にガラクトースが 0~2 個付加した■■■■■ 2 本鎖糖鎖であること、及びシアル酸は N-グリコシルノイラミン酸のみであり、本薬 1mol あたりの含量は約 ■■■mol であることが確認された。

②物理的・化学的性質

分子量

- PNGase F 処理後の LC-MS により得られた分子量は、本薬のタンパク部分の理論分子量とほぼ一致した。

電気泳動

- 等電点ゲル電気泳動の結果、pI []～[] に [] 本のバンドが確認された。糖鎖分析及びペプチドマップの結果、[] 糖鎖を有する分子種を含むバンド、C 末端 Lys 残基を有する分子種を含むバンド等が確認された。各バンドの力価測定の結果、いずれも類似の生物活性を有することが確認された。
- [] (以下、「[]」) の結果、[] H 鎖及び L 鎖の主ピークの割合の合計は約 [] %、[] 主ピークの割合は [] ～[] %であることが確認された。
- 38～42℃で [] カ月間保存後の非還元及び還元条件下における SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」)、N 末端アミノ酸配列解析及び MALDI-TOF/MS により、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[] 及び [] kDa の切断体が確認された。

液体クロマトグラフィー

- [] イオン交換クロマトグラフィー (以下、「[]EX」) の結果、主ピーク以外に、[] 残基を有する分子種、[] 糖鎖の含量が高い分子種が含まれる [] ピーク、並びに [] 及び [] の含量が高い分子種が含まれる [] ピークが確認された。
- サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「SEC」) 及び [] 存在下での SEC の結果、単量体を示す主ピーク以外に、凝集体及び切断体を示すピークがそれぞれ確認され、凝集体の [] %以上は [] していることが確認された。

その他

- 吸光係数 (280nm) は [] mL/ (mg・cm) であることが確認された。

③生物学的性質

- 表面プラズモン共鳴 (以下、「SPR」) 法を用いた VEGFR-2 結合キネティクス解析の結果、平衡解離定数は [] pM/L であることが確認された。
- 酵素免疫測定 (以下、「ELISA」) 法及び SPR 法により、[] 受容体 ([]、[] 及び [])、[] 及び [] 受容体に対する結合親和性が確認された。
- [] 細胞株、並びに緑色蛍光タンパク遺伝子及び VEGFR-2 遺伝子を導入し安定的に形質転換した [] 細胞 (以下、「[] 細胞」) を用いて抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性を検討した結果、ADCC 活性は検出されなかった。
- [] 細胞、[] 細胞株及び [] 細胞を用いて補体依存性細胞傷害 (以下、「CDC」) 活性を検討した結果、CDC 活性は検出されなかった。

④目的物質関連物質

H 鎖 C 末端 Lys 変異体が目的物質関連物質とされた。

⑤不純物

製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク及び DNA、[]、[]、ウシ血清アルブミン、[]、[]、並びに [] が製造工程由来不純物とされた。[] 以外の製造工程由来不純物について製造工程での除去状況が検討され、十分に除去されることが

確認された。[]については培養工程で消費されること、及び精製工程における残留リスクが低いと評価されたことから、除去の確認は実施されていない。

目的物質由来不純物

[]及び[]が目的物質由来不純物とされた。[]及び[]は、原薬の規格（[]及び[]）により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[]EX 及びペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[]及び[]）、電荷不均一性（[]EX）、N-結合型糖鎖組成、エンドトキシン、微生物限度試験、力価（[]）及び定量法（タンパク含量）が設定されている。（「＜審査の概略＞（1）ペプチドマップについて」の項参照）。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	C1	5	5±3℃	24 カ月	多層容器
	C2	10		■ ロット：■ カ月*1 ■ ロット：■ カ月*1	
加速試験	C1	5	■±■℃	■ カ月	■ ボトル
	C2	9		■ ロット：■ カ月	■ ボトル
				■ ロット：■ カ月*1	■ ボトル
苛酷試験	C1	3	■±■℃	■ カ月	■ ボトル
	C2	5			■ ボトル：■ ロット ■ ボトル：■ ロット
光安定性試験	C1	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	—	多層容器*2

*1：安定性試験継続中、*2：対照はアルミ箔で覆ったもの、—：該当せず

長期保存試験では、製法 C1 原薬及び製法 C2 原薬ともに実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[]において[]の増加、[]での[]において[]の低下、[]での[]において[]の低下、並びに[]において[]の変化が認められた。

苛酷試験では、[]において[]及び[]の増加、[]での[]において[]の低下、[]での[]において[]の低下、並びに[]において[]の変化が認められた。

光安定性試験では、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、多層容器*に入れて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

*：[]による内層、並びに[]、[]及び[]による外層で構成される共押出多層の容器。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（10 又は 50mL）あたり本薬 100 又は 500mg を含有する注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、グリシン、塩化ナトリウム及

ポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。一次包装はガラスバイアル及びゴム栓、二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、緩衝液調合、薬液調合、無菌ろ過、充填・打栓・閉栓、及び包装・試験・保管工程からなる。重要工程は、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、安定性を高めるため、添加剤が変更された。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[REDACTED] EX）、pH、純度試験（[REDACTED] 及び [REDACTED]）、電荷不均一性（[REDACTED] EX）、ポリソルベート 80、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（[REDACTED]）及び定量法（タンパク含量）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

製剤の主要な安定性試験の概略

	含量	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100mg	C1	4	5±3℃、正立及び倒立	24 カ月*1	ガラスバイアル
		C2	2		[REDACTED] カ月	
	500mg	C1	4		24 カ月*1	
		C2	1		[REDACTED] カ月	
加速試験	100mg	C1	4	[REDACTED]±[REDACTED]℃、正立	[REDACTED] カ月	
		C2	2		[REDACTED] カ月	
	500mg	C1	4		[REDACTED] カ月	
		C2	1		[REDACTED] カ月	
光安定性試験	100mg	C1	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	—	ラベル未貼付ガラスバイアル*2、ラベル貼付ガラスバイアル*2 及び二次包装されたラベル貼付ガラスバイアル*2
	500mg	C1	1			

*1：安定性試験継続中、*2：対照はアルミ箔で覆ったもの、—：該当せず

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED] において [REDACTED] の増加、[REDACTED] の [REDACTED] において [REDACTED] の低下、並びに [REDACTED] において [REDACTED] の変化が認められた。

光安定性試験では、未遮光の試料で、[REDACTED] において [REDACTED] 及び [REDACTED] の増加、[REDACTED] の [REDACTED] において [REDACTED] の低下、[REDACTED] の [REDACTED] において [REDACTED] の低下、並びに [REDACTED] において [REDACTED] の変化が認められたが、遮光した試料では品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、100mg 製剤及び 500mg 製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。なお、製剤の長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

一次標準物質は原薬から調製され、[REDACTED]～[REDACTED]℃で保存される。規格及び試験方法は、性状、確認試験（N 末端及び C 末端アミノ酸配列、MS、ペプチドマップ、並びに [REDACTED] EX）、

浸透圧、pH、純度試験（**■**及び**■**）、電荷不均一性（**■EX**）、*N*-結合型糖鎖組成、ポリソルベート 80、力価（**■**及び**■**）及び定量法（タンパク含量）が設定されている。

常用標準物質の調製方法及び保存条件は一次標準物質と同一であり、規格及び試験方法は、性状、確認試験（MS、ペプチドマップ及び**■EX**）、pH、純度試験（**■**及び**■**）、電荷不均一性（**■EX**）、*N*-結合型糖鎖組成、ポリソルベート 80、力価（**■**）及び定量法（タンパク含量）が設定されている。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

（1）ペプチドマップについて

機構は、一次構造の変化や翻訳後修飾等の変化が検出可能なペプチドマップは、本薬の構造の恒常性を確認する上で有用と考えることから、原薬の規格及び試験方法に設定するように求めた。申請者は原薬の規格及び試験方法にペプチドマップを設定すると回答し、機構はこれを了承した。

（2）新添加剤について

本製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える L-ヒスチジン塩酸塩水和物が使用されている。機構は、以下の検討から、本製剤における上記添加剤の使用において、特段の問題はないものと判断した。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-ヒスチジン塩酸塩水和物は日本薬局方適合品であることを確認し、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料における検討の結果から、承認申請された製剤の使用量で、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験

- 1) ヒト血管内皮増殖因子受容体-2 に対する結合特性（報告書 1001-**■**、PT-1202、IMC01、bTDR275、IMC04、J Biol Chem 2003; 278: 43496-507 [参考資料]、Leukemia 2003; 17: 604-11 [参考資料]、Structure 2011; 19: 1097-107 [参考資料]）

ヒト血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-2 組換えタンパクに対するラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の結合特性が、表面プラズモン共鳴（以下、「SPR」）法により、独立した 4 試験で検討された。その結果、本薬の解離定数（以下、「 K_D 」）値は、それぞれ 0.01 ($n=1$)、 0.05 ± 0.01 ($n \geq 3$)、 0.05 ± 0.01 ($n \geq 3$) 及び $3.5 \pm 0.1 \text{ nmol/L}$ ($n=3$) であった。カニクイザル、ウサギ及びイヌ VEGFR-2 に対する本薬の K_D 値は、それぞれ 2.7 ± 0.1 、 9.1 ± 0.2 及び $370 \pm 50 \text{ nmol/L}$ （いずれも $n=3$ ）であった。マウス VEGFR-2 に対する本薬の結合は認められなかった。また、酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法を用いた検討では、ヒト VEGFR-2 に対する本薬の EC_{50} 値は 0.16 nmol/L ($n=1$) であった。

ヒト血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）-A とヒト VEGFR-2 の結合に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により独立した 3 試験で検討され、 IC_{50} 値は、それぞれ 0.8、0.8 及び

2.3nmol/L であった。また、ヒト VEGF-C 及び D と VEGFR-2 の結合に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 0.7 及び 0.3nmol/L であった。

VEGFR-1 及び 3 を含む 16 種のヒト増殖因子受容体に対する本薬 (0.04~25µg/mL) の親和性が ELISA 法により検討され、本薬は VEGFR-2 に対してのみ結合が認められた。

また、本薬のエピトープが X 線結晶構造解析により検討され、ヒト VEGFR-2 の immunoglobulin-like extracellular domain 3 (Ig D3) に結合することが確認された。当該領域のアミノ酸配列は、エピトープには含まれない 1 アミノ酸を除いてカニクイザルと一致している。

2) VEGFR-2 活性化に対する抑制作用 (報告書 J Biol Chem 2003; 278: 43496-507、Biochem Biophys Res Commun 2006; 345: 438-45 [すべて参考資料])

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 及びヒト VEGFR-2 (別名 KDR) を強制発現させたブタ大動脈内皮細胞 (PAE) (以下、「PAE-KDR 細胞株」) を用いて、VEGF-A 刺激による VEGFR-2 の活性化に対する本薬の抑制作用が、イムノブロット法により検討された。その結果、本薬により、VEGF-A 刺激による VEGFR-2 の自己リン酸化が抑制された。

また、VEGF-A 刺激による VEGFR-2 の活性化に対する本薬の Fab 領域断片の抑制作用が、PAE-KDR 細胞株を VEGF-A で刺激した際の細胞内カルシウムの上昇を指標に検討された。その結果、IC₅₀ 値は 7.3nmol/L であった。

3) VEGF 刺激性細胞遊走に対する阻害作用 (報告書 Leukemia 2003; 17: 604-11 [参考資料])

VEGFR-2 を発現しているヒト白血病細胞由来 HL60 及び HEL 細胞株、並びに VEGFR-1 を発現しているヒト白血病細胞由来 U937 細胞株を用いて、VEGF-A 刺激による細胞の遊走に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬により、HL60 及び HEL 細胞株の遊走が阻害された一方、U937 細胞株の遊走は阻害されなかったことから、本薬は、VEGFR-2 を介した作用を選択的に阻害することが示唆された、と申請者は説明している。

4) VEGFR-2 の内在化に対する作用 (報告書 IMC02)

PAE-KDR 細胞株を用いて、VEGFR-2 の細胞内への移行 (内在化) に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により細胞表面に残存する VEGFR-2 量を測定することで検討された。その結果、本薬により、細胞表面の VEGFR-2 量が減少したことから、本薬は、VEGFR-2 の内在化を誘導することによっても VEGFR-2 の機能を阻害する可能性がある、と申請者は説明している。

5) 血管新生に対する阻害作用 (報告書 IMC03、Leukemia 2003; 17: 604-11 [参考資料])

① *in vitro*

HUVEC 細胞に対する本薬の増殖抑制作用が ³H 標識したチミジンを用いて検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は 0.7nmol/L であった。

② *in vivo*

ヒト血管内皮前駆細胞由来 ECFC 細胞株及びヒト脂肪由来幹細胞を混合したマトリゲルを皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) を用いて、本薬の血管形成抑制作用が検討された。その結果、当該マトリゲルを移植する 5 時間前に本薬を腹腔内投与することにより、対照 (ヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) G4) と比較して当該マトリゲル中の毛細血管伸長が抑制されたことから、本薬は血管新生を阻害することが示唆された、と申請者は説明している。

6) 抗マウス VEGFR-2 抗体を用いた検討

本薬のマウス VEGFR-2 に対する結合能は低いこと（「(1) 1) ヒト血管内皮増殖因子受容体-2 に対する結合特性」の項参照）から、マウスを用いた *in vivo* 試験には、抗マウス VEGFR-2 抗体（以下、「DC101」）が使用された。

①マウス VEGFR-2 に対する結合特性（報告書 1001-■、J Natl Cancer Inst 2005; 97: 14-21 [参考資料]）

マウス VEGFR-2 に対する DC101 の結合活性が SPR 法及び ELISA 法により検討され、 K_D 及び EC_{50} 値はそれぞれ 0.11 及び 0.28nmol/L であった。また、VEGF-A 及び C とマウス VEGFR-2 の結合に対する DC101 の阻害作用が ELISA 法により検討され、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.3 及び 0.4nmol/L であった。

②VEGFR-2 活性化に対する抑制作用（報告書 Mol Cell Differ 1995; 3: 91-109 [参考資料]、Cancer Cell 2012; 21: 181-95 [参考資料]）

マウス VEGFR-2 遺伝子を強制発現させたマウス線維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株を用いて、VEGF-A 刺激による VEGFR-2 の活性化に対する DC101 の作用が検討された。その結果、DC101 により、VEGF-A 刺激による VEGFR-2 の自己リン酸化が抑制された。

VEGF-D を強制発現させたヒト胎児肝臓由来 293EBNA 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス*から分離した集合リンパ管内皮細胞を用いて、VEGF-D による VEGFR-2 活性化に対する DC101 の作用が検討された。その結果、VEGF-D 刺激による VEGFR-2 の自己リン酸化が DC101 前処理により抑制された。

*：重症複合免疫不全マウス及び non obese diabetes マウスを交配して作製されたマウス。

③腫瘍増殖抑制作用（報告書 5538-■、5569-■、5634-■、2212-■、Anticancer Res 2009; 29: 1999-2007 [参考資料]、Cancer Res 2006; 66: 3639-48 [参考資料]、Clin Cancer Res 2002; 8: 2714-24 [参考資料]、Clin Cancer Res 2000; 6: 2635-43 [参考資料]）

i) 胃癌由来腫瘍組織片及び細胞株

ヒト胃癌患者由来の 17 種類の腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 150mm³（範囲：132～193mm³）となった時点から DC101（1 回 40mg/kg）が週 3 回、計 10 回腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、7 種類の胃癌組織片において、対照（ヒト IgG）群と比較して、DC101 群で対照群と比較した腫瘍体積増加の割合が 50%以下に減少し、有意に腫瘍増殖が抑制された（下表）。

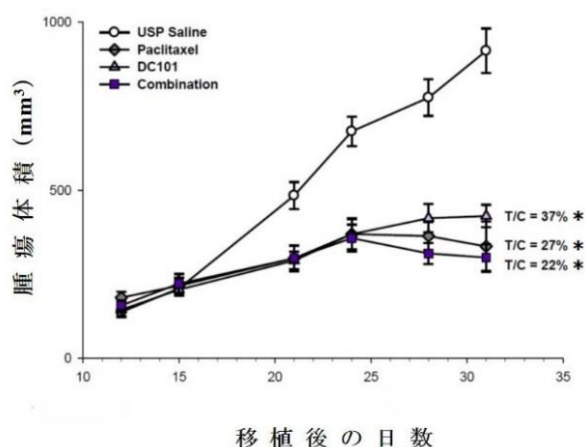
胃癌患者由来の腫瘍組織片に対する DC101 の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	対照群と比較した DC101 群 の腫瘍体積増加の割合 (%)	p 値
GAM019	43	0.001
GAF087	17	<0.001
GAF055	37	0.026
GAM110	47	0.003
GAF114	34	0.016
GAM022	25	0.029
GAM139	49	0.005

n=8、有意水準：p<0.05（Dunnett 検定）

ヒト胃癌由来 MKN-45 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 とパクリタキセル（以下、「PTX」）との併用（以下、「Combination」）投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積の平均が 180mm³となった時点から DC101（1 回 20mg/kg 週 2 回腹腔内投与）及び PTX（1 回 20mg/kg 週 1 回静脈内投与）が 3 週間投与され、腫瘍体積が算

出された。その結果、DC101 群及び PTX 群では、対照（生理食塩水）群と比較して有意に腫瘍増殖が抑制されたが、Combination 投与による相加効果は認められなかった（下図）。



MKN-45 細胞株を移植したマウスにおける DC101 及び PTX の腫瘍増殖抑制作用

平均値±標準誤差、n=7（初回投与開始時の例数（対照群では移植 31 日後に 3 例、DC101 群では移植 31 日後に 1 例、PTX 群では移植 28 日後に 1 例、移植 31 日後に 2 例、Combination 群では移植 31 日後に 2 例が腫瘍の潰瘍化のため、試験中止とされた））、*：対照（生理食塩水）群に対して $p < 0.001$ （反復測定 2 元配置分散分析）

ii) 胃癌以外の腫瘍由来細胞株

ヒト膀胱癌由来 BxPC-3 細胞株、ヒト乳癌由来 MDA-MB-231 及び MDA-MB-435-LM2 細胞株、並びにヒト膀胱癌由来 253JB-V 細胞株を移植したマウスを用いた検討において、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

(2) 安全性薬理試験（報告書 1163-110）

安全性薬理試験として、一般状態、体温、血圧及び心電図に及ぼす本薬（5、16 及び 50mg/kg）投与の影響が、カンクイザルを用いた反復投与毒性試験において検討された（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 2) サル 39 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）。当該試験の期間中において、本薬投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

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

本薬の作用機序及び胃癌に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬はヒト VEGFR-2 に対する抗体であり、VEGF-A、C 及び D の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 の活性化及び VEGFR-2 シグナル経路を介した血管内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害する。その結果、腫瘍における血管新生が阻害されることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、本薬の結合により誘発される VEGFR-2 分子の内在化による、VEGFR-2 シグナルの減弱も血管新生阻害に寄与している可能性があると考えられる。

機構は、ヒト胃癌患者由来の腫瘍組織片（17 種類）を皮下移植したヌードマウスを用いた検討において、抗マウス VEGFR-2 抗体である DC101 投与により統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用を示した腫瘍組織片は 7 種類のみであったこと（「<提出された資料の概略> (1) 6) ③腫瘍増殖抑制作用」の項参照）から、10 種類の腫瘍組織片に対して腫瘍増殖抑制作用が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEGF シグナル経路の阻害を介した腫瘍増殖抑制作用については、血管の成熟度により、感受性が異なることが報告されている（Cancer Res 2011; 71: 7021-8、Clin Cancer Res 2010; 16: 3887-900）。実際に、17 種類の腫瘍組織片のうち、DC101 に高い感受性を示した腫瘍組織片中の血管は成熟度がより未熟であったのに対して、感受性の低かった腫瘍組織片中の血管は中・後期の血管がより多く認められた。以上より、10 種類の腫瘍組織片中の血管が成熟していたことが理由として推察される。

機構は、以下のように考える。

抗 VEGFR-2 抗体 (DC101) 投与により、検討された一部の胃癌患者由来腫瘍組織片及び細胞株に対して DC101 の増殖抑制作用が認められており、胃癌患者に対して本薬の有効性が得られる可能性はあると考える。ただし、DC101 により増殖抑制作用が認められなかった胃癌患者由来腫瘍組織片も認められており、上記の申請者の説明を考慮すると、腫瘍組織中の血管の成熟度と本薬に対する感受性との関連等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、カニクイザルにおいて検討された。

（1）分析法

1) 本薬の定量法

サル血清中の本薬の定量は、固相化した VEGFR-2 及び horseradish peroxidase 標識した抗ヒト IgG1 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

2) 抗ラムシルマブ抗体の定量法

サル血清中の抗ラムシルマブ抗体の定量は、①固相化した本薬及び ^{125}I 標識した本薬を用いた Double Antigen Radiometric 法、並びに②固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光法により行われた。

（2）吸収

雌雄カニクイザルに本薬 1 回 4、12 及び 40mg/kg を第 1、15、22 及び 29 日目に静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。初回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

投与 29 及び 32 日後において、抗ラムシルマブ抗体の発現の評価が可能であった 4mg/kg 群の雌 2 例及び雄 3 例、12mg/kg 群の雌 2 例及び雄 5 例、並びに 40mg/kg 群の雌雄各 3 例のうち、4mg/kg 群の雌雄各 2 例、12mg/kg 群の雌雄各 1 例、及び 40mg/kg 群の雌 1 例において、抗ラムシルマブ抗体が検出された。4 回目投与前における 4、12 及び 40mg/kg 群の抗ラムシルマブ抗体陽性例での血清中本薬濃度は、それぞれ、定量下限 ($1\mu\text{g/mL}$) 未満（以下、「BLQ」）～ $8\mu\text{g/mL}$ 、BLQ 及び $586\mu\text{g/mL}$ であり、各群の陰性例での血清中本薬濃度（それぞれ 27、3～215 及び $397\sim 644\mu\text{g/mL}$ ）と比較して低値を示す傾向が認められた。

本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	C _{168h} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
4	雄	6	119±19	2.8±2.2	7,255±1,820	54±11	0.57±0.17	45.9±6.9
	雌	3	127±34	7.0±7.2	7,247±3,032	56±25	0.58±0.24	43.9±8.2
12	雄	6	422±133	27±14	32,907±4,432	99±31	0.32±0.05	50.5±10.7
	雌	3	337±72	22±17	28,782±6,208	94±31	0.39±0.10	56.0±9.5
40	雄	6	1,522±273	695±878	168,800±40,858	125±62	0.22±0.06	40.5±6.0
	雌	3	1,337±152	171±31	127,956±16,783	173±18	0.24±0.04	56.1±7.7

平均値±標準偏差

雌雄カニクイザルに本薬 5、16 及び 50mg/kg を 1 週間間隔で 39 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。

本薬の AUC_{0-∞}について、16mg/kg 群では雄と比較して雌で、50mg/kg 群では雌と比較して雄で高値を示したが、いずれもばらつきが大きく、AUC_{0-∞}の性差に投与量間で一貫した傾向は認められていないことから、本薬の PK に明確な性差は認められていないと考える、と申請者は説明している。なお、5mg/kg 群の雌 (3 例) は、投与 39 週目のいずれの採血時点においても、血清中本薬濃度が BLQ であり、投与 39 週目における本薬の PK パラメータを算出できなかった。

試験終了時 (投与 39 週後) において、抗ラムシルマブ抗体の発現の評価が可能であった 5mg/kg 群の雌 3 例及び雄 1 例、16mg/kg 群の雌雄各 3 例並びに 50mg/kg 群の雌雄各 3 例のうち、5mg/kg 群の雌 3 例及び 16mg/kg 群の雄 1 例において、抗ラムシルマブ抗体が検出された。投与 39 週後における 5 及び 16mg/kg 群の抗ラムシルマブ抗体陽性例での本薬の AUC_{0-∞}は、それぞれ NC*及び 1,140 (個別値) であり、陰性例での AUC_{0-∞} (それぞれ 20,531μg·h/mL (個別値) 及び 37,208±29,987μg·h/mL (平均値±標準偏差)) と比較して低値を示した。

*: いずれの採血時点においても血清中本薬濃度が BLQ であり、AUC_{0-∞}を算出できなかった

本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、39 週間反復静脈内投与)

測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	C _{168h} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1 週目	5	雄	3	107±56	53±32	13,892、23,897*	65、183*	0.36、0.21*	33.9、58.1*
		雌	7	131±32	19±13	8,444±2,372	55±14	0.65±0.26	45.5±9.6
	16	雄	3	523±74	65±51	41,429±9,783	75±39	0.40±0.11	40.4±9.9
		雌	6	417±104	81±33	40,236±11,866	86±22	0.42±0.10	48.6±8.6
	50	雄	3	1,284±553	291±147	134,000±53,735	109±13	0.42±0.19	60.3±17.5
		雌	6	1,656±452	272±69	133,150±34,050	105±49	0.40±0.11	51.4±12.6
39 週目	5	雄	3	104±107	19±20	20,531、302*	80、5*	0.24、16.6*	27.5、79.7*
		雌	3	334±201	14±18	13,466±14,752	22±20	5.4±7.5	61.4±29.5
	16	雄	3	567±94	103±88	48,927±34,349	72±45	0.61±0.63	33.8±7.0
		雌	3	2,290±1,261	688±656	308,857±278,854	83±63	0.91±1.36	28.3±14.5
	50	雄	3	2,005±176	331±82	159,067±28,050	84±9	0.32±0.06	35.6±0.71
		雌	3	2,005±176	331±82	159,067±28,050	84±9	0.32±0.06	35.6±0.71

平均値±標準偏差、*: n=2 (個別値)

カニクイザルを用いた上記の検討で用いられた用量範囲 (4~50mg/kg) において、本薬の AUC_{0-∞}は用量比を上回って上昇し、本薬の PK は非線形を示すことが示唆された。申請者は、当該理由について、以下のように説明している。

本薬の消失には VEGFR-2 への結合を介した消失経路が関与すると考えられることから、本薬を高用量で投与した場合、当該消失経路が飽和した可能性があると考ええる。また、抗体医薬品の用量の増加に伴い、当該医薬品に対する免疫寛容が生じ、抗薬物抗体の形成が減少する可能性があることが報告されていること (Regul Toxicol Pharmacol 2009; 54: 164-

82)、及びサルを用いた反復投与試験において、上記のとおり、高用量群(40及び50mg/kg群)と比較して低用量群(4及び5mg/kg群)で抗ラムシルマブ抗体陽性例が多く認められたことを考慮すると、本薬の用量増加に伴い、本薬に対する免疫寛容が生じ、抗ラムシルマブ抗体の形成が減少したことにより、本薬のCLが低下し、PKが非線形を示した可能性が考えられる。

(3) 分布

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬は主に循環血中に分布すると考察可能であることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった旨を説明している。

- ・ カニクイザルを用いた反復投与試験における本薬の V_{ss} (「(2) 吸収」の項参照)はサルの血漿容積(45mL/kg)(Pharm Res 1993; 10: 1093-5)と同程度であったことから、本薬の血管外への分布は少なく、本薬の組織移行性は低いと考えること。
- ・ 本薬の標的分子である VEGFR-2 は、主に血管内皮細胞及び中皮細胞に発現することが報告されており(Am J Surg Pathol 2012; 36: 629-39)、ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、本薬の交差反応性は主に血管内皮で認められたこと(「(iii) <提出された資料の概略> (7) 1) ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照)。

また、申請者は、本薬の胎盤通過性について、ヒト IgG1 は新生児型 Fc 受容体 (FcRn) を介して胎盤を通過すること、及びヒト IgG1 の胎盤通過性は妊娠後期に増加することが示唆されていること(Birth Defects Research (Part B) 2013; 98: 459-85)等から、IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があり、また、本薬の胎盤通過性は、妊娠後期に増加する可能性があると考える旨を説明している。

(4) 代謝・排泄

申請者は、本薬は IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、低分子のペプチドやアミノ酸に分解された後、再利用され则认为ことから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審発 0323 第 1 号)に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施しなかった旨を説明している。

なお、ヒト IgG1 は乳汁中に移行することが報告されていること(J Mammary Gland Biol Neoplasia 1996; 1: 243-9, J Hum Lact 2005; 21: 439-43, Am J Gastroenterol 2009; 104: 228-33)から、授乳婦に本薬を投与する場合には、授乳を中止させる旨を添付文書で注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 原薬の製造工程の変更が PK に及ぼす影響

原薬の開発過程において、製造工程の変更が 4 回行われている(「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)」の項参照)。当該変更のうち、製法 B から製法 C0 への変更が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的として、雌雄カニクイザルに変更前後の原薬 12mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された(下表)。その結果、製法 B に対する製法 C0 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比[90%信頼区間]はそれぞれ 1.03 [0.91, 1.17] 及び 1.02 [0.92, 1.13] であり、製法工程の変更前後の原薬において、PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

また、本薬投与 21 日目において、抗ラムシルマブ抗体の発現を評価した結果、製法 B 及び製法 C0 で製造された原薬を投与した群のそれぞれ 15/20 例及び 16/20 例で抗ラムシルマブ抗体が検出され、両原薬間で抗ラムシルマブ抗体の発現に明確な差異は認められなかった。

製造工程の変更前後の原薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

原薬の製法	性別	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
B	雄	403±49.7	12 (6, 12)	35,202±5,492	78.1±30.6	38.2±13.6	0.35±0.05
	雌	375±97.5	6 (1, 12)	33,957±4,590	77.8±24.1	39.6±11.3	0.36±0.04
C0	雄	428±143	6 (6, 6)	39,437±10,959	90.1±30.0	39.7±10.0	0.32±0.08
	雌	385±64.0	6 (1, 6)	32,199±5,436	68.2±14.7	37.4±9.55	0.38±0.06

平均値±標準偏差、n=10、*：中央値（範囲）

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の *in vivo* 毒性試験は、本薬の組織交差反応性がヒトとカニクイザルの組織で類似していること（「(7) 1) ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照）から、カニクイザルを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 5 及び 39 週間反復投与毒性試験（「(2) 1) サル 5 週間反復静脈内投与毒性試験」及び「(2) 2) サル 39 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）並びに創傷治癒試験（「(7) 2) サルの線状切開モデルを用いた創傷治癒試験」の項参照）における初回投与後の結果を基に、本薬の急性毒性が検討された。いずれの投与量（4～50mg/kg）においても、本薬投与に関連する毒性所見は認められなかった。

以上より、概略の致死量は 50mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) サル 5 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 2～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照：リン酸緩衝生理食塩液）、4、12 及び 40mg/kg が 1、15、22 及び 29 日目に計 4 回、反復静脈内投与された。投与期間中に死亡例及び投与に関連する毒性所見は認められなかった。なお、抗ラムシルマブ抗体の発現は 40mg/kg 群と比較して 4mg/kg 群で多く認められており、毒性評価に対して影響を及ぼさないと判断された。

以上より、無毒性量は 40mg/kg と判断された。

2) サル 39 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照：リン酸緩衝生理食塩液）、5、16 及び 50mg/kg が週 1 回計 39 回、10 又は 30 分かけて反復静脈内投与された。なお、中間評価に供する動物（雌各 3 例/群）には、1～10 及び 12 週目の計 11 回投与された。

投与期間中に本薬投与に関連する死亡例は認められなかった。なお、抗ラムシルマブ抗体の発現が認められた（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 吸収」の項参照）が、毒性評価に対して影響を及ぼさないと判断された。

中間評価（投与 12 週後）の病理学的検査において、5mg/kg 群で両側腎臓に軽度の動脈炎が認められた。また、投与 26 及び 39 週後の臨床検査及び投与 39 週後の病理学的検査において、5mg/kg 以上の群で大腿骨に骨端成長板の肥厚及び骨端軟骨異形成、16mg/kg 以上の群で血中尿素窒素及びコレステロールの増加、血清アルブミンの減少、タンパク尿、腎臓の蒼白化及び重量増加、中等度多巣性から高度びまん性の糸球体腎炎並びに胸腺の退

縮、50mg/kg 群で血清クレアチニンの増加が認められた。眼科学的検査、イムノフェノタイプリング及び免疫原性検査において、本薬投与に関連する毒性所見は認められなかった。

申請者は、腎臓及び骨で認められた上記の毒性所見を基に、以下のように説明している。

動脈炎については、最低用量である 5mg/kg 群の 1 例でのみ認められたこと、サルでは血管炎が自然発症すること (Toxicol Pathol 2006; 34: 357-63、Toxicol Pathol 2010; 38: 642-57) 等を考慮すると、本薬投与に関連しない所見であると考ええる。また、糸球体腎炎については、臨床試験で認められたタンパク尿 (「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) タンパク尿」の項参照) と関連する所見であると考ええる。

骨で認められた毒性所見については、骨端成長板が閉鎖した成人患者に対する本薬の使用に際してはリスクにならないと考ええる。

以上より、無毒性量は 5mg/kg 未満と判断された。また、5mg/kg における曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) は $10,416\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、臨床曝露量*の 0.41 倍であった。

*: 国内第Ⅱ相試験 (I4T-JE-JVCL 試験) において、本薬 8mg/kg 単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ は $25,600\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

(3) 遺伝毒性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬は治癒切除不能な進行・再発胃癌の治療を目的とした医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性に関する評価

VEGF 及び VEGFR に対する抗体等を用いた研究により、生殖発生毒性に関する広範な知見が得られていることから、申請者は、本薬の生殖発生毒性試験を実施せずに、以下の公表論文等を基に、本薬の臨床使用によって、胚・胎児の発生、出生後の発達及び生殖系への影響のリスクが示唆される旨を説明している。

<胚・胎児発生関連>

- VEGF 及び VEGFR は胚の血管系の発生に重要な役割を果たすことが示されている (Cell 1993; 72: 835-46、Development 1993; 118: 489-98、Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 7533-7)。
- VEGFR-2 を突然変異させたホモ接合性マウス胚は胎齢 8.5~9.5 日で死亡が認められた (Nature 1995; 376: 62-6)。
- VEGF 遺伝子ヘテロ欠損マウスでは、胚死亡、胚の発育遅延、前脳の発達障害、心臓の奇形等が認められた (Nature 1996; 380: 439-42)。
- VEGF アイソフォームのうち、VEGF₁₆₄ 及び VEGF₁₈₈ を欠損し、VEGF₁₂₀ のみを発現するノックアウトマウスでは、出生直後に死亡動物が認められ、生存動物では、心筋収縮能の障害、心臓肥大、血管新生不全による虚血性心筋症及び 2 週間以内の死亡が認められた (Nat Med 1999; 5: 495-502)。
- 着床期前後の雌アカゲザルに抗 VEGF 抗体を投与すると、妊娠動物 4/13 例において、それぞれ妊娠 18、133、135 及び 139 日に流産が認められた (Reproduction 2007; 133: 1199-211)。
- 着床前後の雌マウスに抗 VEGFR-2 抗体を投与すると、黄体機能の阻害に伴う胚発生の抑制等が認められた (Endocrinology 2005; 146: 1301-11)。

<出生後の発生関連>

- 新生児マウスに VEGF を阻害する可溶性 VEGFR キメラタンパクを投与すると、成長のほぼ完全な停止、肝不全及び腎不全を示唆する血液生化学的所見及び病理組織学的変化、肺胞構造の破壊並びに死亡が認められた (Development 1999; 126: 1149-59)。
- 新生児マウスに抗 VEGF 抗体を投与すると、全身性の浮腫、腎皮質の血管形成及びネフロン発達の障害並びに糸球体の異常所見が認められた (J Clin Invest 1997; 99: 2351-7)。
- 新生児マウスに抗 VEGFR-2 抗体を投与すると、肺胞の成長障害、肺胞における出血及び死亡率の増加が認められた (Am J Respir Cell Mol Biol 2005; 32: 420-7)。

<雌性生殖器系関連>

- VEGF は黄体に発現し、黄体の血管新生を調節する重要な因子であること (Nat Med 1998; 4: 336-40)、並びに妊娠中の子宮内膜及び胎盤の血管機能の発達と維持に重要な役割を果たすことが示されている (Reproduction 2001; 122: 85-90、Reproduction 2009; 138: 895-902)。
- 雌マーモセットに抗 VEGF 抗体を投与すると、黄体期早期の卵巣における黄体の血管内皮細胞増殖の抑制及び黄体の機能を示す血漿中プロゲステロン濃度の減少が認められた (Endocrinology 2000; 141: 995-1000)。
- 雌アカゲザルに抗 VEGFR-2 抗体又は抗 VEGF 抗体を投与すると、生殖ホルモンの変動、卵胞期の延長等が認められた (J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 768-72、Endocrinology 2002; 143: 2496-502)。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 5 及び 39 週間反復投与毒性試験 (「(2) 1) サル 5 週間反復静脈内投与毒性試験」及び「(2) 2) サル 39 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照) における投与部位の観察及び病理組織学的検査において、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織凍結切片を用いて、本薬の交差反応性がフルオレセインイソチオシアネート標識した本薬を用いた免疫組織化学染色法により検討され、以下の結果が得られた。

- ヒト及びサル組織において、本薬は主に VEGFR-2 の発現部位として報告 (Cell 1993; 72: 835-46、Br J Ophthalmol 1999; 83: 486-94) されている血管内皮細胞及び網膜組織に結合が認められた。
- 組織交差反応が予想されなかった組織として、肺 (ヒト)、肝臓 (ヒト及びサル)、リンパ節 (ヒト) 及び脾臓 (サル) の単球/マクロファージ系の細胞、脳脊髄の髄膜、神経周膜、肺胞上皮及び唾液腺の腺上皮 (以上、ヒト及びサル)、肺の間質及び下垂体ラトケ嚢の残存上皮 (以上、ヒト) 並びに脳の脈絡叢上皮 (サル) に結合が認められた。

ヒトの肺の間質及び網膜に本薬の特異的な結合が認められたが、本薬の臨床試験の安全性情報において肺及び眼毒性のリスクは示唆されていない、と申請者は説明している。

2) サルの線状切開モデルを用いた創傷治癒試験

本薬は VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を阻害することから、創傷治癒障害を引き起こす可能性が懸念されるため、カニクイザル線状切開モデルを用いて本薬投与によ

る創傷治癒に及ぼす影響が検討された。

カニクイザル（雄 4 例/群）に本薬 0（溶媒対照：10mmol/L ヒスチジン、75mmol/L 塩化ナトリウム、133mmol/L グリシン及び 0.01%ポリソルベート 80（pH6.0）を含む水溶液）、5、15 及び 50mg/kg が単回静脈内投与された。投与約 24 時間後（2 日目）に動物の背部 8 カ所の皮膚全層切開を行い、線状切開モデルが作製された。4、8、15 及び 22 日目に切開部位における紅斑及び腫脹の肉眼的観察及び創傷閉鎖率の算出並びに切開部位 2 カ所から採取した皮膚及び皮下組織の全層パンチ生検材料による病理組織学的検査^{*1} が実施されたが、本薬投与による創傷治癒に及ぼす影響は認められなかった。なお、最高用量である 50mg/kg 投与時の曝露量（AUC_{0-∞}）は 180,678µg・h/mL であり、臨床曝露量^{*2}の 7.1 倍であったことから、本薬の創傷治癒に対する影響は単回投与により評価可能と判断されている。

^{*1}：ヘマトキシリン・エオジン染色による評価及びマッソントリクローム染色後に血管内皮細胞に発現する CD31 に対する抗体染色による評価が実施された。

^{*2}：国内第Ⅱ相試験（I4T-JE-JVCL 試験）において、本薬 8mg/kg 単回投与後の AUC_{0-∞}は 25,600µg・h/mL であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と考えるが、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではないと判断した。

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用について、承認申請時に提出された添付文書（案）において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされていた。機構は、当該設定の理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

公表論文等による報告を考慮すると、本薬の薬理作用に起因した胚・胎児の発生及び出生後の発達への影響は否定できないが、適応疾患の重篤性を考慮すると全生存期間の有意な延長が確認された薬剤は医療上重要であると考ええる。したがって、本薬の投与が胚・胎児の発生及び出生後の発達へ影響を及ぼす可能性がある旨を添付文書で注意喚起した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬を使用する機会を提供することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

下記の点を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではないと考える。したがって、当該患者に対する本薬の使用については、禁忌とする必要があると判断した。

- 本薬はヒト胎盤の血管内皮細胞へ結合すること（「（7）1）ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照）、ヒトにおいて IgG 抗体は胎盤を通過することが知られていること（「（ii）<提出された資料の概略>（3）分布」の項参照）、並びに VEGF 及び VEGFR 阻害による胚・胎児発生及び出生後の影響（「（5）生殖発生毒性に関する評価」の項参照）を考慮すると、本薬投与による胎児死亡、流産、催奇形性等のリスクが想定されること。
- 本薬を用いた胚・胎児発生毒性試験は実施されておらず、現時点で得られている、治療上の有益性と危険性を判断するための本薬の情報が不十分であること。

（2）毒性の回復性について

機構は、反復投与毒性試験において腎臓及び骨で認められた毒性所見（「（2）2）サル 39 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）のうち、骨の所見については、対象患者で発現する可能性が否定できる旨の申請者の説明を了承した。一方、腎の所見については、対象患者で発現する可能性があるものの、本薬の毒性試験において回復性が検討されなかつ

たことから、当該検討を実施しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による腎毒性の回復性については、5 週間反復投与毒性試験で毒性学的に重要な所見が認められなかったことから、公表論文等の情報により科学的に考察することが可能と判断し、本薬の 39 週間反復投与毒性試験において回復性を検討しなかった。なお、VEGF シグナルを介した血管新生に対する阻害作用を有する他の薬剤の毒性試験で発現した腎毒性の所見については回復性が認められており（Toxicol Pathol 2008; 36: 905-16 等）、本薬投与による腎毒性についても、回復性を示す可能性が高いと判断した。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた腎毒性に関連する所見（タンパク尿）はモニタリング及び用量調節により忍容可能であったこと（「4. (iii) <審査の概略> (5) 2) 用量調節等について」の項参照）から、本薬の臨床使用は可能と考えるが、本薬投与による糸球体腎炎の発生機序は不明であることを考慮すると、本薬投与により発現する腎毒性についても回復性を示す可能性が高い旨の申請者の説明を受け入れることは困難である。したがって、毒性試験において腎毒性の回復性が検討されておらず、本薬投与による腎毒性の回復性は不明である旨を添付文書において情報提供した上で、本薬投与による糸球体腎炎の発生機序解明のための追加の病理学的検討を速やかに実施し、腎毒性の回復性について検討する必要があると考える。

なお、成長期の患者に対する本薬の開発を行う場合には、毒性試験において回復群の動物を設け、毒性所見の回復性について検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

1) 本薬の測定法

ヒト血清中のラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化したヒト血管内皮増殖因子受容体(以下、「VEGFR」)-2 及び horseradish peroxidase (以下、「HRP」) 標識したウサギ抗ヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) Fcγ フラグメント抗体を用いた酵素免疫測定 (以下、「ELISA」) 法 (定量下限: 0.5µg/mL)
- ② 固相化した VEGFR-2 の Fc 融合タンパク及び HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG F (ab')₂ 抗体を用いた ELISA 法 (定量下限: 1.9~2.5µg/mL)

なお、測定法①及び②は、標準物質添加試料を用いた両測定法の相互比較では同等性が示されたものの、国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBW 試験、以下、「JVBW 試験」) で得られた検体を用いて評価した結果、両測定法において一致した結果が得られなかった。また、測定法①のバリデーション項目の一部に不備があったことから、測定法②を用いた 9 試験 (I4T-IE-JVBD 試験 (以下、「REGARD 試験」)、I4T-IE-JVBE 試験 (以下、「RAINBOW 試験」)、JVBW 試験、I4T-IE-JVBX 試験 (以下、「JVBX 試験」)、I4T-IE-JVBY 試験 (以下、「JVBY 試験」)、I4T-IE-JVBJ 試験 (以下、「JVBJ 試験」)、I4T-IE-JVCC 試験 (以下、「JVCC 試験」)、I4T-IE-JVCA 試験 (以下、「JVCA 試験」) 及び I4T-IE-JVCL 試験 (以下、「JVCL 試験」)) を本薬の薬物動態 (以下、「PK」) 評価における主要な成績とした、と申請者は説明している。

2) 抗ラムシルマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ラムシルマブ抗体の定量は、ビオチン標識した本薬及び HRP 標識した

ストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた（検出感度：3.91ng/mL）。

抗ラムシルマブ中和抗体の測定は、ストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びビロテニウム標識した VEGFR-2 を用いた電気化学発光法により行われた（検出感度：106ng/mL）。

申請者は、検体中の本薬が抗ラムシルマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性について、以下のように説明している。

本薬を過剰量投与することにより免疫したサル血清から精製した抗ラムシルマブ抗体 250、375 及び 500ng/mL の測定に対して影響を及ぼさない本薬濃度がそれぞれ 313µg/mL、499µg/mL 及び 500µg/mL 超であった。申請用法・用量で本薬を投与した REGARD 試験及び RAINBOW 試験における、抗ラムシルマブ抗体測定時点での血清中本薬濃度の最大値はそれぞれ 234 及び 177µg/mL であったことから、血清中の本薬が抗ラムシルマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(2) 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」及び「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 原薬の製造工程の変更が PK に及ぼす影響」の項参照）。今般の承認申請において提出された臨床試験のうち、海外第 I 相試験（I4T-IE-JVBM 試験（以下、「JVBM 試験」））及び I4T-IE-JVBN 試験（以下、「JVBN 試験」））においては製法 A 製剤が、REGARD 試験、海外第 I 相試験（JVBM 試験及び JVBN 試験）、海外第 II 相試験（I4T-IE-JVBJ 試験、以下、「JVBJ 試験」）等においては製法 B 製剤が、REGARD 試験、RAINBOW 試験、国内第 I 相試験（I4T-IE-JVBI 試験（以下、「JVBI 試験」））及び JVBJ 試験、海外第 II 相試験（I4T-IE-JVBK 試験（以下、「JVBK 試験」））及び JVBJ 試験）等においては製法 C0 製剤が、国内第 II 相試験（JVCL 試験）においては製法 C1 製剤がそれぞれ使用された。また、申請製剤は製法 C2 製剤とされている。

申請者は、以下の理由から、原薬及び製剤の製造工程の変更は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と説明している。

- ・ 製法 A から製法 C2 に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であると判断されていること（「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。
- ・ ①製法 A 製剤及び製法 B 製剤が使用された JVBM 及び JVBN 試験の結果、②製法 B 製剤及び製法 C0 製剤が使用された JVBJ 試験の結果、並びに③製法 C0 製剤が使用された JVBJ 試験及び製法 C1 製剤が使用された JVCL 試験の結果に基づくと、それぞれ、製剤間で本薬の PK に明確な差異はないと考えること。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、及び抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル（以下、「PTX」）、PTX 及びカルボプラチン、ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）、イリノテカン塩酸塩（以下、「CPT-11」）、レボホリナートカルシウム及びフルオロウラシル（以下、「5-FU」）の併用レジメン*（以下、「FOLFIRI」）等）併用投与時について検討された。

*: CPT-11 180mg/m²、レボホリナートカルシウム 200mg/m²、5-FU 400mg/m² 急速静注、5-FU 2,400mg/m² 持続静注。

(1) 国内第 II 相試験（5.3.3.2.1 : I4T-JE-JVCL 試験<2013 年 12 月～実施中〔初回投与後の PK に関するデータのみが解析された〕>）

フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有す

る胃又は胃食道接合部の腺癌患者 27 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 1 回 8mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。初回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。V_{ss} は、ヒトの血漿容積（体重 70kg の場合、約 3L）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であった。

初回投与時の本薬の PK パラメータ

n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL (mL/h)	V _z (L)	V _{ss} (L)
6	161 (16)	2.05 (1.07, 2.12)	25,600 ^{*3} (34)	183 (138, 228)	15.0 ^{*3} (20)	3.37 ^{*3} (30)	3.29 ^{*3} (27)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：幾何平均値（範囲）、*3：n=3

(2) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.3：I4T-IE-JVBW 試験＜2010 年 12 月～2011 年 10 月＞）

フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者 6 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 8mg/kg を第 1 及び 15 日目、並びに PTX 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。

3 回目投与時（第 2 サイクルの第 1 日目）における AUC から算出した蓄積係数は 1.52 及び 1.53（個別値）であり、初回投与時の t_{1/2} から予測される値と概ね同程度であった。また、3 及び 5 回目投与前の本薬の C_{min,ss} の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ 44.2（21）及び 66.6（25）μg/mL であった。なお、抗ラムシルマブ抗体は検出されなかった。

本薬の PK パラメータ

投与回	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (μg·h/mL)	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL (mL/h)	V _z (L)	V _{ss} (L)
初回	6	171 (26)	4.00 (1.02, 9.05)	18,500 (35)	18,300 (35)	34,100 ^{*3}	181 ^{*4} (138, 225)	16.6 ^{*3}	3.31 ^{*3}	3.27 ^{*3}
3 回	4	282 (15)	1.82 (1.03, 2.15)	—	41,300、 42,600 ^{*5}	—	218 ^{*3}	13.3、 13.8 ^{*5}	4.35 ^{*3}	—

幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：幾何平均値（範囲）、*3：n=1（個別値）、*4：n=4、*5：n=2（個別値）

(3) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.6：I4T-IE-JVBX 試験＜2010 年 12 月～2011 年 12 月＞）

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陰性の再発又は遠隔転移を有する乳癌患者 7 例を対象に、DTX との併用下における本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に DTX 1 回 75mg/m² の投与 1 時間後に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の t_{1/2} は初回投与時と比較して、4 回目投与時で延長した。また、3 回目投与時における AUC から算出した蓄積係数は 1.52 であり、反復投与による蓄積が認められた。なお、抗ラムシルマブ抗体は検出されなかった。

本薬の PK パラメータ

投与回	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)
初回	7	261(22)	1.53(1.08, 5.05)	40,800(25)	158(49)	13.6(24)	2.96(32)
4 回	6	335(22)	2.49(1.08, 9.03)	55,700(24)	286(26)	10.2(24)	3.92(18)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：初回は AUC_{0-∞}、4 回は AUC_{0-τ}

(4) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.7：I4T-IE-JVBY 試験＜2011 年 2 月～2012 年 3 月＞）

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）、オキサリプラチン及びフ

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者 6 例を対象に、FOLFIRI との併用下における本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 8mg/kg を静脈内投与、本薬投与 1 時間後に FOLFIRI を投与し、血清中本薬濃度が検討された。初回投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-C} の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ 245 (6) $\mu\text{g/mL}$ 及び 38,400 (15) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ *であった。なお、抗ラムシルマブ抗体は検出されなかった。

*: $n=4$ 。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : I4T-IE-JVBJ 試験<2009 年 1 月～2012 年 1 月>)

病期ⅢB 又はⅣ期の非小細胞肺癌患者 40 例（PK 解析対象は 39 例）を対象に、PTX 及びカルボプラチンとの併用下における本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与後、PTX 1 回 200mg/m² を静脈内投与し、その後カルボプラチン（AUC 6mg·min/mL 相当量）を静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本薬のトラフ濃度は、反復投与により上昇する傾向が認められ、第 6 サイクル投与前の本薬の血清中トラフ濃度は、第 2 サイクル投与前の本薬の血清中トラフ濃度の 6.6 倍であった。また、投与 1 時間後における血清中本薬濃度は、第 1 サイクルと比較して第 6 サイクルで 25%高値を示した。本薬投与開始後に抗ラムシルマブ抗体が測定された 35 例のうち、9 例（25.7%）で抗ラムシルマブ抗体が検出された。このうち、8 例で抗ラムシルマブ抗体陽性*（以下、「TE-ADA 陽性」）と判断された。また、1 例で中和抗体が検出された。

*: 抗体価がベースライン値の 4 倍超、又はベースラインで抗ラムシルマブ抗体が検出されなかった、若しくはベースラインが欠測の場合は、抗体価が 1 : 20 超。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : I4T-IE-JVBD (REGARD) 試験<2009 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 2012 年 7 月 25 日] >)

フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者 351 例（本薬群 236 例、プラセボ群 115 例）（PK 解析対象は 119 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。本薬 1 回 8mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与し、第 4 及び第 7 サイクル投与前の血清中本薬濃度が検討された。本薬の血清中トラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は、第 4 及び 7 サイクル投与前で、それぞれ 49.5 (80.6) 及び 74.4 (58.3) $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬群において、投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 138 例のうち、6 例（4.3%）で抗ラムシルマブ抗体が検出され、いずれも TE-ADA 陽性と判断された。中和抗体は検出されなかった。

なお、プラセボ群において、抗ラムシルマブ抗体は 3/53 例（5.7%）で検出され、このうち 1 例で TE-ADA 陽性と判断された。プラセボ群において抗ラムシルマブ抗体が検出された理由として、抗ラムシルマブ抗体の測定法では、偽陰性と判定される確率を最小限に抑えることを目的としてカットポイントを設定したこと、当該測定法の特異度が低いこと等が考えられる、と申請者は説明している。

(7) 国際共同Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : I4T-IE-JVBE (RAINBOW) 試験<2010 年 12 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 7 月 12 日] >)

フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者 656 例（本薬群 326 例、プラセボ群 330 例）（PK 解析対象は 323 例）を対象に、PTX との併用下における本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。

4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に本薬 1 回 8mg/kg 又はプラセボを静脈内投与、第 1、8 及び 15 日目に PTX 1 回 80mg/m² を静脈内投与したときの血清中本薬濃度が

検討された。4 及び 7 回目投与前の本薬の血清中トラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ 45.0（50）及び 62.8（47） $\mu\text{g/mL}$ であり、4 回目投与前と比較して、7 回目投与前で約 40%高値を示した。また、初回及び 7 回目投与終了 1 時間後の血清中本薬濃度の幾何平均値（変動係数%）は、それぞれ、146（28）及び 216（30） $\mu\text{g/mL}$ であり、反復投与による蓄積が認められた。

本薬群において、投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 291 例のうち、7 例（2.4%）で抗ラムシルマブ抗体が検出され、このうち 5 例（1.7%）で TE-ADA 陽性と判断された。中和抗体は検出されなかった。なお、プラセボ群において、13/268 例で抗ラムシルマブ抗体が検出され、このうち 1 例で TE-ADA 陽性と判断された。

(8) 海外第 I 相試験（5.3.3.2.4：I4T-IE-JVBM 試験＜2011 年 1 月～2009 年 6 月＞）

進行固形癌患者 37 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 2、4、6、8、10、13 又は 16mg/kg を 1 週間間隔で静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。なお、2 及び 4mg/kg 群の全例、並びに 6mg/kg 群の 2 例では、第 1 サイクル開始の 2 週間前に、本薬を単回静脈内投与し、初回投与時における本薬の PK を検討することとされた。反復投与時における本薬の PK は、第 1 サイクルの投与 4 週目に検討することとされた。

初回投与時では、検討された用量範囲（2～16mg/kg）において、本薬の PK は非線形を示した。反復投与時では、5 回目投与時に本薬の PK が検討された 2～6mg/kg 群において、血清中本薬濃度は用量比を上回って増加し、2 及び 4mg/kg 群と比較して 6mg/kg 群における CL は低値を示した。4 回目投与時に 8mg/kg 以上の用量では、CL は概ね一定の値を示した。2～6mg/kg の用量範囲において血清中本薬濃度が用量比を上回って増加した理由について、本薬の消失には VEGFR-2 を介した消失経路が関与すると考えられ、本薬の用量増加に伴い、当該消失経路が飽和したことにより本薬の CL が低下したと考えられる、と申請者は説明している。また、本薬 1 回 2～16mg/kg を 1 週間間隔で 1 サイクル静脈内投与した際の AUC に基づく蓄積係数の幾何平均値は、1.66～3.07 であった。

本薬投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 36 例のうち、2 例（5.6%）で抗ラムシルマブ抗体が検出され、このうち 1 例（2.8%）で TE-ADA 陽性と判断された。なお、中和抗体は検出されなかった。

本薬の PK パラメータ

投与回	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)
初回	2	6	43.3 (16)	2.61 (1.58, 3.12)	3,090 (14)	61.5 (52.5, 78.0)	43.4 (22)	4.12 (16)
	4	4	79.7 (14)	1.53 (1.50, 1.58)	6,000 (32)	89.1 (54.9, 120)	40.2 (27)	5.24 (15)
	6	3	192 (10)	3 (1.48, 9.00)	12,900、 13,900 ^{*3*4}	112、156 ^{*3*4}	—	—
	8	4	299 (12)	1.8 (1.03, 2.10)	25,200 (18)	120 ^{*3*5}	—	—
	10	7	379 (38)	1.5 (1.00, 2.03)	25,300 ^{*6} (20)	—	—	—
	13	5	410 (36)	2.12 (1.17, 9.15)	23,600 ^{*7} (59)	—	—	—
	16	6	545 (24)	2.75 (1.02, 23.88)	42,900 ^{*7} (15)	—	—	—
5 回	2	3	75.3 (33)	1.80 (1.37, 3.00)	6,190 (26)	78.3 ^{*3*5}	25.4 (39)	—
	4	4	142 (49)	3.04 (1.68, 5.00)	10,700 (46)	—	31.6 (36)	—
	6 ^{*3}	2	288、351	7.00、96.4	40,800 ^{*5}	—	14.4 ^{*5}	—

投与回	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-τ} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)
4 回	6 ^{*3}	2	273、543	1.50、 3.28	24,000、 28,800	—	19.6、 22.4	—
	8	3	557 (21)	2.22 (2.08, 3.00)	44,900 (7)	—	15.3 (23)	—
	10	7	608 (17)	2.05 (1.07, 8.98)	62,500 (19)	184 ^{*3*5}	11.8 (24)	3.06 ^{*3*5}
	13	5	859 (27)	2.00 (1.00, 2.25)	76,800 (24)	—	12.2 (23)	—
	16	4	934 (63)	2.01 (1.73, 3.03)	71,400 (51)	252、291 ^{*3*4}	17.1 (45)	6.50 ^{*3*5}

幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：幾何平均値（範囲）、*3：個別値、*4：n=2、*5：n=1、*6：n=5、*7：n=4

(9) 海外第 I 相試験（5.3.3.2.5：I4T-IE-JVBN 試験＜2006 年 2 月～2009 年 11 月＞）

進行固形癌患者 25 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 6、8 若しくは 10mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与、又は 3 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 15 若しくは 20mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬 1 回 6、8 又は 10mg/kg を 2 週間間隔で 3 回投与した際の AUC に基づく蓄積係数は 1.21～1.66 であった。

本薬投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 25 例のうち、4 例（16.0%）で抗ラムシルマブ抗体が検出され、このうち 3 例（12.0%）で TE-ADA 陽性と判断された。なお、中和抗体は検出されなかった。

本薬の PK パラメータ

投与回	投与量 (mg/kg)	投与 間隔	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-τ} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)
初回	6	2 週間	4	237 (36)	1.77 (1.50, 3.00)	24,800 (12)	107、 111 ^{*3}	13.9、20.7 ^{*3}	2.16、3.16 ^{*3}
	8		5	222 (34)	3.00 (1.00, 5.52)	24,000 (38)	128、 160 ^{*3}	13.7 ^{*4}	2.56 ^{*4}
	10		4	264 (42)	1.52 (1.00, 5.03)	27,700 (33)	130 ^{*5} (118, 148)	30.4 ^{*5} (15)	5.58 ^{*5} (8)
	15	3 週間	6	664 (31)	3.99 (1.50, 9.08)	59,200 (42)	162 ^{*6} (62.6, 260)	19.8 ^{*6} (37)	4.06 ^{*6} (17)
	20		6	763 (25)	3.43 (1.02, 167.93)	120,000 ^{*6} (31)	—	—	—
3 回	6	2 週間	3	299 (24)	1.50 (1.50, 49.33)	32,200 (40)	—	14.4 (29)	—
	8		4	256 (16)	1.75 (1.00, 2.98)	31,400 ^{*5} (30)	155 ^{*5} (129, 175)	15.8 ^{*5} (33)	2.20 ^{*4}
	10		3	476 (18)	1.00 (0.93, 2.02)	46,800、 52,400 ^{*3}	—	16.1、17.9 ^{*3}	—

幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：幾何平均値（範囲）、*3：n=2（個別値）、*4：n=1（個別値）、*5：n=3、*6：n=5

(10) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.2：I4T-IE-JVBI 試験＜2009 年 9 月～2011 年 2 月＞）

進行固形癌患者 15 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。6 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 6 若しくは 8mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与、又は本薬 1 回 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬を2週間間隔で4回、又は3週間間隔で3回静脈内投与したとき、 C_{max} 及びAUCの蓄積係数は、それぞれ0.984~2.41及び1.34~1.99であり、反復投与による蓄積が認められた。なお、抗ラムシルマブ抗体は検出されなかった。

本薬のPKパラメータ

投与回	投与量 (mg/kg)	投与 間隔	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	AUC^{*2} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^{*3}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)
初回	6	2週間	3	280 (22)	2.05 (1.60, 3.22)	36,900 ^{*4*5}	150 (129, 166)	11.5 ^{*4*5}	1.77 ^{*4*5}
	8		6	356 (34)	2.45 (1.65, 5.10)	73,800 ^{*4*5}	140、191 ^{*4*6}	8.43 ^{*4*5}	1.67 ^{*4*5}
	10	3週間	6	482 (23)	2.59 (1.63, 25.17)	49,600、 73,700 ^{*4*6}	211 ^{*7} (166, 241)	7.83、 9.32 ^{*4*6}	1.84、 2.40 ^{*4*6}
4回	6 ^{*4}	2週間	1	352	1.55	56,400	—	7.54	—
	8 ^{*4}		2	606、781	1.62、1.72	94,900、 110,000	—	3.24、6.56	—
3回	10 ^{*4}	3週間	2	534、1,053	1.78、3.20	84,800、 122,000	329 ^{*5}	5.00、5.20	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: 初回は $AUC_{0-\infty}$ 、初回以外は $AUC_{0-\tau}$ 、*3: 幾何平均値 (範囲)、*4: 個別値、*5: $n=1$ 、*6: $n=2$ 、*7: $n=3$ 、

(11) 薬物相互作用試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.4.1: I4T-IE-JVCA 試験<パートA: 2012年7月~実施中 [データカットオフ: 2012年11月23日]、パートB: 2012年7月~実施中 [データカットオフ: 2012年11月8日]>)

進行固形癌患者40例 (パートA: 24例、パートB: 16例) (PK解析対象は37例) を対象に、本薬とPTXの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、パートAでは、第1サイクル (2週間) の第1日目にPTX 1回 80mg/m^2 を静脈内投与、第2サイクル以降 (1サイクル: 4週間) の第1及び15日目に本薬 1回 8mg/kg 、第1、8及び15日目にPTX 1回 80mg/m^2 を静脈内投与することとされ、パートBでは、第1サイクル (3週間) の第1日目に本薬 1回 8mg/kg を静脈内投与、第2サイクル以降 (1サイクル: 4週間) の第1及び15日目に本薬 1回 8mg/kg を静脈内投与、又は第1及び15日目に本薬 1回 8mg/kg 並びに第1、8及び15日目にPTX 1回 80mg/m^2 を静脈内投与することとされた。

本薬及びPTXの単独及び併用投与時におけるPKパラメータは下表のとおりであった。

本薬のPKパラメータ

	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)	CL (mL/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)
本薬単独	16	206 (14)	1.75 (1.00, 23.53)	32,100 ^{*3} (29)	157 ^{*3} (77.9, 241)	18.0 ^{*3} (27)	4.08 ^{*3} (25)	3.95 ^{*3} (23)
PTX併用	21	216 (24)	2.37 (1.00, 23.25)	29,100 ^{*4} (28)	139 ^{*4} (78.5, 193)	18.1 ^{*4} (27)	3.61 ^{*4} (24)	3.41 ^{*4} (23)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 幾何平均値 (範囲)、*3: $n=15$ 、*4: $n=13$

PTXのPKパラメータ

	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)
PTX単独	23	2,743 (30)	1.00 (0.97, 1.08)	4,280 ^{*3} (29)	11.4 ^{*3} (8.26, 18.9)	33.7 ^{*3} (36)	552 ^{*3} (35)	241 ^{*3} (35)
本薬併用	20	2,662 (47)	1.00 (0, 1.63)	4,560 ^{*4} (46)	11.4 ^{*4} (6.97, 15.6)	31.9 ^{*4} (52)	526 ^{*4} (48)	226 ^{*4} (72)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 幾何平均値 (範囲)、*3: $n=21$ 、*4: $n=17$

本薬単独投与に対するPTX併用投与時の用量補正した本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平

均比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、それぞれ 1.07 [0.93, 1.24] 及び 1.00 [0.84, 1.19] であり、また、PTX 単独投与に対する本薬併用投与時の用量補正した PTX の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.83, 1.13] 及び 1.09 [0.93, 1.29] であったことから、PTX は本薬の PK に影響を及ぼさないこと、また、本薬は PTX の PK に影響を及ぼさないことが示唆された、と申請者は説明している。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.4.2 : I4T-IE-JVCC 試験<2012 年 7 月～2014 年 3 月>)

進行固形癌患者 22 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、DTX の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルの第 1 日目に DTX 1 回 75mg/m² を静脈内投与、第 2 サイクル以降の第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg 及び DTX 1 回 75mg/m² を静脈内投与することとされた。

DTX 単独投与時に対する本薬併用投与時の用量補正した DTX の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ 1.14 [0.84, 1.55] 及び 0.97 [0.84, 1.10] であり、本薬は DTX の PK に影響を及ぼさないと考え、と申請者は説明している。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.4.2.1 : I4T-IE-JVBK 試験<2009 年 11 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 3 日]>) QTc 試験

進行固形癌患者 66 例 (PK 解析対象は 61 例) を対象に、本薬 1 回 10mg を 3 週間間隔で静脈内投与し、Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔 (以下、「QTcF」) に対する本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

血清中本薬濃度と QTcF のベースラインからの変化量 (以下、「ΔQTcF」) との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果、明確な関連は認められなかった。また、第 3 サイクルの本薬の C_{max} (幾何平均値 (幾何変動係数%) : 571 (41) μg/mL) における、ΔQTcF の平均値 [90%CI] (msec) は、2.8 [-3.8, 9.5] と推定された。

以上より、本薬を静脈内投与した際に、本薬が QTc に対して臨床的意義のある影響を及ぼさないと考え、と申請者は説明している。

(13) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

国内第Ⅰ相試験 (JVBW 試験、JVBX 試験及び JVBY 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (RAINBOW 試験)、海外第Ⅱ相試験 (JVBK 試験、JVCA 試験及び JVCC 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (REGARD 試験) の 8 試験で得られた PK データ (497 例、2,782 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM ver.7.2) を用いた母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、本薬の PK は、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の PK パラメータ (CL 、中央コンパートメント分布容積 (以下、「 V_1 」)、末梢コンパートメント分布容積 (以下、「 V_2 」) 及びコンパートメント間クリアランス (以下、「 Q 」)) に対する共変量として、年齢、体重、体格指数 (BMI)、性別、人種、民族、クレアチニンクリアランス (CL_{cr})、腎機能^{*1}、血清アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、総ビリルビン (以下、「TBI」)、肝機能^{*2}、癌種、投与量及び投与期間が検討された。

申請者は、本解析結果について、以下のように説明している。

- ・ 検討されたいずれの共変量についても、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかった。
- ・ 最終モデルにおける本薬の CL 、 V_1 、 V_2 及び Q の推定値 (標準誤差%) は、それぞれ 0.014 (2.12) L/h、3.07 (1.40) L、2.37 (7.47) L 及び 12.9 (13.1) mL/h であった。

- 上記 PPK 解析結果を用いてベイズ法により推定した各患者における本薬の CL、 V_{ss} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値 (変動係数%) は、それぞれ 14.0 (29.8) mL/h、5.50 (14.4) L 及び 15.0 (24.1) 日であった。
- 最終モデルに基づきシミュレーションした結果、本薬 8mg/kg を 2 週間間隔で投与した際、6 回目投与までに血清中本薬濃度は定常状態に到達することが推定された。
 - *1: 腎機能正常 ($CL_{cr} \geq 90 \text{ mL/min}$)、並びに軽度 ($60 \text{ mL/min} \leq CL_{cr} < 90 \text{ mL/min}$)、中等度 ($30 \text{ mL/min} \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) 及び重度 ($15 \text{ mL/min} \leq CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) の腎機能障害。
 - *2: 肝機能正常 ($TBI \leq \text{正常値上限 (以下、「ULN」)}$) かつ $AST \leq ULN$)、並びに軽度 ($TBI \leq 1.5 \times ULN$ かつ $AST > ULN$ 、又は $ULN < TBI \leq 1.5 \times ULN$) 及び中等度 ($1.5 \times ULN < TBI \leq 3 \times ULN$) の肝機能障害。

(14) 日本人と外国人における本薬の PK について

申請者は、以下の点から、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考える、と説明している。

- 国内第 II 相試験 (JVCL 試験) 及び海外第 II 相試験 (JVCA 試験パート B) で得られた本薬 8mg/kg を単回投与した際の PK データ (「(1) 国内第 II 相試験」及び「(11) 1) 海外第 II 相試験」の項参照)、並びに国内第 I 相試験 (JVBW 試験) 及び海外第 I 相試験 (JVCA 試験パート A) で得られた PTX との併用下において本薬 8mg/kg を単回投与した際の PK データ (「(2) 国内第 I 相試験」及び「(11) 1) 海外第 II 相試験」の項参照) を比較した結果、本薬の PK は概ね同程度であったこと。
- PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと (「(13) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

(15) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性の関連

RAINBOW 試験に基づき、本薬の曝露量*1 ($C_{min,1}$ *2、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) と全生存期間 (以下、「OS」) 及び無増悪生存期間 (以下、「PFS」) との関連について、検討された。その結果、曝露量 ($C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) の増加と OS 及び PFS の延長との間に関連が認められた。

*1: RAINBOW 試験成績に基づく非線形混合効果モデル (NONMEM ver.7.2) を用いた PPK 解析の最終モデルから推定。

*2: 初回投与時の最低血中本薬濃度。

2) 曝露量と安全性の関連

RAINBOW 試験に基づき、本薬の曝露量*1 ($C_{min,1}$ *2、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) と発現率が 10%以上であり、かつプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上の事象 (Grade 3 以上の高血圧、好中球減少症及び白血球減少症) の発現率との関連について、検討された。その結果、曝露量 ($C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) の増加と Grade 3 以上の高血圧、好中球減少症及び白血球減少症の発現率の増加との間に関連が認められた。

*1: RAINBOW 試験成績に基づく非線形混合効果モデル (NONMEM ver.7.2) を用いた PPK 解析の最終モデルから推定。

*2: 初回投与時の最低血中本薬濃度。

(16) 肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、現時点において、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対して本薬の用量を調整する必要はないと考える、と説明している。

- ・ 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられることから、本薬の消失に肝機能及び腎機能の低下が影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- ・ 本薬は高分子化合物（分子量：約 147,000）であることから、腎排泄されないと考えること。
- ・ PPK 解析において、肝機能、肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及び血清アルブミン値）、腎機能及び腎機能検査値（CLcr）は、本薬の PK パラメータに対する共変量として選択されなかったこと（「（13）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。

<審査の概略>

本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響について

抗ラムシルマブ抗体の発現状況は、国内第 I 相試験 4 試験（JVBI 試験、JVBW 試験、JVBX 試験及び JVBV 試験）、海外第 I 相試験 2 試験（JVBM 試験及び JVBK 試験）、海外第 II 相試験 8 試験（JVBK 試験、I4T-IE-JVBP 試験、I4T-IE-JVBQ 試験（以下、「JVBQ 試験」）、I4T-IE-JVBR 試験、I4T-IE-JVBH 試験、JVBJ 試験、I4T-IE-JVBO 試験（以下、「JVBO 試験」）及び I4T-IE-JVBS 試験）、海外第 III 相試験 1 試験（REGARD 試験）及び国際共同第 III 相試験 1 試験（RAINBOW 試験）において検討された。上記の臨床試験において、本薬投与開始後に 1 回以上検体を採取された患者（884 例）のうち、64 例（7.2%）で抗ラムシルマブ抗体が検出され、このうち 53 例（6.0%）で TE-ADA 陽性と判定された。

申請者は、抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

申請用法・用量で本薬が投与され、投与期間中に抗ラムシルマブ抗体が検出された患者の血清中本薬濃度が測定されていた RAINBOW 試験において、本薬の PK に及ぼす抗ラムシルマブ抗体の影響について検討した。抗ラムシルマブ抗体検出例における抗ラムシルマブ抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲は、投与 4 及び 7 回目でそれぞれ 33.0～63.0µg/mL 及び 23.0～43.0µg/mL であり、非検出例における抗体測定時点での血清中本薬濃度（投与 4 及び 7 回目でそれぞれ定量限界未満～177.0µg/mL 及び 14.5～164.5µg/mL）の範囲内であった。

しかしながら、検討された例数が少数であることから、抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、結論付けられないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響については、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 7 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験、並びに海外で実施された第 II 相試験 9 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 12 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	I4T-IE-JVBI	I	進行固形癌患者	15	本薬 1 回 6 若しくは 8mg/kg を 2 週間間隔又は 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な 評価項目
	国内	I4T-IE-JVBW	I	フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部腺癌患者	6	4週間を1サイクルとして、PTX（第1、8及び15日目に1回80mg/m ² を静脈内投与）との併用で、第1及び15日目に本薬1回8mg/kgを静脈内投与	安全性 PK
	国際 共同	I4T-IE-JVBE (RAINBOW)	III	フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部腺癌患者	665 ①330 ②335	4週間を1サイクルとして、PTX（第1、8及び15日目に1回80mg/m ² を静脈内投与）との併用で、第1及び15日目に ①本薬1回8mg/kgを静脈内投与 ②プラセボを静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBM	I	進行固形癌患者	37	本薬1回2、4、6、8、10、13又は16mg/kgを1週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBN	I	進行固形癌患者	25	本薬1回6、8若しくは10mg/kgを2週間間隔又は1回15若しくは20mg/kgを3週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBK	II	進行固形癌患者	66	本薬1回10mg/kgを3週間間隔で静脈内投与	安全性
	海外	I4T-IE-JVBD (REGARD)	III	フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部腺癌患者	355 ①238 ②117	①本薬1回8mg/kgを2週間間隔で静脈内投与 ②プラセボを2週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	国内	I4T-IE-JVBX	I	HER2 陰性の再発又は遠隔転移を有する乳癌患者	7	DTX（1回75mg/m ² ）との併用で、本薬1回10mg/kgを3週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	国内	I4T-IE-JVBY	I	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	6	FOLFIRIとの併用で、本薬1回8mg/kgを2週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVCA	II	進行固形癌患者	A : 24 B : 16	パートA：第1サイクル（2週間）の1日目にPTX 1回80mg/m ² を静脈内投与、第2サイクル以降（1サイクル：4週間）の第1及び15日目に本薬1回8mg/kg並びに第1、8及び15日目にPTX 1回80mg/m ² を静脈内投与 パートB：第1サイクル（3週間）の第1日目に本薬1回8mg/kgを静脈内投与、第2サイクル以降（1サイクル：4週間）の第1及び15日目に本薬1回8mg/kgを静脈内投与、又は第1及び15日目に本薬1回8mg/kg並びに第1、8及び15日目にPTX 1回80mg/m ² を静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVCC	II	進行固形癌患者	22	DTX（1回75mg/m ² ）との併用で、本薬1回10mg/kgを3週間間隔で静脈内投与（第1サイクルではDTXのみ）	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBP	II	遠隔転移を有する腎細胞癌患者	39	本薬1回8mg/kgを2週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBQ	II	進行性肝細胞癌患者	42	本薬1回8mg/kgを2週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBR	II	再発又は難治性の卵巣癌患者	60	本薬1回8mg/kgを2週間間隔で静脈内投与	安全性
	海外	I4T-IE-JVBH	II	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	48	mFOLFOX6との併用で、本薬1回8mg/kgを2週間間隔で静脈内投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な評価項目
	海外	I4T-IE-JVBJ	II	病期ⅢB 又はⅣ期の非小細胞肺癌患者	40	PTX (1回 200mg/m ²) 及びカルボプラチン (1回 AUC 6 mg・min/mL 相当量) との併用で、本薬 1回 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBO	II	遠隔転移を有する悪性黒色腫患者	102 ①52 ②50	①ダカルバジン (1回 1,000mg/m ²) との併用で、本薬 1回 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与 ②本薬 1回 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	海外	I4T-IE-JVBS	II	アンドロゲン非依存性の遠隔転移を有する前立腺癌患者	132 ①66 ②66	3 週間を 1 サイクルとして、ミトキサントロン (第 1 日目に 1回 12mg/m ² を静脈内投与) 及び prednisone (本邦未承認、1回 5mg を 1 日 2 回経口投与) との併用で、第 1、8 及び 15 日目に ①本薬 1回 6mg/kg を静脈内投与 ②Cixutumumab (本邦未承認) 1回 6mg/kg を静脈内投与	安全性
	海外	I4T-IE-JVBC	III	再発又は遠隔転移を有する乳癌患者	1,144 ①759 ②385	DTX (1回 75mg/m ²) との併用で、 ①本薬 1回 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与 ②プラセボを 3 週間間隔で静脈内投与	安全性

PK：薬物動態、FOLFIRI：フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及び CPT-11、mFOLFOX6：フルオロウラシル、ホリナートカルシウム及びオキサリプラチン、PTX：パクリタキセル、DTX：ドセタキセル

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、試験期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡が 11 例に認められたが、死因はいずれも原疾患の増悪であった。

海外第Ⅱ相試験 (5.3.4.2.1：I4T-IE-JVBK 試験<2009 年 11 月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 3 日]>)

(2) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.2：I4T-IE-JVBI 試験<2009 年 9 月～2011 年 2 月>)

進行固形癌患者（目標症例数：15～18 例）を対象に、本薬の安全性及び 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 1 施設で実施された。

用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとして、本薬 1回 6 若しくは 8mg/kg を 2 週間間隔、又は 1回 10mg/kg を 3 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 17 例のうち、登録後の原疾患の進行により選択基準に合致しなかった 1 例及び本薬投与前に同意撤回した 1 例を除く 15 例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルが用量制限毒性 (Dose limiting toxicity、以下、「DLT」) 評価期間とされた。その結果、DLT は認められなかったことから、本薬の最大耐量 (Maximum tolerated dose、

以下、「MTD」）は決定されなかった。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日以内の死亡は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : I4T-IE-JVBW 試験<2010 年 12 月~2011 年 10 月>)

フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者（目標症例数：6 例）を対象に、PTX との併用下における本薬の安全性及び 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 3 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 8mg/kg を第 1 及び 15 日目、並びに PTX 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 7 例のうち、本薬が投与された 6 例が安全性の解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされた。本試験では DLT は認められなかった。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日以内の死亡が 1 例に認められた。死因は原疾患の増悪であった。

(3) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : I4T-IE-JVBE (RAINBOW) 試験<2010 年 12 月~実施中 [データカットオフ：2013 年 7 月 12 日]>)

フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者（目標症例数：663 例）を対象に、PTX との併用下における本薬（以下、「本薬/PTX」）とプラセボ（以下、「プラセボ/PTX」）との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 27 カ国 170 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、PTX 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与との併用で、本薬 1 回 8mg/kg 又はプラセボを第 1 及び 15 日目に静脈内投与することとされた。

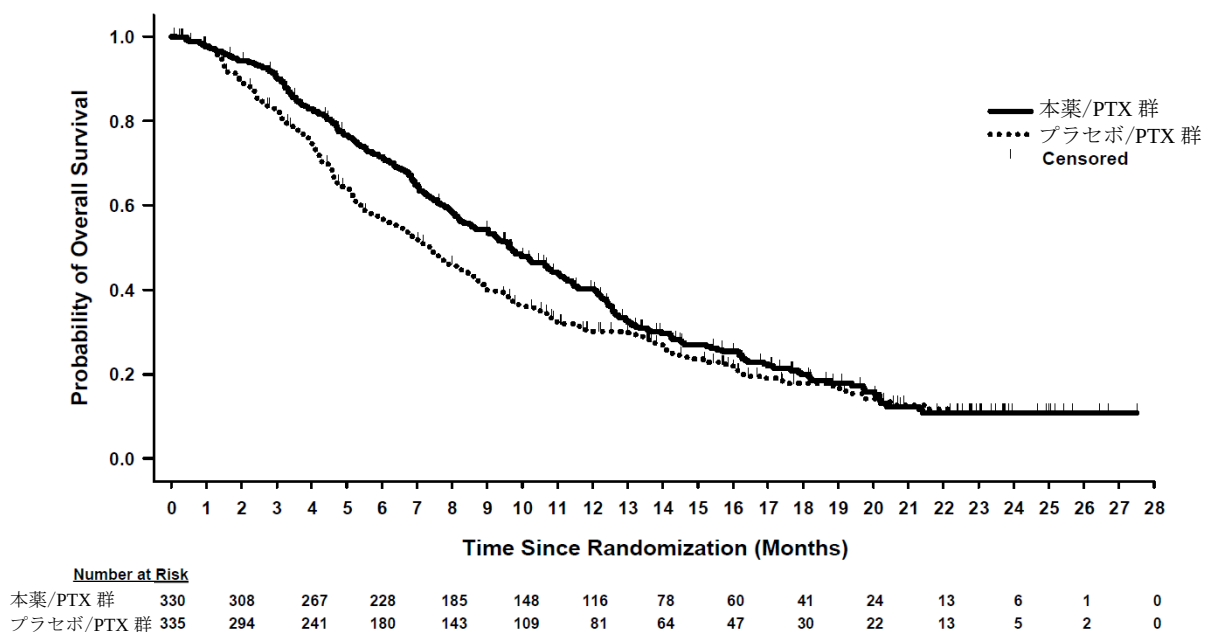
本試験に登録された 665 例（本薬/PTX 群 330 例、プラセボ/PTX 群 335 例）全例が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団であり、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 656 例が安全性の解析対象とされた。なお、プラセボ/PTX 群に割り付けられた 1 例では、誤って本薬が投与されたことから、当該患者は安全性の解析では本薬/PTX 群として扱われており、安全性の解析対象は本薬/PTX 群 327 例、プラセボ/PTX 群 329 例とされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の解析結果 (ITT 集団、2013 年 7 月 12 日データカットオフ)

	本薬/PTX 群	プラセボ/PTX 群
例数	330	335
死亡数 (%)	256 (77.6)	260 (77.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.63 [8.48, 10.81]	7.36 [6.31, 8.38]
ハザード比 [95%CI] *1	0.807 [0.678, 0.962]	
p 値 (両側) *2	0.0169	

*1：層別因子（一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）、測定可能病変の有無（測定可能病変/測定不能病変）、地域）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）、測定可能病変の有無（測定可能病変/測定不能病変）、地域により層別）、有意水準両側 0.05



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 7 月 12 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日以内の死亡が、本薬/PTX 群 37 例、プラセボ/PTX 群 52 例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患の増悪による死亡例（本薬/PTX 群 26 例、プラセボ/PTX 群 38 例）を除く患者の死因は、本薬/PTX 群では、敗血症性ショック 3 例、敗血症 2 例、胃腸出血、肺塞栓症、呼吸不全、消化管穿孔、脱水及び死亡*各 1 例、プラセボ/PTX 群では、急性腎不全 2 例、敗血症性ショック/発熱性好中球減少症/肺塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、下気道感染、頭蓋内圧上昇、心不全、血液量減少性ショック、低アルブミン血症、胃腸出血、脳出血、溺死及び誤嚥各 1 例であった。このうち、本薬/PTX 群の肺塞栓症、胃腸出血及び死亡*各 1 例、並びにプラセボ/PTX 群の急性腎不全、心不全、肺塞栓症、敗血症性ショック/発熱性好中球減少症/肺塞栓症及び脳出血各 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。

*：データカットオフ後に更新された情報では、原疾患の増悪と判断され、本薬との因果関係は否定された。

(4) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : I4T-IE-JVBM 試験<2014 年 1 月～2019 年 6 月>)

進行固形癌患者（目標症例数：33 例）を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を確認することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 2、4、6、8、10、13 又は 16mg/kg を 1 週間間隔で静脈内投与することとされ、第 1 サイクルでは 4 週間の投与期の後に 2 週間の観察期が設定された。

本試験に登録された 37 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされた。その結果、10mg/kg 群の 1/7 例（Grade 3 の高血圧 1 例）及び 16mg/kg 群の 1/6 例（Grade 3 の深部静脈血栓症 1 例）において DLT が認められた。DLT 評価期間後の観察期に、16mg/kg 群の 1/6 例において Grade 3 の高血圧が認められたことも考慮し、本薬の 1 週間間隔投与の MTD は 1 回 13mg/kg に決定された。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 1 例に認められた。死因は原疾患の増悪であった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.5 : I4T-IE-JVBN 試験<2006 年 2 月~2009 年 ■ 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 35 例) を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を確認することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 6、8 若しくは 10mg/kg を 2 週間間隔、又は 3 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 15 又は 20mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 25 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められなかったことから、MTD は決定されなかった。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 1 例に認められた。死因は原疾患の増悪であった。

3) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1.2 : I4T-IE-JVBD (REGARD) 試験<2009 年 10 月~実施中 [データカットオフ : 2012 年 7 月 25 日] >)

フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部の腺癌患者 (目標症例数 : 348 例) を対象に、best supportive care (以下、「BSC」) 下における本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 119 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 回 8mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与することとされた。

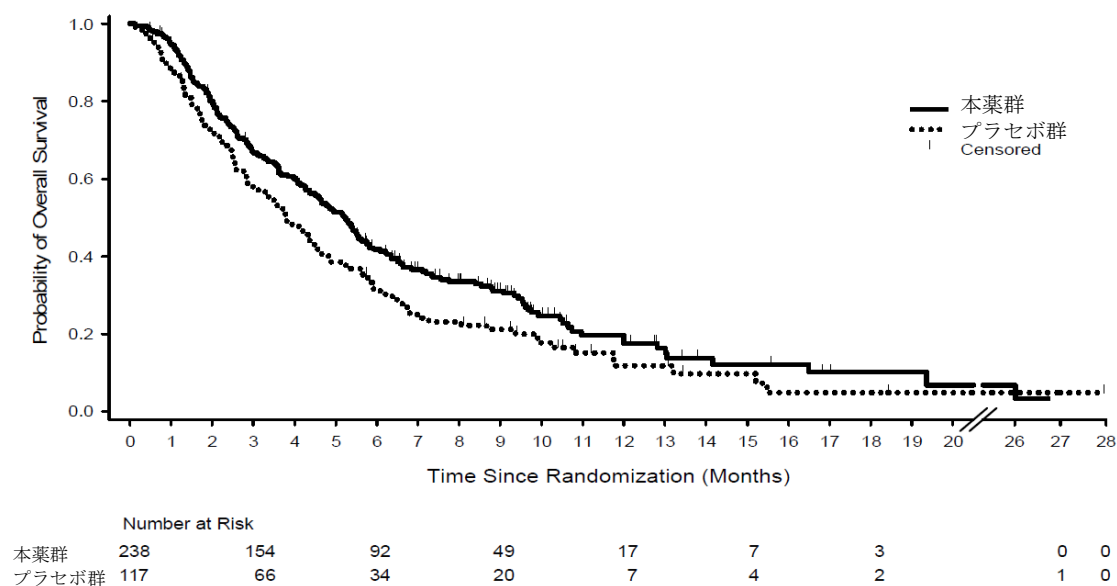
本試験に登録された 355 例 (本薬群 238 例、プラセボ群 117 例) 全例が ITT 集団であり、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 351 例 (本薬群 236 例、プラセボ群 115 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の解析結果 (ITT 集団、2012 年 7 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	238	117
死亡数 (%)	179 (75.2)	99 (84.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.2 [4.4, 5.7]	3.8 [2.8, 4.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.776 [0.603, 0.998]	
p 値 (両側) *2	0.0473	

*1 : 層別因子 (過去 3 カ月間の体重減少 (10%以上/10%未満)、原発部位 (胃/胃食道接合部)、地域) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (過去 3 カ月間の体重減少 (10%以上/10%未満)、原発部位 (胃/胃食道接合部)、地域により層別)、有意水準両側 0.05



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 7 月 25 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が、本薬群 48 例、プラセボ群 30 例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患の増悪による死亡例（本薬群 26 例、プラセボ群 15 例）を除く患者の死因は、本薬群では、死亡^{*1}4 例、多臓器不全 3 例、肺炎 2 例、呼吸困難、胃腸出血、菌血症、心停止、胆管炎、脱水、胃癌、胃出血、腸管穿孔、大腸穿孔、多発性外傷、心筋梗塞及び急性腎不全各 1 例、プラセボ群では、疾患進行、肺塞栓症及び呼吸不全各 2 例、呼吸困難、胃腸出血、大葉性肺炎、胃腸管閉塞、大腸穿孔、悪性新生物進行、敗血症性ショック、突然死^{*2} 及び多臓器不全各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎、胃出血、腸管穿孔、心筋梗塞及び大腸穿孔各 1 例、並びにプラセボ群の肺塞栓症及び大腸穿孔各 1 例については、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。

*1: データカットオフ後に更新された情報では、3 例が原疾患の増悪、1 例が原因不明と判断された。

*2: 原因不明。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、試験期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡が 4 例（いずれも JVCA 試験）に認められた。原疾患の増悪による死亡例 3 例を除く患者の死因は、急性肝不全/急性腎不全 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

- 1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.4.1: I4T-IE-JVCA 試験<パート A: 2012 年 7 月～実施中 [データカットオフ: 2012 年 12 月 23 日]、パート B: 2012 年 7 月～実施中 [データカットオフ: 2013 年 1 月 8 日]>)
- 2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.4.2: I4T-IE-JVCC 試験<2012 年 7 月～2014 年 3 月>)

(2) 国内臨床試験

- 1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.6: I4T-IE-JVBX 試験<2010 年 12 月～2011 年 12 月>)

HER2 陰性の再発又は遠隔転移を有する乳癌患者（目標症例数：6～12 例）を対象に、DTX との併用下における本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲

検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

本試験に登録された 8 例のうち、本薬が投与された 7 例が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.7 : I4T-IE-JVBY 試験<2011 年 2 月～2012 年 3 月>)

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：6～9 例）を対象に、FOLFIRI との併用下における本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

本試験に登録された 6 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : I4T-IE-JVBP 試験<2007 年 11 月～2011 年 5 月>)

チロシンキナーゼ阻害剤（スニチニブリンゴ酸塩又はソラフェニブトシル酸塩）に対して増悪が認められた又は不耐容の遠隔転移を有する腎細胞癌患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬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 7 施設で実施された。

本試験に登録された 40 例のうち、本薬が投与された 39 例が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 1 例に認められた。死因は多臓器不全であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2 : I4T-IE-JVBQ 試験<2008 年 2 月～2011 年 5 月>)

進行性肝細胞癌患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬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 6 施設で実施された。

本試験に登録された 43 例のうち、本薬が投与された 42 例が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 6 例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患の増悪による死亡例 1 例を除く患者の死因は、胃腸出血、動脈硬化症、肝不全、肝性脳症及び肝の悪性新生物各 1 例であり、このうち、胃腸出血 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.3 : I4T-IE-JVBR 試験<2008 年 8 月～2012 年 ■ 月>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する再発又は難治性の上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌患者（目標症例数：55 例）を対象に、本薬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 14 施設で実施された。

本試験に登録された 73 例のうち、本薬が投与された 60 例が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 5 例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患の増悪による死亡例 4 例を除く患者の死因は、腸管穿孔 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

4) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.4 : I4T-IE-JVBH 試験<2009 年 4 月～2011 年 8 月>)

遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：45 例）を対象に、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム及びオキサリプラチン（mFOLFOX6）との併用下における本薬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 8 施設で実施された。

本試験に登録された 48 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 2 例に認められた。死因は急性心筋梗塞及び心肺停止各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : I4T-IE-JVBJ 試験<2009 年 1 月～2012 年 1 月>)

病期ⅢB 又はⅣ期の非小細胞肺癌患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、PTX 及びカルボプラチンとの併用下における本薬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 8 施設で実施された。

本試験に登録された 40 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4.2 : I4T-IE-JVBO 試験<2007 年 11 月～2011 年 11 月>)

遠隔転移を有する悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 104 例) を対象に、本薬単独投与又は本薬とダカルバジンとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 14 施設で実施された。

本試験に登録された 106 例 (本薬群 52 例)、本薬/ダカルバジン (以下、「DTIC」) 群 54 例) のうち、治験薬が投与された 102 例 (本薬群 50 例、本薬/DTIC 群 52 例) が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日後以内の死亡が、本薬群 3 例、本薬/DTIC 群 1 例に認められた。原疾患の増悪 (本薬群 1 例) による死亡例を除く患者の死因は、本薬群では肝不全 2 例、本薬/DTIC 群では心停止 1 例であり、このうち、本薬群の肝不全 1 例及び本薬/DTIC 群の心停止 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4.3 : I4T-IE-JVBS 試験<2008 年 8 月～2011 年 9 月>)

アンドロゲン非依存性の遠隔転移を有する前立腺癌患者 (目標症例数 : 132 例) を対象に、ミトキサントロン及び prednisone (本邦未承認) との併用下における、本薬及び cixutumumab (本邦未承認) の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 28 施設で実施された。

本試験に登録された 138 例 (本薬群 69 例、cixutumumab 群 69 例) のうち、本薬が投与された 132 例 (本薬群 66 例、cixutumumab 群 66 例) が安全性の解析対象とされた。本薬群において投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡が 6 例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患の増悪による死亡例 (2 例) を除く患者の死因は、敗血症性ショック、誤嚥性肺炎、脳室内出血及び好中球減少症各 1 例であり、このうち、敗血症性ショック及び誤嚥性肺炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

8) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.1 : I4T-IE-JVBC 試験<2008 年 8 月～実地中 [データカットオフ : 2011 年 11 月 31 日] >)

HER2 陰性の再発又は遠隔転移を有する乳癌患者 (目標症例数 : 1,113 例) を対象に、DTX との併用下における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 177 施設で実施された。

本試験に登録された 1,455 例のうち、スクリーニングで不適格とされた 311 例を除く 1,144 例 (本薬群 759 例、プラセボ群 385 例) が ITT 集団とされ、このうち、治験薬を投与された 1,134 例 (本薬群 752 例、プラセボ群 382 例) が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は本薬群 24 例、プラセボ群 7 例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患の増悪による死亡例 (本薬群 10 例、プラセボ群 4 例) を除く患者の死因は、本薬群では、急性腎不全 2 例、敗血症、死亡*1、発熱性好中球減少症、肝性脳症、腫瘍性塞栓症、急性扁桃炎、肺炎、好中球減少性感染、突然死*2、腸炎及び肝不全各 1 例、プラセボ群では、肝不全、多臓器不全及び肺塞栓症各 1 例であった。このうち、本薬群の急性腎不全、死亡*1、好中球減少性感染及び腸炎各 1 例、並びにプラセボ群の肝不全各 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。

*1 : 原因不明だが、心疾患や脳血管系の事象と関係がある可能性があると考えられ、本薬との因果関係は否定されていない。

*2 : 原因不明。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（RAINBOW 試験）、並びにフッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（REGARD 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

REGARD 試験が計画された 2008 年当時、化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした小規模な非盲検非対照第Ⅱ相試験の成績により、CPT-11 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤の単独投与等の有効性が示唆されていたものの、標準的な治療は存在しなかった。また、当時の米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology（以下、「NCCN ガイドライン」）、Gastric Cancer（v.2.2009）では、当該患者に対して、CPT-11 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤等による化学療法とともに BSC が治療選択肢の一つとされていた。

以上より、REGARD 試験の対照としてプラセボを選択し、一方、RAINBOW 試験では、治療選択肢とされていた抗悪性腫瘍剤と本薬を併用したときの有効性及び安全性について検討することとし、以下の安全性の観点を考慮し、PTX 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与（4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与）を選択した。

- 化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において、CPT-11 及び DTX は血液毒性及び非血液毒性の発現率が高い旨が報告されていたこと（Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 8-13、Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 936-41 等）。
- 化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する PTX の有効性及び安全性については、主に 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与と 1 回 210 又は 225mg/m² の 3 週間間隔投与で検討され（Anticancer Drugs 1998; 9: 307-10 等）、PTX の 1 週間間隔投与と 3 週間間隔投与の有効性及び安全性を前向きに比較した臨床試験成績は報告されていない。しかしながら、外部対照との後ろ向きの比較において、1 週間間隔投与と比較して 3 週間間隔投与では Grade 4 の好中球減少症の発現率が高い旨が報告されていたこと（Gastric Cancer 2002; 5: 90-5、Gastric Cancer 2006; 9:14-8）。

なお、RAINBOW 試験の開始後に、化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に PTX 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与と CPT-11 を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験の結果が報告され（J Clin Oncol 2013; 31: 4438-44）、両群の OS に有意な差を認めなかったことから、有効性の観点からも PTX 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与を併用薬として選択したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目及び評価結果について

治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部癌患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、RAINBOW 試験及び REGARD 試験の主要評価項目が OS と設定されたことは適切であったと考える。

また、以下の試験成績により、RAINBOW 試験及び REGARD 試験の対象患者における、本薬/PTX 投与及び本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

- RAINBOW 試験において、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で OS の優越性が検証されたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）国際共同試験」の項参照）。
- REGARD 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で OS の優越性が検証されたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（4）3）海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

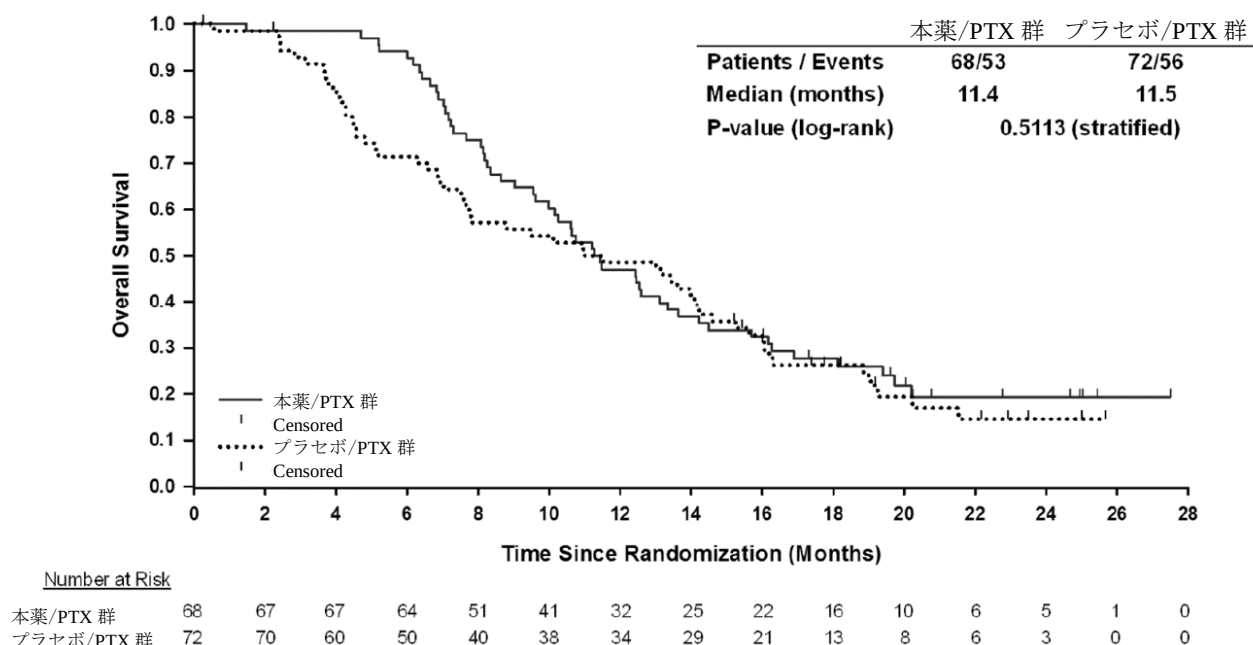
3) 日本人患者における有効性について

RAINBOW 試験における日本人集団の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、日本人胃又は胃食道接合部の腺癌患者における本薬単独投与時の有効性及び安全性を確認するための国内第Ⅱ相試験（JVCL 試験）を現在実施中である、と申請者は説明している。

日本人患者における OS の解析結果
(RAINBOW 試験、ITT 集団、2013 年 7 月 12 日データカットオフ)

	本薬/PTX 群	プラセボ/PTX 群
例数	68	72
死亡数 (%)	53 (77.9)	56 (77.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.35 [9.63, 13.34]	11.53 [7.59, 14.16]
ハザード比 [95%CI] *1	0.880 [0.603, 1.284]	
p 値 (両側) *2	0.5113	

*1：層別因子（一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）、測定可能病変の有無（測定可能病変/測定不能病変））により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）、測定可能病変の有無（測定可能病変/測定不能病変）により層別）



日本人患者における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 7 月 12 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験の日本人集団における OS の結果について、Kaplan-Meier 曲線等から、全体集団の結果と同様の傾向が認められており、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。なお、国内第Ⅱ相試験（JVCL 試験）の結果については、日本人患者における本薬単独投与に関する重要な情報であると考えことから、当該試験を確実に完遂し、得られた試験成績に基づき必要な対応を行う必要があると考える。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を有する有害事象は、高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction（以下、「IRR」）、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群（以下、「RPLS」）、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬単独投与及び本薬/PTX 投与は忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において認められた安全性に係る情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における安全性の概要は、下表のとおりであった。

安全性の概要（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

	例数 (%)			
	RAINBOW 試験		REGARD 試験	
	本薬/PTX 群 327 例	プラセボ/PTX 群 329 例	本薬群 236 例	プラセボ群 115 例
全有害事象	324 (99.1)	322 (97.9)	223 (94.5)	101 (87.8)
Grade 3 以上の有害事象	267 (81.7)	206 (62.6)	134 (56.8)	67 (58.3)
死亡に至った有害事象*	39 (11.9)	51 (15.5)	22 (9.3)	15 (13.0)
重篤な有害事象	153 (46.8)	139 (42.2)	106 (44.9)	51 (44.3)
投与中止に至った有害事象*				
本薬（又はプラセボ）	68 (20.8)	68 (20.7)	25 (10.5)	7 (6.0)
PTX	91 (27.8)	76 (23.1)	—	—
休薬又は減量に至った有害事象				
本薬（又はプラセボ）	151 (46.2)	91 (27.7)	37 (15.7)	8 (7.0)
PTX	233 (71.3)	178 (54.1)	—	—

—：該当なし、*：REGARD 試験において、死亡に至った有害事象は患者死亡の報告、投与中止に至った有害事象は治療終了の項目を基に集計された

i) RAINBOW 試験

RAINBOW 試験において、本薬/PTX 群又はプラセボ/PTX 群のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (RAINBOW 試験)

基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	324 (99.1)	267 (81.7)	322 (97.9)	206 (62.6)
好中球減少症	178 (54.4)	133 (40.7)	102 (31.0)	62 (18.8)
食欲減退	131 (40.1)	10 (3.1)	105 (31.9)	13 (4.0)
疲労	130 (39.8)	23 (7.0)	106 (32.2)	13 (4.0)
悪心	115 (35.2)	6 (1.8)	108 (32.8)	8 (2.4)
貧血	111 (33.9)	30 (9.2)	117 (35.6)	34 (10.3)
白血球減少症	111 (33.9)	57 (17.4)	69 (21.0)	22 (6.7)
脱毛症	107 (32.7)	0	127 (38.6)	1 (0.3)
下痢	106 (32.4)	12 (3.7)	76 (23.1)	5 (1.5)
腹痛	101 (30.9)	18 (5.5)	67 (20.4)	11 (3.3)
鼻出血	100 (30.6)	0	23 (7.0)	0
嘔吐	88 (26.9)	10 (3.1)	68 (20.7)	12 (3.6)
末梢性浮腫	82 (25.1)	5 (1.5)	45 (13.7)	2 (0.6)
高血圧	78 (23.9)	46 (14.1)	16 (4.9)	8 (2.4)
便秘	70 (21.4)	0	71 (21.6)	2 (0.6)
無力症	69 (21.1)	18 (5.5)	45 (13.7)	6 (1.8)
口内炎	64 (19.6)	2 (0.6)	24 (7.3)	2 (0.6)
発熱	59 (18.0)	3 (0.9)	37 (11.2)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	57 (17.4)	6 (1.8)	36 (10.9)	3 (0.9)
タンパク尿	54 (16.5)	4 (1.2)	20 (6.1)	0
悪性新生物進行	52 (15.9)	47 (14.4)	60 (18.2)	59 (17.9)
末梢性ニューロパチー	47 (14.4)	10 (3.1)	30 (9.1)	7 (2.1)
体重減少	45 (13.8)	6 (1.8)	49 (14.9)	4 (1.2)
血小板減少症	43 (13.1)	5 (1.5)	20 (6.1)	6 (1.8)
呼吸困難	42 (12.8)	8 (2.4)	31 (9.4)	2 (0.6)
咳嗽	40 (12.2)	0	25 (7.6)	0
背部痛	39 (11.9)	4 (1.2)	40 (12.2)	5 (1.5)
発疹	35 (10.7)	0	26 (7.9)	0
筋肉痛	34 (10.4)	0	33 (10.0)	1 (0.3)
腹水	33 (10.1)	12 (3.7)	27 (8.2)	13 (4.0)
上腹部痛	32 (9.8)	3 (0.9)	35 (10.6)	1 (0.3)

RAINBOW 試験において、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症、白血球減少症、腹痛、鼻出血、末梢性浮腫、高血圧、口内炎及びタンパク尿であった。また、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、白血球減少症及び高血圧であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 2%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (本薬/PTX 群 3.7%、プラセボ/PTX 群 0.9%、以下、同順) であった。本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 2%以上高かった有害事象は認められず、PTX の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 2%以上高かった有害事象は好中球減少症 (4.0%、0.3%) 及び血小板減少症 (2.8%、0%) であった。本薬又はプラセボの投与延期、休薬又は減量に至った有害事象のうち、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 2%以上高かった有害事象は好中球減少症 (12.8%、3.3%)、タンパク尿 (8.9%、1.8%)、疲労 (4.9%、1.8%)、無力症 (3.1%、0.6%)、白血球減少症 (2.8%、0%)、高血圧 (2.4%、0%) であった。また、PTX の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象のうち、プラセボ/PTX 群と比較して本薬/PTX 群で発現率が 2%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (42.8%、22.8%)、白血球減少症 (12.8%、6.4%)、

疲労（7.0%、3.0%）、血小板減少症（5.8%、1.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（4.9%、1.2%）、AST 増加（3.4%、1.2%）及び無力症（3.4%、1.2%）であった。

ii) REGARD 試験

REGARD 試験において、本薬群又はプラセボ群のいずれかで 10%以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (REGARD 試験)			
	例数 (%)			
	本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	223 (94.5)	134 (56.8)	101 (87.8)	67 (58.3)
疲労	58 (24.6)	10 (4.2)	28 (24.3)	4 (3.5)
食欲減退	57 (24.2)	8 (3.4)	26 (22.6)	4 (3.5)
嘔吐	47 (19.9)	6 (2.5)	29 (25.2)	5 (4.3)
腹痛	45 (19.1)	12 (5.1)	29 (25.2)	3 (2.6)
悪心	45 (19.1)	3 (1.3)	30 (26.1)	0
便秘	36 (15.3)	1 (0.4)	26 (22.6)	3 (2.6)
高血圧	36 (15.3)	17 (7.2)	9 (7.8)	3 (2.6)
貧血	35 (14.8)	15 (6.4)	17 (14.8)	9 (7.8)
下痢	34 (14.4)	2 (0.8)	10 (8.7)	2 (1.7)
無力症	28 (11.9)	5 (2.1)	19 (16.5)	8 (7.0)
上腹部痛	27 (11.4)	3 (1.3)	5 (4.3)	0
体重減少	27 (11.4)	3 (1.3)	11 (9.6)	1 (0.9)
嚥下障害	25 (10.6)	5 (2.1)	12 (10.4)	5 (4.3)
呼吸困難	22 (9.3)	4 (1.7)	15 (13.0)	7 (6.1)

REGARD 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、高血圧、下痢及び上腹部痛であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は高血圧であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった有害事象は、貧血（本薬群 3.8%、プラセボ群 1.7%、以下、同順）、投薬過誤（3.0%、0.9%）及び腸閉塞（2.1%、0%）であった。本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象、並びに投与延期、休薬又は減量に至った有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬単独投与の REGARD 試験と比較して本薬/PTX 投与の RAINBOW 試験では、本薬を投与した際の個々の有害事象について、発現率が高い傾向が認められるが、RAINBOW 試験のプラセボ/PTX 群における有害事象の発現状況を考慮すると、発現した事象に明らかな差異は認められていないと考える。また、RAINBOW 試験の本薬/PTX 群及び REGARD 試験の本薬群において、それぞれの対照群と比較して、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。

以上の点等を考慮すると、休薬、減量及び投与中止等の適切な対応により、本薬は忍容可能と判断した。ただし、Grade 3 以上の有害事象の発現率が対照群と比較して高い事象として、高血圧、好中球減少症、白血球減少症等が認められており、これらの事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に注意喚起する必要があると考える。

2) 日本人患者における安全性について

申請者は、RAINBOW 試験において認められた安全性に係る情報を基に、本薬の安全性

プロファイルの国内外差について、以下のように説明している。

RAINBOW 試験における、日本人患者又は外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の国内外差の概要 (RAINBOW 試験)				
	例数 (%)			
	本薬/PTX 群		プラセボ/PTX 群	
	日本人患者 68 例	外国人患者 259 例	日本人患者 71 例	外国人患者 258 例
全有害事象	68 (100)	256 (98.8)	70 (98.6)	252 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	57 (83.8)	210 (81.1)	37 (52.1)	169 (65.5)
死亡に至った有害事象	1 (1.5)	38 (14.7)	2 (2.8)	49 (19.0)
重篤な有害事象	15 (22.1)	138 (53.3)	19 (26.8)	120 (46.5)
投与中止に至った有害事象				
本薬 (又はプラセボ)	8 (11.8)	60 (23.2)	8 (11.3)	60 (23.3)
PTX	15 (22.1)	76 (29.3)	11 (15.5)	65 (25.2)
休薬又は減量に至った有害事象				
本薬 (又はプラセボ)	8 (11.8)	8 (3.1)	1 (1.4)	2 (0.8)
PTX	31 (45.6)	47 (18.1)	8 (11.3)	16 (6.2)

また、RAINBOW 試験において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象 (RAINBOW 試験)								
基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)							
	本薬/PTX 群				プラセボ/PTX 群			
	日本人患者 68 例		外国人患者 259 例		日本人患者 71 例		外国人患者 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	68 (100)	57 (83.8)	256 (98.8)	210 (81.1)	70 (98.6)	37 (52.1)	252 (97.7)	169 (65.5)
好中球減少症	58 (85.3)	45 (66.2)	120 (46.3)	88 (34.0)	37 (52.1)	18 (25.4)	65 (25.2)	44 (17.1)
脱毛症	55 (80.9)	0	52 (20.1)	0	58 (81.7)	0	69 (26.7)	1 (0.4) *
白血球減少症	49 (72.1)	31 (45.6)	62 (23.9)	26 (10.0)	33 (46.5)	10 (14.1)	36 (14.0)	12 (4.7)
末梢性感覚ニューロパチー	38 (55.9)	2 (2.9)	19 (7.3)	4 (1.5)	29 (40.8)	3 (4.2)	7 (2.7)	0
食欲減退	37 (54.4)	2 (2.9)	94 (36.3)	8 (3.1)	33 (46.5)	4 (5.6)	72 (27.9)	9 (3.5)
鼻出血	37 (54.4)	0	63 (24.3)	0	10 (14.1)	0	13 (5.0)	0
疲労	32 (47.1)	1 (1.5)	98 (37.8)	22 (8.5)	28 (39.4)	2 (2.8)	78 (30.2)	11 (4.3)
口内炎	31 (45.6)	0	33 (12.7)	2 (0.8)	6 (8.5)	0	18 (7.0)	2 (0.8)
下痢	29 (42.6)	3 (4.4)	77 (29.7)	9 (3.5)	24 (33.8)	2 (2.8)	52 (20.2)	3 (1.2)
悪心	26 (38.2)	0	89 (34.4)	6 (2.3)	25 (35.2)	1 (1.4)	83 (32.2)	7 (2.7)
貧血	23 (33.8)	7 (10.3)	88 (34.0)	23 (8.9)	20 (28.2)	9 (12.7)	97 (37.6)	25 (9.7)
嘔吐	21 (30.9)	1 (1.5)	67 (25.9)	9 (3.5)	14 (19.7)	1 (1.4)	54 (20.9)	11 (4.3)
タンパク尿	20 (29.4)	3 (4.4)	34 (13.1)	1 (0.4)	5 (7.0)	0	15 (5.8)	0
末梢性浮腫	19 (27.9)	0	63 (24.3)	5 (1.9)	10 (14.1)	1 (1.4)	35 (13.6)	1 (0.4)
高血圧	16 (23.5)	3 (4.4)	62 (23.9)	43 (16.6)	1 (1.4)	0	15 (5.8)	8 (3.1)
発熱	16 (23.5)	1 (1.5)	43 (16.6)	2 (0.8)	12 (16.9)	0	25 (9.7)	1 (0.4)
味覚異常	15 (22.1)	0	14 (5.4)	0	8 (11.3)	0	13 (5.0)	0
血小板減少症	14 (20.6)	2 (2.9)	29 (11.2)	3 (1.2)	2 (2.8)	0	18 (7.0)	6 (2.3)
関節痛	14 (20.6)	1 (1.5)	15 (5.8)	0	11 (15.5)	1 (1.4)	9 (3.5)	0
筋肉痛	14 (20.6)	0	20 (7.7)	0	16 (22.5)	1 (1.4)	17 (6.6)	0
鼻咽頭炎	13 (19.1)	0	10 (3.9)	0	11 (15.5)	0	8 (3.1)	0
発疹	13 (19.1)	0	22 (8.5)	0	6 (8.5)	0	20 (7.8)	0

基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)							
	本薬/PTX 群				プラセボ/PTX 群			
	日本人患者 68 例		外国人患者 259 例		日本人患者 71 例		外国人患者 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	11 (16.2)	1 (1.5)	36 (13.9)	9 (3.5)	9 (12.7)	1 (1.4)	21 (8.1)	6 (2.3)
便秘	11 (16.2)	0	59 (22.8)	0	12 (16.9)	0	59 (22.9)	2 (0.8)
背部痛	11 (16.2)	0	28 (10.8)	4 (1.5)	9 (12.7)	0	31 (12.0)	5 (1.9)
倦怠感	11 (16.2)	0	5 (1.9)	0	13 (18.3)	0	0	0
頭痛	10 (14.7)	0	22 (8.5)	0	8 (11.3)	0	14 (5.4)	1 (0.4)
低アルブミン血症	10 (14.7)	0	21 (8.1)	4 (1.5)	4 (5.6)	0	9 (3.5)	2 (0.8)
AST 増加	9 (13.2)	1 (1.5)	18 (6.9)	5 (1.9)	6 (8.5)	1 (1.4)	11 (4.3)	4 (1.6)
体重減少	9 (13.2)	0	36 (13.9)	6 (2.3)	11 (15.5)	0	38 (14.7)	4 (1.6)
皮膚乾燥	9 (13.2)	0	16 (6.2)	0	6 (8.5)	0	4 (1.6)	1 (0.4)
γ-GTP 増加	8 (11.8)	2 (2.9)	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
不眠症	8 (11.8)	0	22 (8.5)	0	10 (14.1)	0	16 (6.2)	0
血尿	8 (11.8)	0	8 (3.1)	0	2 (2.8)	0	9 (3.5)	0
ALT 増加	7 (10.3)	1 (1.5)	13 (5.0)	3 (1.2)	7 (9.9)	0	11 (4.3)	3 (1.2)
血中 ALP 増加	7 (10.3)	0	8 (3.1)	4 (1.5)	6 (8.5)	1 (1.4)	9 (3.5)	5 (1.9)
そう痒症	7 (10.3)	0	14 (5.4)	1 (0.4)	4 (5.6)	0	7 (2.7)	0
腹痛	5 (7.4)	0	96 (37.1)	18 (5.5)	6 (8.5)	0	61 (23.6)	11 (3.3)
咳嗽	3 (4.4)	0	37 (14.3)	0	1 (4.4)	0	24 (9.3)	0
悪性新生物進行	3 (4.4)	3 (4.4)	49 (18.9)	44 (17.0)	7 (9.9)	7 (9.9)	53 (20.5)	52 (20.2)
呼吸困難	2 (2.9)	1 (1.5)	40 (15.4)	7 (2.7)	0	0	31 (12.0)	8 (0.8)
腹水	0	0	33 (12.7)	12 (4.6)	2 (2.8)	2 (2.8)	25 (9.7)	11 (4.3)

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ、γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ、*: 集計に使用された CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.02 では、Grade 3 の脱毛は定義されていないものの、本事象は治験責任医師により Grade 3 の脱毛として報告された

RAINBOW 試験の本薬/PTX 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、好中球減少症、脱毛症、白血球減少症、末梢性感覚ニューロパチー、鼻出血及び口内炎であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び白血球減少症であった。一方、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は腹痛、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疲労、高血圧、腹痛及び悪性新生物進行であった。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験において、本薬/PTX 群で発現した有害事象の種類は、日本人患者と外国人患者との間で明らかな差異は認められなかった。また、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬（本薬若しくはプラセボ又は PTX）の投与中止に至った有害事象の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向は認められなかった。ただし、RAINBOW 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向にあった有害事象については注意が必要であり、当該内容については、資材等により医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以下の項では、①RAINBOW 試験及び REGARD 試験において対照群と比較して本薬投与群で発現率が高かった主な有害事象、並びに外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった主な有害事象、②本薬又は本薬と同様に血管新生阻害作用を有する他の抗悪性腫瘍剤の投与時に認められた重篤な有害事象である IRR、消化管穿孔、うっ血性心不全、

好中球減少症/白血球減少症、RPLS、瘻孔及び創傷治癒障害等について検討を行った。

3) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧関連事象について、以下のように説明している。

高血圧関連事象として、MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）の「高血圧」に該当する MedDRA 基本語（以下、「PT」）のうち、高アルドステロン症、胎児に影響する母体の高血圧症、子癇前症、続発性アルドステロン症、新生児高血圧、代謝症候群及び腎動脈アブレーションを除いた MedDRA PT を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、高血圧関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

高血圧関連事象の発現状況（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

基本語*	例数（%）							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧関連事象	82 (25.1)	48 (14.7)	19 (5.8)	9 (2.7)	38 (16.1)	18 (7.6)	9 (7.8)	3 (2.6)
高血圧	78 (23.9)	46 (14.1)	16 (4.9)	8 (2.4)	36 (15.3)	17 (7.2)	9 (7.8)	3 (2.6)
血圧上昇	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
高血圧性心筋症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
処置による高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
収縮期高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

*：RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

RAINBOW 試験及び REGARD 試験では、Grade 3 以下の高血圧関連事象が発現した場合は、降圧治療を開始し、無症候性であれば本薬又はプラセボの投与を継続（Grade 3 の高血圧が 2 週間を超えて持続する場合は本薬又はプラセボの投与を中断）、症候性であれば症状が消失するまで本薬又はプラセボを休薬すること、Grade 4 又は適切な降圧療法（経口降圧剤を最高用量において 3 剤以上）にもかかわらずコントロール不十分な高血圧（収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上が 4 週間を超えて持続）が発現した場合は、本薬又はプラセボの投与を中止すること、と設定して実施した。

RAINBOW 試験の本薬/PTX 群 180/327 例 (55.0%)、プラセボ/PTX 群 124/329 例 (37.7%)、REGARD 試験の本薬群 101/236 例 (42.8%)、プラセボ群 46/115 例 (40.0%) において、試験期間中に降圧剤（利尿剤、末梢血管拡張剤、β 遮断剤、カルシウムチャネル拮抗剤、レニンアンギオテンシン系薬剤等）が併用された。

RAINBOW 試験において、死亡に至った高血圧関連事象、重篤な高血圧関連事象は認められなかった。本薬の投与中止に至った高血圧関連事象は本薬/PTX 群 2/327 例 (0.6%：高血圧 2 例) に認められた。

REGARD 試験において、重篤な高血圧関連事象は本薬群 1/236 例 (0.4%：高血圧) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った高血圧関連事象、本薬の投与中止に至った高血圧関連事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、対照群と比較して本薬投与群では、全 Grade 及び Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現率が高かったことから、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

4) タンパク尿

申請者は、本薬投与によるタンパク尿関連事象について、以下のように説明している。

タンパク尿関連事象として、MedDRA PT のアルブミン尿、ネフローゼ症候群、尿タンパク、尿中タンパク陽性、タンパク尿及び尿中タンパク定量法を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、タンパク尿関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

タンパク尿関連事象の発現状況（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
タンパク尿 関連事象	55 (16.8)	4 (1.2)	20 (6.1)	0	7 (3.0)	1 (0.4)	3 (2.6)	0
タンパク尿	54 (16.5)	4 (1.2)	20 (6.1)	0	7 (3.0)	1 (0.4)	3 (2.6)	0
尿タンパク	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

*：RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

RAINBOW 試験及び REGARD 試験では、尿検査で 2+以上の尿タンパクが発現した場合は 24 時間蓄尿が行われ、蓄尿タンパク量が 2g/24 時間以上 3g/24 時間未満の場合は、本薬又はプラセボを 1 週間休薬、蓄尿タンパク量が 3g/24 時間以上の場合、2g/24 時間以上 3g/24 時間未満が 3 回確認された場合、又は 2g/24 時間以上 3g/24 時間未満となり 2 週間以内に 2g/24 時間未満に回復しない場合は、本薬又はプラセボの投与を中止すること、と設定して実施した。

RAINBOW 試験において、Grade 3 以上のタンパク尿関連事象が認められた 1 例では、Grade 2 の低アルブミン血症及び Grade 1 の顔面浮腫と時間的に関連があることから、ネフローゼ症候群の可能性が示唆された。死亡に至ったタンパク尿関連事象、重篤なタンパク尿関連事象は認められず、本薬又はプラセボの投与中止に至ったタンパク尿関連事象は本薬/PTX 群 4/327 例（1.2%：タンパク尿 4 例）に認められた。

REGARD 試験において、死亡に至ったタンパク尿関連事象、重篤なタンパク尿関連事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至ったタンパク尿関連事象は本薬群 2/236 例（0.8%：タンパク尿 2 例）に認められた。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、対照群と比較して本薬投与群では、全 Grade 及び Grade 3 以上のタンパク尿関連事象の発現率が高かったこと、RAINBOW 試験の本薬/PTX 群において、ネフローゼ症候群の可能性を示唆する事象も認められたこと、並びに外国人患者と比較して日本人患者では、全 Grade 及び Grade 3 以上のタンパク尿関連事象の発現率が高かったこと（「(3) 2) 日本人患者における安全性について」の項参照）から、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況及び発現時の対応等について添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

5) 出血

申請者は、本薬投与による出血関連事象について、以下のように説明している。

出血関連事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する MedDRA PT のうち、動脈破裂及び腸骨動脈破裂を除いた MedDRA PT 及び MedDRA SMQ の「出血関連臨床検査用語（狭域）」に該当する MedDRA PT、並びに MedDRA PT の皮膚新生物出血を集計した。また、出血関連事象のうち、消化管出血関連事象として、

MedDRA SMQ の「消化管の出血」に該当する MedDRA PT を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、出血関連事象及び消化管出血関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

出血関連事象及び消化管出血関連事象の発現状況（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血関連事象	137 (41.9)	14 (4.3)	59 (17.9)	8 (2.4)	32 (13.6)	9 (3.8)	13 (11.3)	3 (2.6)
うち、消化管出血 関連事象	33 (10.1)	12 (3.7)	20 (6.1)	5 (1.5)	15 (6.4)	7 (3.0)	7 (6.1)	3 (2.6)
鼻出血	100 (30.6)	0	23 (7.0)	0	11 (4.7)	0	1 (0.9)	0
血尿	16 (4.9)	0	11 (3.3)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (1.7)	0
歯肉出血	9 (2.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咯血	7 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	2 (0.8)	0	1 (0.9)	0
メレナ	6 (1.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
胃出血	5 (1.5)	4 (1.2)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
胃腸出血	5 (1.5)	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.9)
肛門出血	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
痔出血	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
吐血	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	9 (3.8)	2 (0.8)	3 (2.6)	0
直腸出血	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
血便排泄	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
食道出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
血性下痢	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
マロリー・ワイス 症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

*：RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

RAINBOW 試験において、死亡に至った出血関連事象は、本薬/PTX 群 1/327 例（0.3%：胃腸出血）、プラセボ/PTX 群 2/329 例（0.6%：脳出血及び胃腸出血各 1 例）に認められ、このうち、本薬/PTX 群の胃腸出血 1 例、プラセボ/PTX 群の脳出血 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。重篤な出血関連事象は本薬/PTX 群 15/327 例（4.6%：胃出血及び吐血各 3 例、胃腸出血、メレナ及び咯血各 2 例、胃腸出血/食道出血、上部消化管出血及び肛門出血各 1 例）、プラセボ/PTX 群 4/329 例（1.2%：胃出血 2 例、胃腸出血及び播種性血管内凝固各 1 例）に認められ、このうち、本薬/PTX 群の胃出血及び咯血各 2 例、胃腸出血、メレナ及び胃腸出血/食道出血各 1 例、並びにプラセボ/PTX 群の胃出血 2 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った出血関連事象は本薬/PTX 群 3/327 例（0.9%：胃腸出血 2 例、胃出血 1 例）及びプラセボ/PTX 群 1/329 例（0.3%：胃出血）に認められた。

REGARD 試験において、死亡に至った出血関連事象は本薬群 2/236 例（0.8%：胃出血及び胃腸出血各 1 例）、プラセボ群 1/115 例（0.8%：胃腸出血）に認められ、このうち、本薬群の胃出血 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な出血関連事象は本薬群 5/236 例（2.1%：吐血 2 例、胃腸出血、上部消化管出血及び播種性血管内凝固各 1 例）、プラセボ群 3/115 例（2.6%：胃腸出血、胃出血及び上部消化管出血各 1 例）に認められ、このうち、本薬群の吐血、上部消化管出血及び播種性血管内凝固各 1 例、並びにプラセボ群の上部消化管出血 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った出血関連事象は本薬群 3/236 例（1.3%：吐血、上部消化

管出血及び播種性血管内凝固各 1 例)、プラセボ群 2/115 例 (1.7%: 胃出血及び上部消化管出血各 1 例) に認められた。

また、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、死亡に至った出血関連事象及び重篤な出血関連事象を発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

死亡に至った出血関連事象及び重篤な出血関連事象を発現した患者一覧 (RAINBOW 試験及び REGARD 試験)

治療群	年齢	性別	原発臓器	原発腫瘍の有無	腹膜播種の有無	基本語*	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	本薬との因果関係	転帰
RAINBOW 試験											
本薬/PTX 群	65	男	GEJ	あり	なし	胃出血	3	52	4	あり	回復
本薬/PTX 群	40	男	胃	あり	あり	吐血	2	5	1	なし	回復
本薬/PTX 群	57	男	GEJ	なし	なし	メレナ	4	519	31	なし	回復
本薬/PTX 群	77	男	GEJ	あり	なし	胃腸出血	5	54	4	あり	死亡
本薬/PTX 群	73	女	GEJ	なし	あり	肛門出血	2	26	2	なし	回復
本薬/PTX 群	47	男	GEJ	なし	なし	胃腸出血	3	68	5	あり	回復
						食道出血	3	68	5	あり	回復
本薬/PTX 群	55	男	胃	なし	なし	胃腸出血	3	192	14	なし	回復
本薬/PTX 群	47	男	胃	あり	あり	胃出血	3	62	5	あり	回復
本薬/PTX 群	42	男	胃	あり	あり	喀血	1	175	13	あり	回復
本薬/PTX 群	66	男	胃	なし	あり	吐血	3	99	6	なし	回復
本薬/PTX 群	71	男	GEJ	あり	あり	喀血	1	27	2	あり	回復
本薬/PTX 群	60	女	胃	あり	あり	メレナ	3	249	18	あり	回復
本薬/PTX 群	68	男	胃	あり	あり	胃出血	3	243	16	なし	回復
本薬/PTX 群	60	男	胃	なし	あり	胃腸出血	3	175	13	あり	回復
本薬/PTX 群	62	男	胃	なし	あり	吐血	2	388	26	なし	回復
本薬/PTX 群	28	女	胃	あり	あり	上部消化管出血	1	121	9	なし	回復
プラセボ/PTX 群	53	男	胃	あり	なし	胃出血	3	298	21	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	75	女	GEJ	あり	なし	胃出血	3	89	6	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	63	女	胃	あり	なし	胃腸出血	5	28	2	なし	死亡
プラセボ/PTX 群	61	女	胃	あり	あり	胃腸出血	4	93	7	なし	回復
プラセボ/PTX 群	58	女	胃	なし	あり	播種性血管内凝固	4	22	2	なし	未回復
プラセボ/PTX 群	64	女	胃	なし	あり	脳出血	4	67	6	あり	死亡
						脳出血	5	69	6	あり	死亡
REGARD 試験											
本薬群	73	女	胃	あり	なし	胃腸出血	3	8	1	なし	回復
本薬群	66	男	GEJ	あり	なし	胃出血	5	44	4	あり	死亡
本薬群	56	男	胃	あり	なし	播種性血管内凝固	3	7	1	あり	継続中
本薬群	68	男	GEJ	あり	なし	上部消化管出血	3	3	1	あり	回復
本薬群	49	男	胃	あり	なし	吐血	3	79	6	なし	回復
本薬群	49	男	GEJ	あり	あり	吐血	4	20	2	あり	回復
本薬群	50	男	胃	あり	なし	胃腸出血	5	6	1	なし	死亡
プラセボ群	71	女	GEJ	あり	なし	上部消化管出血	3	87	6	あり	回復
プラセボ群	65	男	胃	あり	あり	胃出血	4	10	1	なし	死亡
プラセボ群	59	男	胃	あり	不明	胃腸出血	1	53	4	なし	回復
						胃腸出血	1	85	6	なし	回復
プラセボ群	70	男	胃	なし	あり	胃腸出血	5	40	3	なし	死亡

GEJ: 胃食道接合部、*: RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

また、申請者は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、①原発腫瘍の切除の有無及び腹膜転移の有無によらず、胃腸出血関連事象の発現が認められた旨、及び②本薬投与の有無によらず、血小板減少症の発現と胃腸出血関連事象の発現に関連性が認められたが、対照群と比較して、本薬投与群において血小板減少症の発現と胃腸出血関連事象の発

現との関連性が強くなる傾向は認められなかった旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、対照群と比較して本薬投与群では全 Grade 及び Grade 3 以上の出血関連事象の発現率が高かった。また、重篤な出血関連事象として消化管出血関連事象の割合が高く、死亡に至った患者も認められていることから、出血関連事象、特に消化管出血関連事象については本薬投与に際して注意すべき事象であると考え。また、出血関連事象の発現状況及び発現時の対応等については、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

6) IRR

申請者は、本薬投与による IRR 関連事象について、以下のように説明している。

IRR 関連事象として、MedDRA PT のアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、サイトカイン放出症候群、薬物過敏症、過敏症及び注入に伴う反応を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、IRR 関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

IRR 関連事象の発現状況 (RAINBOW 試験及び REGARD 試験)								
基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
IRR 関連事象	19 (5.8)	2 (0.6)	12 (3.6)	0	1 (0.4)	0	2 (1.7)	0
注入に伴う反応	14 (4.3)	1 (0.3)	8 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
薬物過敏症	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
過敏症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0	0

* : RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

JVBO 試験（悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅱ相試験）の最初のコホートで IRR の発現率が高かったこと（6/37 例（16.2%）、うち 2 例は Grade 3 以上）から、当時進行中又は実施予定のすべての本薬の臨床試験において、本薬投与前の前投薬を推奨することとし、RAINBOW 試験及び REGARD 試験では、本薬又はプラセボの投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン）等の前投薬を推奨して実施した。また、RAINBOW 試験では、PTX の投与前には PTX の添付文書等に従った前投薬を必須とした。IRR 関連事象が発現した場合には、Grade 1 の場合は、本薬又はプラセボの投与速度を 50%に減速、Grade 2 の場合は、本薬又はプラセボの投与を中断し、Grade 1 以下に回復後、投与速度を 50%に減速して再開することとし、いずれの場合も以降の投与では前投薬を必須とした。Grade 3 又は 4 の IRR 関連事象が発現した場合は、本薬又はプラセボの投与を中止することとした。Grade 1 又は 2 の IRR 関連事象が 2 回発現した場合は、以降の前投薬として抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム等を投与することとした。また、Grade 2 以上の IRR 関連事象が発現した場合は、抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム等による対症療法を併用することとした。

本薬又はプラセボ投与前の前投薬は、RAINBOW 試験では本薬/PTX 群の 78.9%（2,865/3,632 回）、プラセボ/PTX 群の 79.9%（2,125/2,659 回）、REGARD 試験では本薬群の 77.5%（183/236 例）、プラセボ群の 80.0%（92/115 例）で実施された。また、RAINBOW 試験では本薬/PTX 群の 99.9%（4,492/4,494 回）、プラセボ/PTX 群の 99.8%（3,707/3,715 回）で PTX 投与前の前投薬が実施された。

RAINBOW 試験において、死亡に至った IRR 関連事象及び重篤な IRR 関連事象は認めら

れなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った IRR 関連事象がプラセボ/PTX 群 1/329 例 (0.3% : 薬物過敏症) に認められた。また、本薬又はプラセボの投与中断に至った IRR 関連事象は本薬/PTX 群 4/327 例 (1.2%)、プラセボ/PTX 群 2/329 例 (0.6%)、投与速度の変更に至った IRR 関連事象は本薬/PTX 群 1/327 例 (0.3%)、プラセボ/PTX 群 1/329 例 (0.3%) に認められた。

REGARD 試験において、死亡に至った IRR 関連事象、重篤な IRR 関連事象、本薬又はプラセボの投与中止に至った IRR 関連事象、投与中断に至った IRR 関連事象及び投与速度の変更に至った IRR 関連事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、前投薬を推奨し、IRR が発現した場合には重症度に応じて投与速度の変更、投与中断等を行う旨を設定して実施した結果、重篤な IRR は認められず、当該事象は忍容可能であった。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意において、RAINBOW 試験及び REGARD 試験における設定に準じ、本薬の投与に際しては前投薬を行う旨を注意喚起する必要があると考える（「(5) 用法・用量について」の項参照）。

また、当該事象の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7) 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓関連事象について、以下のように説明している。

血栓塞栓関連事象については、動脈血栓塞栓関連事象として、MedDRA SMQ の「動脈の塞栓及び血栓」に該当する MedDRA PT のうち、一過性視力低下、一過性失明、血栓性血小板減少性紫斑病、血栓性微小血管症、黒内症、小指球ハンマー症候群、大動脈造影異常、動脈造影異常及び内包性前兆症候群を除いた MedDRA PT、MedDRA SMQ の「心筋梗塞（狭域）」及び「その他の虚血性心疾患（狭域）」に該当する MedDRA PT、並びに MedDRA PT の冠動脈バイパス血栓症、血栓性脳梗塞、血栓性脳卒中、甲状腺梗塞、塞栓性脳梗塞、塞栓性脳卒中、視床梗塞、出血性梗塞、出血性卒中、出血性脳梗塞、処置後脳卒中、小脳梗塞、腎梗塞、精巣梗塞、脊髄梗塞、卒中の出血性変化、大脳基底核卒中、脳幹血栓症、脳幹梗塞、脳幹卒中、脳虚血、脳血管発作、脳梗塞、末梢血行再建、網膜梗塞及び脾臓梗塞、心停止、心肺停止、脳循環不全、虚血、末梢血管障害及び網膜虚血を集計した。また、静脈血栓塞栓関連事象として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓及び血栓」に該当する MedDRA PT のうち、S I QIII TIII パターン、バッドキアリ症候群、ホーマンズ徴候陽性、圧迫ストッキング使用、肝静脈血栓症、肝静脈閉塞、新生児静脈血栓症、静脈カテーテル留置、静脈内カテーテル管理、中心静脈カテーテル留置、分娩後静脈血栓症、門脈血栓症及び門脈閉塞を除いた MedDRA PT、並びに MedDRA PT の心房血栓症、医療機器関連の血栓症、塞栓症及び血栓症を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、血栓塞栓関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

血栓塞栓関連事象の発現状況（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓関連事象	6 (1.8)	3 (0.9)	5 (1.5)	3 (0.9)	4 (1.7)	3 (1.3)	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
狭心症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸管虚血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
静脈血栓塞栓関連事象	13 (4.0)	8 (2.4)	18 (5.5)	11 (3.3)	11 (4.7)	3 (1.3)	8 (7.0)	5 (4.3)
心房血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	5 (1.5)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (1.3)	0	3 (2.6)	2 (1.7)
塞栓症	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.7)	0
静脈塞栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	4 (1.2)	4 (1.2)	11 (3.3)	10 (3.0)	4 (1.7)	3 (1.3)	3 (2.6)	3 (2.6)
肺血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.8)	0	0	0
血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
大静脈血栓症	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

*: RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

RAINBOW 試験において、死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象はプラセボ/PTX 群 1/329 例 (0.3% : 心筋梗塞) に認められたが、プラセボとの因果関係は否定された。重篤な動脈血栓塞栓関連事象は本薬/PTX 群 3/327 例 (0.9% : 脳梗塞、脳血管発作及び虚血性脳卒中各 1 例)、プラセボ/PTX 群 3/329 例 (0.9% : 脳梗塞、急性冠動脈症候群/狭心症及び腸管虚血各 1 例) に認められ、このうち、本薬/PTX 群の脳梗塞 1 例及びプラセボ/PTX 群の腸管虚血 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った動脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。また、死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象は本薬/PTX 群 1/327 例 (0.3% : 肺塞栓症)、プラセボ/PTX 群 2/329 例 (0.6% : 肺塞栓症 2 例) に認められ、いずれも本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。重篤な静脈血栓塞栓関連事象は本薬/PTX 群 4/327 例 (1.2% : 深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 2 例)、プラセボ/PTX 群 11/329 例 (3.3% : 肺塞栓症 5 例、静脈血栓症 2 例、深部静脈血栓症、深部静脈血栓症/肺塞栓症、心房血栓症及び大静脈血栓症各 1 例) に認められ、このうち、本薬/PTX 群の深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 2 例並びにプラセボ/PTX 群の肺塞栓症 4 例、深部静脈血栓症、深部静脈血栓症/肺塞栓症、大静脈血栓症及び心房血栓症各 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った静脈血栓塞栓関連事象は、本薬/PTX 群 2/327 例 (0.6% : 深部静脈血栓症 2 例)、プラセボ/PTX 群 6/329 例 (1.8% : 肺塞栓症 3 例、深部静脈血栓症、静脈血栓症及び心房血栓症各 1 例) に認められた。

REGARD 試験において、死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象は本薬群 2/236 例 (0.8% : 心筋梗塞及び心停止各 1 例) に認められ、このうち、心筋梗塞 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な動脈血栓塞栓関連事象は本薬群 2/236 例 (0.8% : 脳虚血及び脳血管発作各 1 例) に認められ、脳血管発作 1 例では、本薬との因果関係は否定されな

かった。本薬又はプラセボの投与中止に至った動脈血栓塞栓関連事象は本薬群 1/236 例（0.4%：脳血管発作）に認められた。また、死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象はプラセボ群 2/115 例（1.7%：肺塞栓症 2 例）に認められ、このうち、肺塞栓症 1 例では、プラセボとの因果関係は否定されなかった。重篤な静脈血栓塞栓関連事象は本薬群 1/236 例（0.4%：肺塞栓症）、プラセボ群 4/115 例（3.5%：深部静脈血栓症 3 例及び塞栓症 1 例）に認められ、本薬群の肺塞栓症 1 例並びにプラセボ群の深部静脈血栓症 2 例及び塞栓症 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った静脈血栓塞栓関連事象は、プラセボ群 1/115 例（0.9%：肺塞栓症）に認められた。

さらに、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象及び静脈血栓塞栓関連事象、並びに重篤な動脈血栓塞栓関連事象及び静脈血栓塞栓関連事象を発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象及び重篤な動脈血栓塞栓関連事象を発現した患者一覧
(RAINBOW 試験及び REGARD 試験)

治療群	年齢	性別	基本語*	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	本薬との 因果関係	転帰
RAINBOW 試験								
本薬/PTX 群	57	男	脳血管発作	4	141	8	なし	未回復
本薬/PTX 群	63	男	虚血性脳卒中	4	35	3	なし	回復
			虚血性脳卒中	4	64	4	なし	未回復
本薬/PTX 群	63	男	脳梗塞	2	312	21	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	73	男	心筋梗塞	5	77	6	なし	死亡
プラセボ/PTX 群	48	女	腸管虚血	3	173	12	あり	回復
プラセボ/PTX 群	59	男	急性冠動脈症候群	3	34	3	なし	未回復
			狭心症	3	34	3	なし	未回復
プラセボ/PTX 群	74	女	脳梗塞	2	34	3	なし	回復
REGARD 試験								
本薬群	54	男	脳虚血	2	254	18	なし	回復
本薬群	65	男	心停止	5	34	3	なし	死亡
本薬群	63	男	脳血管発作	4	31	3	あり	継続中
本薬群	67	男	心筋梗塞	5	85	6	あり	死亡

*：RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象及び重篤な静脈血栓塞栓関連事象を発現した患者一覧
(RAINBOW 試験及び REGARD 試験)

治療群	年齢	性別	基本語*	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	本薬との 因果関係	転帰
RAINBOW 試験								
本薬/PTX 群	63	男	深部静脈血栓症	2	97	7	あり	未回復
本薬/PTX 群	67	男	肺塞栓症	3	83	6	あり	未回復
			肺塞栓症	5	84	6	あり	死亡
本薬/PTX 群	71	男	肺塞栓症	3	172	13	あり	回復
本薬/PTX 群	63	男	深部静脈血栓症	3	310	21	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	71	男	心房血栓症	3	57	4	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	63	男	肺塞栓症	3	127	10	あり	回復
プラセボ/PTX 群	74	男	肺塞栓症	3	27	2	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	44	男	深部静脈血栓症	2	23	2	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	45	男	肺塞栓症	2	29	2	なし	未回復
プラセボ/PTX 群	81	男	静脈血栓症	2	13	1	なし	回復
プラセボ/PTX 群	73	男	深部静脈血栓症	3	169	11	あり	未回復
			肺塞栓症	4	168	11	あり	回復

治療群	年齢	性別	基本語*	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	本薬との 因果関係	転帰
プラセボ/PTX 群	48	女	静脈血栓症	2	120	9	なし	未回復
プラセボ/PTX 群	74	男	肺塞栓症	3	170	13	あり	未回復
			肺塞栓症	5	180	13	あり	死亡
プラセボ/PTX 群	71	男	大静脈血栓症	3	63	4	あり	未回復
プラセボ/PTX 群	72	男	肺塞栓症	4	11	1	あり	未回復
			肺塞栓症	5	12	1	あり	死亡
REGARD 試験								
本薬群	45	男	肺塞栓症	3	42	3	あり	継続中
プラセボ群	24	女	深部静脈血栓症	2	16	1	あり	継続中
プラセボ群	51	男	深部静脈血栓症	3	40	2	あり	継続中
プラセボ群	50	男	深部静脈血栓症	3	16	2	なし	継続中
プラセボ群	64	男	肺塞栓症	5	11	1	なし	死亡
プラセボ群	65	男	塞栓症	2	45	2	あり	回復
プラセボ群	38	女	肺塞栓症	5	2	1	あり	死亡

* : RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、本薬の投与により重篤な血栓塞栓関連事象が発現しており、死亡に至った患者も認められていることから、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

8) 消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔関連事象について、以下のように説明している。

消化管穿孔関連事象として、MedDRA PT の穿孔性吻合部潰瘍、穿孔性虫垂炎、憩室穿孔、十二指腸穿孔、穿孔性十二指腸潰瘍、閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍、胃穿孔、穿孔性胃潰瘍、閉塞性穿孔性胃潰瘍、消化管穿孔、穿孔性胃腸潰瘍、穿孔性大腸潰瘍、回腸穿孔、回腸潰瘍穿孔、腸管穿孔、穿孔性腸潰瘍、空腸穿孔、穿孔性空腸潰瘍、大腸穿孔、食道穿孔、食道破裂、穿孔性食道潰瘍、穿孔性消化性潰瘍、閉塞性穿孔性消化性潰瘍、穿孔消化性潰瘍かがり縫い、穿孔性潰瘍、直腸穿孔、小腸穿孔及び穿孔性小腸潰瘍を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において消化管穿孔関連事象を発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

消化管穿孔関連事象を発現した患者一覧（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

治療群	年齢	性別	原発臓器	原発腫瘍の有無	手術・処置歴	腹膜播種の有無	基本語*1	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
RAINBOW 試験													
本薬/PTX 群	50	男	胃	あり	なし	あり	憩室穿孔	4	308	20	重篤	なし	回復
本薬/PTX 群	83	男	胃	あり	なし	あり	腸管穿孔	4	3	1	重篤	なし	未回復*2
本薬/PTX 群	69	女	胃	あり	胃空腸吻合	なし	消化管穿孔	3	152	9	重篤	あり	不明*3
本薬/PTX 群	64	女	胃	あり	なし	あり	消化管穿孔	3	61	4	重篤	なし	死亡
							消化管穿孔	5	71	4	重篤	なし	死亡
プラセボ/PTX 群	67	男	GEJ	あり	食道ステント	なし	食道穿孔	2	79	5	重篤	あり	回復
REGARD 試験													
本薬群	53	男	胃	なし	胃切除	なし	腸管穿孔	5	64	5	重篤	あり	死亡
本薬群	69	男	胃	なし	胃全摘	あり	大腸穿孔	5	24	2	重篤	あり	死亡

治療群	年齢性別	原発臓器	原発腫瘍の有無	手術・処置歴	腹膜播種の有無	基本語*1	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	重篤性	本薬との因果関係	転帰
プラセボ群	71 男	胃	なし	胃全摘＋ 右半結腸切除	なし	大腸穿孔	5	6	1	重篤	あり	死亡

GEJ：胃食道接合部、*1：RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0、*2：発現翌日に敗血症性ショックのため死亡、*3：発現 56 日後に原疾患の増悪のため死亡

RAINBOW 試験において、消化管穿孔関連事象は本薬/PTX 群 4/327 例（1.2%：消化管穿孔 2 例、憩室穿孔及び腸管穿孔各 1 例）、プラセボ/PTX 群 1/329 例（0.3%：食道穿孔）に認められ、本薬/PTX 群で認められた消化管穿孔関連事象は、いずれも Grade 3 以上であった。死亡に至った消化管穿孔関連事象は本薬/PTX 群 1/327 例（0.3%：消化管穿孔）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管穿孔関連事象は本薬/PTX 群 3/327 例（0.9%：消化管穿孔、憩室穿孔及び腸管穿孔各 1 例）、プラセボ/PTX 群 1/329 例（0.3%：食道穿孔）に認められ、本薬/PTX 群の消化管穿孔 1 例及びプラセボ/PTX 群の食道穿孔 1 例では、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った消化管穿孔関連事象はプラセボ/PTX 群 1/329 例（0.3%：食道穿孔）に認められた。

REGARD 試験において、消化管穿孔関連事象は本薬群 2/236 例（0.8%：腸管穿孔及び大腸穿孔各 1 例）、プラセボ群 1/115 例（0.9%：大腸穿孔）に認められ、いずれも死亡に至った事象であり、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。

本薬投与時の消化管穿孔関連事象については、原発腫瘍の切除の有無、ベースライン時の腹膜播種の有無によらず発現が認められた。

機構は、以下のよう考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、消化管穿孔関連事象の発現数は少ないものの、発現した場合には重篤であり、死亡に至った患者も認められていることから、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

9) うっ血性心不全

申請者は、本薬投与によるうっ血性心不全関連事象について、以下のように説明している。

うっ血性心不全関連事象として、MedDRA PT の急性左室不全、急性肺水腫、急性右室不全、心臓性喘息、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、高拍出性心不全、心指数減少、心拍出量低下、心原性ショック、心肺不全、心腎症候群、慢性左室不全、慢性右室不全、拡張機能障害、駆出率、駆出率減少、左室機能不全、左室不全、低心拍出量症候群、MUGA スキャン異常、心疾患による浮腫、肺水腫、右室機能不全、右室不全、心筋血流スキャン異常、収縮機能障害、心室機能不全及び心室不全を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、うっ血性心不全関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

うっ血性心不全関連事象の発現状況 (RAINBOW 試験及び REGARD 試験)

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 群			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 患者 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
うっ血性心不全 関連事象	8 (2.4)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
駆出率減少	5 (1.5)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺水腫	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0

* : RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

RAINBOW 試験において、死亡に至ったうっ血性心不全関連事象はプラセボ/PTX 群 1/329 例 (0.3% : 心不全) に認められ、プラセボとの因果関係は否定されなかった。重篤なうっ血性心不全関連事象は認められなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至ったうっ血性心不全関連事象は、本薬/PTX 群 1/327 例 (0.3% : 駆出率減少)、プラセボ/PTX 群 1/329 例 (0.3% : 心不全) に認められた。

REGARD 試験において、重篤なうっ血性心不全関連事象は本薬群 2/236 例 (0.8% : 肺水腫及び心不全各 1 例) に認められ、このうち、心不全 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至ったうっ血性心不全関連事象、本薬又はプラセボの投与中止に至ったうっ血性心不全関連事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、うっ血性心不全関連事象の発現数は少なかったものの、対照群と比較して本薬投与群では発現率が高い傾向が認められており、また、重篤な事象も認められていること、及び他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与時に懸念されている事象であること (「平成 19 年 2 月 14 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL」参照) から、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

10) 好中球減少症/白血球減少症

申請者は、本薬投与による好中球減少症 (MedDRA PT の好中球減少症及び好中球数減少) 及び白血球減少症 (MedDRA PT の白血球減少症及び白血球数減少) について、以下のように説明している。

RAINBOW 試験において、好中球減少症及び白血球減少症 (以下、同順) は本薬/PTX 群 178/327 例 (54.4%) 及び 111/327 例 (33.9%)、プラセボ/PTX 群 102/329 例 (31.0%) 及び 69/329 例 (21.0%) に認められた。Grade 3 以上の事象はそれぞれ本薬/PTX 群 133/327 例 (40.7%) 及び 57/327 例 (17.4%)、プラセボ/PTX 群 62/329 例 (18.8%) 及び 22/329 例 (6.7%) に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象は本薬/PTX 群 12/327 例 (3.7%) 及び 1/327 例 (0.3%)、プラセボ/PTX 群 3/329 例 (0.9%) 及び 0/329 例に認められ、このうち、本薬/PTX 群の好中球減少症 3 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。好中球減少症について、本薬又はプラセボの投与中止に至った事象は本薬/PTX 群 1/327 例 (0.3%) に認められた。白血球減少症について、本薬又はプラセボの投与中止に至った事象は認められなかった。

REGARD 試験において、好中球減少症及び白血球減少症 (以下、同順) は本薬群 11/236 例 (4.7%) 及び 1/236 例 (0.4%)、プラセボ群 1/115 例 (0.9%) 及び 2/115 例 (1.7%) に認められた。Grade 3 以上の好中球減少症は本薬群 5/236 例 (2.1%) に認められ、Grade 3 以

上の白血球減少症は認められなかった。死亡に至った事象、重篤な事象、本薬又はプラセボの投与中止に至った事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、対照群と比較して本薬投与群では全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球減少症及び白血球減少症の発現率が高かったこと、重篤な事象も認められていることから、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

11) RPLS

申請者は、本薬投与による RPLS (MedDRA PT の可逆性後白質脳症症候群) について、以下のように説明している。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、RPLS は認められなかった。本邦及び海外で実施中の、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた転移性結腸・直腸癌患者を対象として、FOLFIRI との併用下における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化第Ⅲ相試験 (I4T-MC-JVBB 試験) において、RPLS が 2/1,057 例 (1.9%) に認められ、いずれも重篤な事象であり、本薬又はプラセボとの因果関係は否定されなかった。また、海外製造販売後 (2014 年 9 月 15 日カットオフ) において RPLS の発現が 1 例報告されている。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により因果関係を否定できない RPLS の発現が報告されていること、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により RPLS の発現が報告されていること (「平成 19 年 2 月 14 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL」、「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40mg」等参照)、及び RPLS の発症機序として、血管内皮障害や急激な血圧上昇が想定されていること (Intern Med J 2009; 39: 826-34) を勘案すると、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であると考え。RPLS の発現が疑われる場合には、診断確定のために MRI 検査等の適切な検査の速やかな実施が必要となることから、発現状況及び発現時の対応等について、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

12) 瘻孔

申請者は、本薬投与による瘻孔について、以下のように説明している。

瘻孔として、MedDRA PT の後天性気管食道瘻、痔瘻、痔瘻切除、肛門外陰部瘻、大動脈十二指腸瘻、大動脈食道瘻、結腸瘻修復、結腸瘻、憩室瘻、十二指腸瘻、小腸結腸瘻、腸管皮膚瘻、腸膀胱瘻、胃瘻、胃瘻修復、胃腸管瘻、胃腸管瘻修復、胃胸腔瘻、胃脾瘻、回腸瘻、腸管瘻、腸管瘻修復、空腸瘻、食道瘻、食道瘻修復、食道気管支瘻、直腸瘻修復及び直腸尿道瘻を集計した。

RAINBOW 試験において、瘻孔は認められなかった。REGARD 試験において、瘻孔は本薬群 1/236 例 (0.4% : 腸管皮膚瘻)、プラセボ群 1/115 例 (0.9% : 食道瘻) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。プラセボ群の食道瘻 1 例については、重篤な事象であったが、プラセボとの因果関係は否定された。死亡に至った瘻孔及び投与中止に至った瘻孔は認められなかった。

また、その他の本薬の臨床試験* (2013 年 9 月 1 日カットオフ、1,722 例) で本薬が投与された患者において、瘻孔は 4/1,722 例 (0.2%) に認められた。死亡に至った瘻孔は 1 例 (食道気管支瘻) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な瘻孔は 1 例

(女性生殖器瘻)に認められ、本薬との因果関係は否定された。

*: 2013 年 9 月 1 日時点で実施中又は終了していた RAINBOW 試験、REGARD 試験、JVBN 試験及び JVBM 試験以外の本薬の臨床試験 21 試験。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による瘻孔の発現数は少なかったものの、死亡に至った患者が認められていること、及び他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により瘻孔の発現が報告されていること(「平成 25 年 9 月 27 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL」、「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40mg」等参照)から、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況等について、添付文書等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

13) 創傷治癒障害

申請者は、本薬投与による創傷治癒障害について、以下のように説明している。

創傷治癒障害として、MedDRA PT の治癒不良、開放創、術後創合併症、漿液腫、縫合部離開、創腐敗及び創離開を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、創傷治癒障害は認められなかった。

また、その他の本薬の臨床試験* (2013 年 9 月 1 日カットオフ、1,722 例) で本薬が投与された患者において、創傷治癒障害は 14/1,722 例 (0.8%) に認められた。死亡に至った創傷治癒障害は 1 例 (縫合部離開) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な創傷治癒障害は 2 例 (いずれも創離開) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。また、海外製造販売後 (2014 年 9 月 15 日カットオフ) において、創傷治癒障害の発現は報告されていない。しかしながら、本薬には血管新生阻害作用があると考えられ、創傷治癒に影響を及ぼす可能性があるため、手術を予定している患者には本薬の投与を控える旨、手術後に本薬の投与を再開する場合は創傷が十分に治癒していることを確認する旨、及び本薬による治療中に創傷治癒障害を発現した場合は創傷が完全に治癒するまで本薬の投与を中止する旨を、添付文書等において注意喚起する必要があると考える。

*: 2013 年 9 月 1 日時点で実施中又は終了していた RAINBOW 試験、REGARD 試験、JVBN 試験及び JVBM 試験以外の本薬の臨床試験 21 試験。

機構は、申請者の説明を了承した。

14) 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

ソラフェニブトシル酸塩に対して増悪が認められた又は不耐容の肝細胞癌患者を対象に、BSC 下における本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験 (I4T-IE-JVBF 試験、以下、「JVBF 試験」) における

治験実施計画書に下記の修正等を加えて

- Child-Pugh 分類 B の患者を除外すること。
- 選択/除外基準において、肝性脳症又は臨床的に著明な腹水の既往歴のない Child-Pugh 分類 A の患者のみに組入れを制限すること。なお、臨床的に著明な腹水とは、肝硬変に由来し、利尿剤による継続的治療及び/又は穿刺を必要とする腹水と定義される。

- 肝性脳症又は肝腎症候群が新たに認められた患者では、治験薬（本薬又はプラセボ）の投与を中止すること。また、当該理由による治験薬の投与中止後、治験薬の再投与は認めないこと。

肝障害関連事象として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」に該当する MedDRA PT のうち、胆汁分泌不全を除いた MedDRA PT、MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（狭域）」に該当する MedDRA PT のうち、ライ症候群、レイノルズ症候群、細菌感染腹水、糖尿病性肝障害、腹水、門脈拡張及び臍周囲静脈瘤を除いた MedDRA PT、MedDRA SMQ の「非感染性肝炎」に該当する MedDRA PT のうち、ループス肝炎、慢性肝移植片対宿主病及び肝サルコイドーシスを除いた MedDRA PT、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（狭域）」に該当する MedDRA PT のうち、カイザー・フライシャー輪、ガラクトース排泄能検査異常、ガラクトース排泄能検査値減少、グアナーゼ増加、プロモスルフォフタレイン検査異常、ヘパプラスチン異常、ヘパプラスチン減少、肝腫瘍、細菌感染腹水、総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比及び腹水を除いた MedDRA PT、並びに MedDRA PT の門脈シャント、門脈圧上昇、凝固低下状態、ALT、AST 及び肝機能検査を集計した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験における、肝障害関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

肝障害関連事象の発現状況（RAINBOW 試験及び REGARD 試験）

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害関連事象	54 (16.5)	15 (4.6)	41 (12.5)	13 (4.0)	24 (10.2)	11 (4.7)	9 (7.8)	5 (4.3)
臨床症状関連								
胆汁うっ滞	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
肝機能異常	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肝腫大	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
黄疸	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
黄疸眼	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝臓痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
肝障害	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
臨床検査値関連								
ALT 増加	20 (6.1)	4 (1.2)	18 (5.5)	3 (0.9)	9 (3.8)	3 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.9)
AST 増加	27 (8.3)	6 (1.8)	17 (5.2)	5 (1.5)	9 (3.8)	3 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.7)
血中 Bil 増加	16 (4.9)	3 (0.9)	11 (3.3)	5 (1.5)	6 (2.5)	3 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
γ-GTP 増加	11 (3.4)	3 (0.9)	6 (1.8)	3 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
肝酵素上昇	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
高アンモニア血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高 Bil 血症	7 (2.1)	1 (0.3)	7 (2.1)	2 (0.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (2.6)	3 (2.6)
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.9)	0

基本語*	例数 (%)							
	RAINBOW 試験				REGARD 試験			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例		本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
抱合 Bil 増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、Bil: ビリルビン、 γ -GTP: γ -グルタミルトランスフェラーゼ、*: RAINBOW 試験は MedDRA/J ver.16.0、REGARD 試験は MedDRA/J ver.15.0

RAINBOW 試験において、死亡に至った肝障害関連事象は認められなかった。重篤な肝障害関連事象は本薬/PTX 群 1/327 例 (0.3%: 黄疸)、プラセボ/PTX 群 3/329 例 (0.9%: 胆汁うっ滞性黄疸、 γ -GTP 増加及び ALT 増加/AST 増加各 1 例) に認められ、プラセボ/PTX 群の ALT 増加/AST 増加 1 例では、プラセボとの因果関係は否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った肝障害関連事象は本薬/PTX 群 2/327 例 (0.6%: 高ビリルビン血症及び肝機能検査異常各 1 例)、プラセボ/PTX 群 2/329 例 (0.6%: 肝機能検査異常及び血中ビリルビン増加各 1 例) に認められた。

REGARD 試験において、死亡に至った肝障害関連事象は、本薬群の 1/236 例 (0.4%: 胆汁うっ滞) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な肝障害関連事象は本薬群 3/236 例 (1.3%: 胆汁うっ滞性黄疸、肝障害及び ALT 増加/AST 増加/胆汁うっ滞各 1 例)、プラセボ群 1/115 例 (0.9%: 高ビリルビン血症) に認められ、いずれも本薬又はプラセボとの因果関係は否定された。本薬又はプラセボの投与中止に至った肝障害関連事象は本薬群 1/236 例 (0.4%: 胆汁うっ滞) に認められた。

機構は、以下のように考える。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、対照群と比較して本薬投与群では全 Grade 及び Grade 3 以上の肝障害関連事象の発現率が高い傾向が認められていることに加えて、肝細胞癌患者を対象とした試験であり、肝疾患の合併等の患者背景は異なるもの、JVBF 試験における肝障害関連事象の発現状況も考慮すると、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象であり、発現状況等について、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が注意喚起されていた。

- ・ 本薬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。
- ・ 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、患者背景や本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下の検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することは適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記のように記載整備した上で、注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 本薬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。
- ・ 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び国際的な臨床腫瘍学の教科書における本薬の記載について、以下のとおりであることを確認した。なお、現時点では、国内の胃癌治療ガイドライン第4版 日本胃癌学会編（金原出版株式会社、2014年）、及び国内の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編（南光堂、2012年）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（Gastric Cancer、v.1.2014）：
化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部癌患者に対して、REGARD 試験に基づき本薬の単独投与が Category 1、RAINBOW 試験に基づき本薬及び PTX の併用投与が Category 2A として推奨される。注釈として、RAINBOW 試験の学会抄録の記載（ガイドライン作成時点では論文化されていない）に基づき、本薬と PTX との併用投与が単独投与よりも好ましい。
Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition（Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA）（2014年1月17日 Update 版）：
REGARD 試験の結果、治療歴を有する転移性の胃又は胃食道接合部癌患者に対して、本薬の単独投与がプラセボと比較して OS を延長した。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験の結果（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）から、本薬はフッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に対する新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 投与対象（原発部位、組織型及び治療歴）について

機構は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験の組入れ対象は、胃又は胃食道接合部の腺癌と診断された患者とされていたことから、申請効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、対象患者は進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌と設定したが、「胃癌」及び「胃食道接合部癌」は厳密には定義せず、治験実施計画書では、胃食道接合部に及ぶ噴門腫瘍は胃癌に含まれる一方、胃食道接合部癌には胃食道接合部に及ぶ遠位食道腫瘍が含まれ、原発臓器を正確に特定することができない場合は、胃食道接合部に波及する腫瘍も含まれるものとした。なお、胃食道接合部癌について、本邦では、日本胃癌学会及び日本食道学会により、胃食道接合部の上下2cm以内の胃又は食道に腫瘍の中心があるものとされて、組織型は設定されていない（食道癌取り扱い規約 第10版補訂版（金原出版株式会社、2008年）、胃癌取り扱い規約 第14版（金原出版株式会社、2010年））。一方、NCCN ガイドライン（Gastric Cancer、v.1.2014）では、Siewert の定義（Dis Esophagus 1996; 9: 173-82）をもとに、胃食道接合部より上下5cm以内の腺癌である旨が記載されている。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、全集団に対して本薬の有効性

及び安全性が確認されており、本薬はフッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に対して、本薬の投与が推奨されると考える。一方、腺癌以外の組織型を有する胃又は胃食道接合部癌の患者は対象としておらず、これらの患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明と考える。

胃食道接合部癌に対する化学療法に関して、独立した疾患単位としての治療方針は国内外ともに定められておらず、胃腺癌、胃食道接合部腺癌、下部食道腺癌を対象とした複数の臨床試験のメタ解析において、原発部位によらず化学療法の治療効果は同様である旨が報告されている（Ann Oncol 2009; 20: 885-91）。また、NCCN ガイドライン（Gastric Cancer、v.1.2014）では、進行・再発の食道腺癌、胃食道接合部腺癌、食道扁平上皮癌及び胃腺癌に対して推奨される化学療法は、明示されない限り区別せずに使用してよい旨が記載されている。さらに、Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up（ESMO ガイドライン）では、胃腺癌に胃食道接合部腺癌を含めた記載がされている。

以上より、申請効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」とし、「臨床成績」の項において RAINBOW 試験及び REGARD 試験における対象患者の原発部位（胃又は胃食道接合部）及び組織型（腺癌）を明示した上で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、患者背景や本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と考えた。

また、申請者は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験では化学療法歴を有する患者を対象としていたことから、効能・効果に関連する使用上の注意において、本薬の一次化学療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起すると説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、胃食道接合部癌の定義が国内外において統一されていないこと、並びに RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、胃食道接合部癌の厳密な定義はされていないことを考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、下記のように記載整備した上で、効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」とすることが適切であると判断した。

- ・ 本薬の一次化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

3) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助化学療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 用法・用量について

本薬の用法・用量は「通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、本薬の用量調節方法等が注意喚起されていた。

機構は、以下の本項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬と PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- RAINBOW 試験及び REGARD 試験の設定に準じた前投薬について。
- 投与速度の減速、本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（JVBM 試験及び JVBN 試験）に基づく下記の検討結果等を基に、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量として、本薬 1 回 8mg/kg を 2 週間間隔投与又は本薬 1 回 10mg/kg を 3 週間間隔投与と設定することとした。

- JVBM 試験において、本薬を 1 週間間隔で静脈内投与した際、血清中本薬濃度は 2～6mg/kg の用量範囲では用量比を上回って増加し、8mg/kg 以上の用量では用量に比例して増加する傾向が認められたことから、本薬 8mg/kg 以上の用量では VEGFR-2 介在性の消失経路が飽和することが示唆されたこと。
- JVBN 試験において、本薬 1 回 6～10mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与又は 1 回 15～20mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した結果、いずれの用法・用量においても忍容可能であったこと。
- JVBN 試験において、本薬 1 回 8mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した際の本薬の血清中トラフ濃度（2 回目投与前）の幾何平均値（変動係数%）は、21.9（59）μg/mL であり、ヒト膀胱癌由来 BxPC-3 細胞株を移植したマウスにおいて腫瘍増殖抑制効果を示した（「3.（i）＜提出された資料の概略＞（1）6）③ ii）胃癌以外の腫瘍由来細胞株」の項参照）抗マウス VEGFR-2 抗体（以下、「DC101」）の最低血清中濃度（18μg/mL）以上であったこと。また、JVBN 試験において、本薬 1 回 15mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際の本薬の血清中トラフ濃度（2 回目投与前）の幾何平均値（変動係数%）は 44.8（55）μg/mL であったことから、本薬 1 回 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際の本薬の血清中トラフ濃度は 18μg/mL 以上となることが推測されること。

また、胃癌領域の第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量については、RAINBOW 試験において本薬と PTX を併用投与する計画であったことから、PTX の投与スケジュール（28 日間を 1 サイクルとし、第 1、8 及び 15 日目に投与）を考慮し、本薬 8mg/kg の 2 週間間隔投与と設定し、REGARD 試験においても同一の用量及び投与間隔とすることとした。

さらに、投与時間について、本薬の第Ⅰ相試験では他の抗体医薬品での経験に基づき、本薬の最大注入速度を 25mg/分と設定した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で検討された本薬の用法・用量は、1 回 6mg/kg を 1 週間間隔投与、1 回 8mg/kg を 2 週間間隔投与又は 1 回 10mg/kg を 3 週間間隔投与であったが、いずれの用法・用量においても体重によって本薬の最大注入速度が 25mg/分を超えないように、本薬の投与時間として 60 分以上かけて点滴静注することとした。

以上の用法・用量の設定により RAINBOW 試験及び REGARD 試験を実施した結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬 1 回 8mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する旨を申請用法・用量として設定した。

機構は、以下のように考える。

腫瘍増殖抑制作用を示した血清中 DC101 濃度のみを基に、臨床において有効性を示す血

清中本薬濃度を予測することには限界があると考え。また、本薬 1 回 8mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した際の血清中トラフ濃度の範囲の下限值は 11.3 μ g/mL であったこと、本薬 1 回 8mg/kg 以上の用量で VEGFR-2 介在性の消失過程が飽和したと判断した JVBM 試験における本薬の投与間隔（1 週間間隔投与）は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（それぞれ 2 及び 3 週間間隔投与）と異なること等から、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量に関する臨床薬理学的な根拠は十分ではなく、JVBN 試験において検討されたいずれの用法・用量においても忍容可能であったことを考慮すると、本薬の用法・用量について更なる検討の余地はあったと考える。

一方、RAINBOW 試験及び REGARD 試験のいずれにおいても、本薬 1 回 8mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する用法・用量で本薬の有効性及び安全性が確認されていることから、本薬の用法・用量として、申請用法・用量のとおり設定することが適切であると判断した。

2) 用量調節等について

申請者は、添付文書案における本薬の投与速度の減速及び休薬・減量・中止の基準、並びに減量方法の設定根拠について、以下のように説明している。

RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、IRR、高血圧又はタンパク尿が発現した場合には、認められた事象及びその重症度に応じて、投与速度の減速又は休薬・減量・中止を行う具体的な基準を設定した。設定した基準と、RAINBOW 試験及び REGARD 試験における IRR、高血圧及びタンパク尿の発現状況から、添付文書において注意喚起すべき本薬の投与速度の減速及び休薬・減量・中止の基準、並びに減量方法を検討した。

IRR：

RAINBOW 試験及び REGARD 試験では、Grade 1 の IRR が発現した場合は本薬又はプラセボの投与速度を 50%に減速、Grade 2 の IRR が発現した場合には、本薬又はプラセボの投与を中断し、Grade 1 以下に回復後に投与速度を 50%に減速して再開、Grade 3 又は 4 の IRR が発現した場合には、投与を中止すること、と設定して実施した。その結果、①本薬又はプラセボの投与中断に至った事象は RAINBOW 試験の本薬/PTX 群 4/327 例 (1.2%)、プラセボ/PTX 群 2/329 例 (0.6%) に認められたのみで、REGARD 試験ではいずれの群にも認められず、多くの症例は IRR の対処法により管理可能であったこと、及び②抗体医薬品に対する IRR の対処法について、IRR 発現後の再投与時には投与速度の 50%減速を検討するよう推奨されていること (Oncologist 2007; 12: 601-9) から、Grade 1 及び Grade 2 の IRR が発現した場合には、投与中及び以降全ての投与速度を 50%減速することを注意喚起することとした。

高血圧：

RAINBOW 試験及び REGARD 試験では、Grade 3 以下の高血圧関連事象が発現した場合は、降圧治療を開始し、無症候性であれば本薬又はプラセボの投与を継続（Grade 3 の高血圧が 2 週間を超えて持続する場合は本薬又はプラセボの投与を中断）、症候性であれば症状が消失するまで本薬又はプラセボを休薬すること、Grade 4 又は適切な降圧療法（経口降圧剤を最高用量において 3 剤以上）にもかかわらずコントロール不十分な高血圧（収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上が 4 週間を超えて持続）が発現した場合は、本薬又はプラセボの投与を中止すること、と設定して実施した。また、本薬又はプラセボを休薬した場合、投与再開時には、本薬又はプラセボの用量を 6mg/kg に減量。再び休薬が必要となった場合の再開時には、用量を 5mg/kg に減量すること、と設定した。本薬又はプラセボの休薬及び減量に至った事象は RAINBOW 試験の本薬/PTX 群 5/327 例 (1.5%) 及び REGARD 試験の本薬群 4/236 例 (1.7%) に認められたのみであり、本薬の投与による高血圧は通常の降圧治療でコントロール可能であり、本薬の投与を再開する際の

投与量の基準を目安として設定する意義は低いと考え、通常の降圧治療でコントロールできるようになるまで一時休薬し、コントロールできない場合には、投与中止することが適切と考えた。

タンパク尿：

RAINBOW 試験及び REGARD 試験では、蓄尿タンパク量が 2g/24 時間以上 3g/24 時間未満の場合は、本薬又はプラセボを 1 週間休薬、蓄尿タンパク量が 3g/24 時間以上の場合、2g/24 時間以上 3g/24 時間未満が 3 回確認された場合、又は 2g/24 時間以上 3g/24 時間未満/となり 2 週間以内に 2g/24 時間未満に回復しない場合は、本薬又はプラセボの投与が中止すること、と設定して実施した。また、本薬又はプラセボを休薬した場合、投与再開時には、本薬又はプラセボの用量を 6mg/kg に減量、再び休薬が必要となった場合の再開時には、用量を 5mg/kg に減量すること、と設定した。しかしながら、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、蓄尿タンパク量 2g/24 時間以上が 3 回確認された患者及び 2 週間以内に 2g/24 時間未満に回復しなかった患者は認められなかったことから、2g/24 時間以上 3g/24 時間未満が 3 回確認された場合、又は 2g/24 時間以上 3g/24 時間未満/となり 2 週間以内に 2g/24 時間未満に回復しない場合の目安を設定する意義は低いと考えた。

以上より、本薬の投与速度の減速及び休薬・減量・中止の基準、並びに減量方法を下表のとおり設定した。

副作用		処置
IRR	Grade 1 又は 2	投与中及び以降全ての投与速度を 50%減速する。
	Grade 3 又は 4	本薬の投与を直ちに中止し、再投与しない。
重度の高血圧		通常の降圧治療でコントロールできるようになるまで一時休薬。コントロールできない場合には、投与中止。
タンパク尿	1 日尿タンパク量 2g 以上	初回：一時休薬。1 日尿タンパク量 2g 未満に低下した後、6mg/kg に減量して再開。 2 回目以降：一時休薬。1 日尿タンパク量 2g 未満に低下した後、5mg/kg に減量して再開。
	1 日尿タンパク量 3g 以上又はネフローゼ症候群を発現	投与中止。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と PTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において、本薬と PTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用下における有効性及び安全性は確立されておらず、本薬と PTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。したがって、上記の内容については注意喚起する必要があると考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない旨を設定する必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が

投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において発現した有害事象の発現頻度、重症度、発現時の重篤性等から、動脈血栓塞栓症、高血圧、IRR、タンパク尿、消化管穿孔、出血及び肝障害/肝不全を設定した。

目標症例数は、上記の重点調査項目として設定した有害事象の、RAINBOW 試験の日本人集団における発現状況より、650 例と設定した。

観察期間は、RAINBOW 試験の日本人集団及び REGARD 試験における本薬群の投与期間（中央値）は、それぞれ 154 日及び 56 日であったこと、並びに Grade 3 以上の消化管穿孔の発現時期は最も遅い症例で投与開始後 308 日目であったことを鑑み、使用実態下において安全性を広く収集する目的から 1 年間と設定した。

機構は、以下のよう考える。

本承認申請において提出された資料において、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤で特徴的な事象として報告されている有害事象に関する安全性プロファイルと比較して、本薬投与により新たに注意すべき特徴的な事象は発現していないと考える。しかしながら、本薬投与により動脈血栓塞栓症等の注意が必要な有害事象は認められており、また、日本人患者における本薬の安全性情報が十分に集積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤で認められ、本薬投与時に注意を要する有害事象である静脈血栓塞栓症、うっ血性心不全、RPLS、瘻孔及び創傷治癒障害を設定することが適切であると考える。また、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

(iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBI 試験)

有害事象は 6mg/kg 群 3/3 例 (100%)、8mg/kg 群 6/6 例 (100%)、10mg/kg 群 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6mg/kg 群 3/3 例 (100%)、8mg/kg 群 6/6 例 (100%)、10mg/kg 群 6/6 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象は以下のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象					
	例数 (%)					
	6mg/kg 群 3 例		8mg/kg 群 6 例		10mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	2 (33.3)	6 (100)	2 (33.3)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
注射部位発疹	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
発熱	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	0	0	3 (50.0)	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)					
	6mg/kg 群 3 例		8mg/kg 群 6 例		10mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害						
頭痛	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	5 (83.3)	0
腎及び尿路障害						
タンパク尿	0	0	3 (50.0)	0	0	0
血管障害						
高血圧	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0

重篤な有害事象は 6mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、8mg/kg 群で 2/6 例 (33.3%)、10mg/kg 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、6mg/kg 群で入院*1 例 (33.3%)、8mg/kg 群で入院*2 例 (33.3%) 並びに 10mg/kg 群で入院*及び失神各 1 例 (16.7%) であった。このうち、10mg/kg 群の失神 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

*：治験薬投与のための入院。

(2) 国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBW 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/6 例 (100%) に認められた。3 例以上に発現が認められた有害事象は以下のとおりであった。

3 例以上に発現が認められた有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	例数 (%)	
	6 例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	4 (66.7)	1 (16.7)
胃腸障害		
悪心	3 (50.0)	0
全身障害及び投与局所様態		
発熱	3 (50.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3 (50.0)	1 (16.7)
腎及び尿路障害		
タンパク尿	3 (50.0)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	5 (83.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	3 (50.0)	0
発疹	4 (66.7)	0

重篤な有害事象は 4/6 例 (66.7%) に認められ、認められた重篤な有害事象は肺炎 2 例 (33.3%)、胃腸出血、腸閉塞、食欲減退、癌性リンパ管症及び髄膜症各 1 例 (16.7%) であった。このうち、肺炎 2 例、胃腸出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は髄膜症が 1 例 (16.7%) であったが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBX 試験)

有害事象は 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/7 例 (100%) に認められた。3 例以上に発現が認められた有害事象は以下のとおりであった。

3 例以上に発現が認められた有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)	
	7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	7 (100)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	4 (57.1)	4 (57.1)
眼障害		
流涙増加	3 (42.9)	0
胃腸障害		
口内炎	3 (42.9)	0
全身障害及び投与局所様態		
顔面浮腫	4 (57.1)	0
倦怠感	4 (57.1)	1 (14.3)
粘膜の炎症	4 (57.1)	0
末梢性浮腫	7 (100)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	5 (71.4)	0
臨床検査		
好中球数減少	6 (85.7)	6 (85.7)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	3 (42.9)	0
神経系障害		
味覚異常	4 (57.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (42.9)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	3 (42.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	5 (71.4)	0
胸水	3 (42.9)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	6 (85.7)	0
爪の障害	5 (71.4)	0

重篤な有害事象は 7/7 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例 (42.9%)、胸水 2 例 (28.6%)、心不全、好中球数減少、鼻出血及び間質性肺疾患各 1 例 (14.3%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 2 例、鼻出血、心不全及び間質性肺疾患各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/7 例 (57.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、顔面浮腫、末梢性浮腫、血小板数減少、間質性肺疾患及び胸水各 1 例 (14.3%) であった。このうち、顔面浮腫、末梢性浮腫、血小板数減少及び間質性肺疾患各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBY 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/6 例 (100%) に認められた。3 例以上に発現が認められた有害事象は以下のとおりであった。

3 例以上に発現が認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.1)	例数 (%)	
	6 例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	5 (83.3)	5 (83.3)
血小板減少症	4 (66.7)	1 (16.7)
胃腸障害		
下痢	5 (83.3)	0
悪心	3 (50.0)	0
口内炎	5 (83.3)	0
嘔吐	4 (66.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	3 (50.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	4 (66.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	3 (50.0)	0

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、タンパク尿 2 例 (33.3%)、好中球減少症 1 例 (16.7%) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 国際共同第Ⅲ相試験 (I4T-IE-JVBE (RAINBOW) 試験)

有害事象は本薬/PTX 群で 324/327 例 (99.1%)、プラセボ/PTX 群で 322/329 例 (97.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/PTX 群で 308/327 例 (94.2%)、プラセボ/PTX 群で 283/329 例 (86.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は以下のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	324 (99.1)	267 (81.7)	322 (97.9)	206 (62.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	178 (54.4)	133 (40.7)	102 (31.0)	62 (18.8)
貧血	111 (33.9)	30 (9.2)	117 (35.6)	34 (10.3)
白血球減少症	111 (33.9)	57 (17.4)	69 (21.0)	22 (6.7)
胃腸障害				
悪心	115 (35.2)	6 (1.8)	108 (32.8)	8 (2.4)
下痢	106 (32.4)	12 (3.7)	76 (23.1)	5 (1.5)
腹痛	101 (30.9)	18 (5.5)	67 (20.4)	11 (3.3)
嘔吐	88 (26.9)	10 (3.1)	68 (20.7)	12 (3.6)
便秘	70 (21.4)	0	71 (21.6)	2 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	130 (39.8)	23 (7.0)	106 (32.2)	13 (4.0)
末梢性浮腫	82 (25.1)	5 (1.5)	45 (13.7)	2 (0.6)
無力症	69 (21.1)	18 (5.5)	45 (13.7)	6 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	131 (40.1)	10 (3.1)	105 (31.9)	13 (4.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/PTX 群 327 例		プラセボ/PTX 群 329 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	100 (30.6)	0	23 (7.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	107 (32.7)	0	127 (38.6)	1 (0.3)
血管障害				
高血圧	78 (23.9)	46 (14.1)	16 (4.9)	8 (2.4)

重篤な有害事象は本薬/PTX 群 153/327 例 (46.8%)、プラセボ/PTX 群 139/329 例 (42.2%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬/PTX 群で悪性新生物進行 40 例 (12.2%)、好中球減少症 12 例 (3.7%)、腹痛、発熱性好中球減少症及び全身健康状態低下各 8 例 (2.4%)、貧血、発熱及び嘔吐各 7 例 (2.1%)、プラセボ/PTX 群で悪性新生物進行 45 例 (13.7%)、腹痛 10 例 (3.0%)、嘔吐及び全身健康状態低下各 9 例 (2.7%) であった。このうち、本薬/PTX 群の好中球減少症 12 例、発熱性好中球減少症 8 例、貧血 5 例、発熱 2 例、嘔吐、腹痛及び全身健康状態低下各 1 例、プラセボ/PTX 群の嘔吐 3 例、全身健康状態低下 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/PTX 群で 102/327 例 (31.2%)、プラセボ/PTX 群で 80/329 例 (24.3%) に認められた。各群での発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PTX 群で悪性新生物進行及び好中球減少症各 13 例 (4.0%)、血小板減少症 9 例 (2.8%)、末梢性ニューロパチー 7 例 (2.1%)、プラセボ/PTX 群で悪性新生物進行 16 例 (4.9%) であった。このうち、本薬/PTX 群の好中球減少症 13 例、末梢性ニューロパチー 7 例、血小板減少症 6 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (I4T-IE-JVBM 試験)

有害事象は 2mg/kg 群 6/6 例 (100%)、4mg/kg 群 4/4 例 (100%)、6mg/kg 群 4/4 例 (100%)、8mg/kg 群 5/5 例 (100%)、10mg/kg 群で 7/7 例 (100%)、13mg/kg 群 5/5 例 (100%)、16mg/kg 群 6/6 例 (100%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2mg/kg 群 4/6 例 (66.7%)、4mg/kg 群で 4/4 例 (100%)、6mg/kg 群 4/4 例 (100%)、8mg/kg 群 5/5 例 (100%)、10mg/kg 群で 6/7 例 (85.7%)、13mg/kg 群で 5/5 例 (100%)、16mg/kg 群で 4/6 例 (66.7%) であった。

各群で 3 例以上に発現が認められた有害事象は、2mg/kg 群で便秘、末梢性浮腫及び食欲不振各 3 例 (50.0%)、4mg/kg 群で疲労 4 例 (100%)、下痢、悪心、嘔吐及び頭痛各 3 例 (75.0%)、6mg/kg 群で上気道感染 3 例 (75.0%)、8mg/kg 群で頭痛 4 例 (80.0%)、下痢 3 例 (60.0%)、10mg/kg 群で頭痛 4 例 (57.1%)、便秘、悪心及び疲労各 3 例 (42.9%)、13mg/kg 群で疲労、末梢性浮腫、発熱、浮動性めまい及び頭痛各 3 例 (60.0%)、16mg/kg 群で疲労、末梢性浮腫、頭痛、タンパク尿、咳嗽、鼻出血及び副鼻腔うっ血各 3 例 (50.0%) であった。このうち、2mg/kg 群の食欲不振 1 例、8mg/kg 群の頭痛 1 例、13mg/kg 群の頭痛 1 例、16mg/kg 群の疲労 1 例は、Grade 3 であった。

重篤な有害事象は 2mg/kg 群 2/6 例 (33.3%)、4mg/kg 群 3/4 例 (75.0%)、6mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、8mg/kg 群 1/5 例 (20.0%)、10mg/kg 群 2/7 例 (28.6%)、13mg/kg 群 2/5 例 (40.0%)、16mg/kg 群 4/6 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、2mg/kg 群で食欲不振、腹水、脱水、呼吸困難、栄養障害、肺塞栓症、嘔吐及び体重減少各 1 例 (16.7%)、4mg/kg 群で呼吸困難、疲労、低血糖症、精神状態変化、胸膜痛及びタンパク尿各 1 例 (25.0%)、6mg/kg 群で腹痛、悪心、小腸閉塞及び嘔吐各 1 例 (25.0%)、8mg/kg 群で頭痛及び高血圧各 1 例 (20.0%)、10mg/kg 群で呼吸困難、胸膜痛及び失神各 1 例 (14.3%)、13mg/kg 群で腹痛、無菌性髄膜炎、発熱及び小腸閉塞各 1 例 (20.0%)、16mg/kg 群で深部静脈血栓症

2 例 (33.3%)、脳出血、水腎症、高血圧及び疼痛各 1 例 (16.7%) であった。このうち、2mg/kg 群の食欲不振及び嘔吐各 1 例、4mg/kg 群のタンパク尿 1 例、8mg/kg 群の頭痛及び高血圧各 1 例、10mg/kg 群の胸膜痛 1 例、16mg/kg 群の深部静脈血栓症及び高血圧各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2mg/kg 群 3/6 例 (50.0%)、4mg/kg 群 2/4 例 (50.0%)、8mg/kg 群 1/5 例 (20.0%)、16mg/kg 群 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、2mg/kg 群で大静脈血栓症、痔瘻及び嘔吐各 1 例 (16.7%)、4mg/kg 群でタンパク尿及び塞栓症各 1 例 (25.0%)、8mg/kg 群で高血圧 1 例 (20.0%)、16mg/kg 群で脳出血及び高血圧各 1 例 (16.7%) であった。このうち、2mg/kg 群の嘔吐 1 例、4mg/kg 群のタンパク尿及び塞栓症各 1 例、8mg/kg 群の高血圧 1 例、16mg/kg 群の高血圧 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (I4T-IE-JVBN 試験)

有害事象は 6mg/kg 群 4/4 例 (100%)、8mg/kg 群 5/5 例 (100%)、10mg/kg 群 4/4 例 (100%)、15mg/kg 群 6/6 例 (100%)、20mg/kg 群 6/6 例 (100%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、8mg/kg 群 3/5 例 (60.0%)、10mg/kg 群 4/4 例 (100%)、15mg/kg 群 5/6 例 (83.3%)、20mg/kg 群 5/6 例 (83.3%) に認められた。

各群で 3 例以上に発現が認められた有害事象は、8mg/kg 群で末梢性浮腫 3 例 (60.0%)、10mg/kg 群で便秘、嘔吐、疲労及びタンパク尿各 3 例 (75.0%)、15mg/kg 群で疲労 3 例 (50.0%)、20mg/kg 群で頭痛 5 例 (83.3%)、下痢、疲労及び高血圧各 3 例 (50.0%) であった。このうち、20mg/kg 群の下痢、疲労及び高血圧各 1 例は、Grade 3 であった。

重篤な有害事象は 6mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、8mg/kg 群 1/5 例 (20.0%)、10mg/kg 群 3/4 例 (75.0%)、15mg/kg 群 3/6 例 (50.0%)、20mg/kg 群 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、6mg/kg 群で呼吸困難増悪及び肺塞栓症各 1 例 (25.0%)、8mg/kg 群で出血性十二指腸潰瘍 1 例 (20.0%)、10mg/kg 群で嚥下障害、蜂巣炎、肺炎及び血栓症各 1 例 (25.0%)、15mg/kg 群で心房粗動、イレウス、急性腎不全、急性呼吸不全及び呼吸困難各 1 例 (16.7%)、20mg/kg 群で頻脈、発熱、呼吸困難及び気胸各 1 例 (16.7%) であった。このうち、8mg/kg 群の出血性十二指腸潰瘍 1 例、15mg/kg 群の心房粗動 1 例、20mg/kg 群の気胸 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 8mg/kg 群 2/5 例 (40.0%)、10mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、20mg/kg 群 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、8mg/kg 群で高血圧、一過性脳虚血発作及び出血性十二指腸潰瘍各 1 例 (20.0%)、10mg/kg 群でタンパク尿 1 例 (25.0%)、20mg/kg 群で心筋梗塞、呼吸困難及び気胸各 1 例 (16.7%) であった。このうち、8mg/kg 群の出血性十二指腸潰瘍 1 例、10mg/kg 群のタンパク尿 1 例、20mg/kg 群の気胸 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第 II 相試験 (I4T-IE-JVBK 試験)

有害事象は 65/66 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 42/66 例 (63.6%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	65 (98.5)	39 (59.1)
胃腸障害		
悪心	21 (31.8)	1 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	21 (31.8)	2 (3.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	21 (31.8)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	20 (30.3)	3 (4.5)

重篤な有害事象は 32/66 例 (48.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行及び呼吸困難各 6 例 (9.1%)、腹痛及び脱水各 4 例 (6.1%)、悪性新生物 3 例 (4.5%)、悪心、嘔吐、低ナトリウム血症、胸水、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 2 例 (3.0%)、貧血、巨赤芽球形貧血、心房細動、心停止、腹水、下痢、胃腸管閉塞、イレウス、膵炎、上部消化管出血、注入に伴う反応、末梢性浮腫、胆管閉塞、肝不全、クロストリジウム感染、憩室炎、肺炎、尿路感染、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、頭蓋内腫瘍出血、新生物進行、腫瘍壊死、頭痛、激越、精神状態変化、尿路結石、血尿、急性腎不全、呼吸停止、呼吸不全及び高血圧各 1 例 (1.5%) であった。このうち、深部静脈血栓症 2 例、腹水、上部消化管出血、注入に伴う反応、肝不全、憩室炎、脱水、代謝性アシドーシス、頭蓋内腫瘍出血、腫瘍壊死、精神状態変化、血尿、呼吸困難、肺塞栓症、呼吸不全及び高血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/66 例 (9.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行、頭蓋内腫瘍出血、悪性新生物、新生物進行、タンパク尿、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.5%) であった。このうち、タンパク尿、深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVCA 試験)

有害事象はパート A で 24/24 例 (100%)、パート B で 11/16 例 (68.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はパート A で 22/24 例 (91.7%)、パート B で 9/16 例 (56.3%) に認められた。いずれかのパートで発現率が 30%以上の有害事象は、パート A で疲労 12 例 (50.0%)、貧血 10 例 (41.7%) であった。このうち、パート A の貧血 1 例は、Grade 3 であった。

重篤な有害事象はパート A で 5/24 例 (20.8%) に認められ、パート B では認められなかった。パート A で認められた重篤な有害事象は、非心臓性胸痛、発熱、急性肝不全、インフルエンザ、転倒、肝酵素上昇、意識レベルの低下、急性腎不全、咳嗽、呼吸困難、肺塞栓症及び顔面感覚鈍麻各 1 例 (4.2%) であった。このうち、肝酵素上昇、非心臓性胸痛、発熱、咳嗽、呼吸困難及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はパート A では 3/24 例 (12.5%) に認められ、パート B では認められなかった。パート A で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血、注入に伴う反応及び肝酵素上昇各 1 例 (4.2%) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVCC 試験)

有害事象は 21/22 例 (95.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害

事象は 19/24 例（86.4%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.14.1)	例数 (%)	
	22 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	21 (95.5)	14 (63.6)
胃腸障害		
悪心	12 (54.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	9 (40.9)	2 (9.1)
臨床検査		
白血球数減少	9 (40.9)	7 (31.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	7 (31.8)	2 (9.1)

重篤な有害事象は 9/22 例（40.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、腹痛、発熱及び呼吸困難各 2 例（9.1%）、好中球減少症、霧視、下痢、疲労、蜂巣炎、創傷感染、脱水、筋力低下及び神経系障害各 1 例（4.5%）であった。このうち、発熱性好中球減少症及び発熱各 2 例、好中球減少症、霧視、疲労、筋力低下及び神経系障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVBP 試験)

有害事象は 39/39 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 37/39 例（94.9%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.10.0)	例数 (%)	
	39 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (100)	19 (48.7)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	19 (48.7)	3 (7.7)
末梢性浮腫	14 (35.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	12 (30.8)	0
神経系障害		
頭痛	14 (35.9)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	13 (33.3)	0

重篤な有害事象は 12/39 例（30.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、心肺停止、心筋梗塞、疲労、多臓器不全、尿路感染、食欲不振、背部痛、意識変容状態、脳虚血、末梢性ニューロパシー、脊髄圧迫、血尿、タンパク尿、急性腎不全、喀血、脊椎椎弓切除及び高血圧性クレーゼ各 1 例（2.6%）であった。このうち、心肺停止、心筋梗塞、脳虚血、タンパク尿、喀血及び高血圧性クレーゼ各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/39 例（25.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、肝機能検査異常、脳虚

血、末梢性ニューロパシー、脊髄圧迫、タンパク尿、急性腎不全、喀血、閉塞性気道障害及び高血圧性クリーゼ各1例（2.6%）であった。このうち、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、肝機能検査異常、脳虚血、タンパク尿、急性腎不全、喀血及び高血圧性クリーゼ各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（12）海外第Ⅱ相試験（I4T-IE-JVBQ 試験）

有害事象は42/42例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は41/42例（97.6%）に認められた。発現率が30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.11.0)	例数 (%)	
	42例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (100)	29 (69.0)
胃腸障害		
悪心	15 (35.7)	0
下痢	14 (33.3)	1 (2.4)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	28 (66.7)	4 (9.5)
末梢性浮腫	14 (33.3)	0
神経系障害		
頭痛	16 (38.1)	1 (2.4)
血管障害		
高血圧	17 (40.5)	6 (14.3)

重篤な有害事象は24/42例（57.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胃腸出血及び高血圧各3例（7.1%）、腹水、疲労、注入に伴う反応、発熱、肺炎、錯乱状態及び低酸素症各2例（4.8%）、副腎機能不全、腹痛、便秘、腸閉塞、悪寒、疾患進行、肝不全、肝腎症候群、過敏症、気管支炎、蜂巣炎、大腸菌性菌血症、ブドウ球菌感染、食欲不振、成長障害、低ナトリウム血症、関節痛、筋骨格痛、四肢痛、肝の悪性新生物、脳症、肝性脳症、失神、精神状態変化、嚥下性肺炎、入院*、肝移植、動脈硬化症、大腿動脈閉塞及び低血圧各1例（2.4%）であった。このうち、胃腸出血及び高血圧各3例、注入に伴う反応2例、疲労、発熱、食欲不振、低ナトリウム血症及び入院各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は11/42例（26.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応及び胃腸出血各2例（4.8%）、蜂巣炎、肺炎、高血圧、急性胆嚢炎、腹痛、関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛、疲労、腹水、肝腎症候群各1例（2.4%）であった。このうち、注入に伴う反応及び胃腸出血各2例、高血圧、背部痛及び筋骨格系胸痛各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

*：詳細不明。

（13）海外第Ⅱ相試験（I4T-IE-JVBR 試験）

有害事象は59/60例（98.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は56/60例（93.3%）に認められた。発現率が30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)	
	60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	59 (98.3)	33 (55.0)
胃腸障害		
下痢	21 (35.0)	1 (1.7)
悪心	26 (43.3)	3 (5.0)
嘔吐	20 (33.3)	2 (3.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	41 (68.3)	5 (8.3)
神経系障害		
頭痛	43 (71.7)	6 (10.0)

重篤な有害事象は 22/60 例 (36.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、新生物進行 4 例 (6.7%)、小腸閉塞 3 例 (5.0%)、腸管穿孔、期限切れの薬剤投与及び ALT 増加各 2 例 (3.3%)、血小板減少症、僧帽弁閉鎖不全症、腹水、悪心、直腸出血、嘔吐、無菌膿瘍、閉塞性ヘルニア、末梢性浮腫、発熱、腹膜炎、術後創感染、敗血症、AST 増加、肝酵素上昇、高カルシウム血症、低カリウム血症、神経痛、急性腎不全、女性生殖器瘻、呼吸困難、胸水及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.7%) であった。このうち、期限切れの薬剤投与 2 例、血小板減少症、僧帽弁閉鎖不全症、腸管穿孔、末梢性浮腫、ALT 増加、肝酵素上昇、神経痛、急性腎不全及び深部静脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/60 例 (11.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、腸管穿孔及び血中クレアチニン増加各 2 例 (3.3%)、タンパク尿、ALT 増加、AST 増加及び新生物進行各 1 例 (1.7%) であった。このうち、腸管穿孔、タンパク尿、血中クレアチニン増加、ALT 増加及び AST 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVBH 試験)

有害事象は 48/48 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 45/48 例 (93.8%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)	
	48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	48 (100)	45 (93.8)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	27 (56.3)	20 (41.7)
血小板減少症	17 (35.4)	1 (2.1)
胃腸障害		
下痢	32 (66.7)	4 (8.3)
悪心	21 (43.8)	0
全身障害及び投与局所様態		
無力症	35 (72.9)	6 (12.5)
粘膜の炎症	26 (54.2)	0
神経系障害		
異常感覚	23 (47.9)	4 (8.3)
神経毒性	32 (66.7)	7 (14.6)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)	
	48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	15 (31.3)	0
血管障害		
高血圧	27 (56.3)	8 (16.7)

重篤な有害事象は 17/48 例 (35.4%) に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象は、発熱及び肺塞栓症各 2 例 (4.2%) であった。このうち、肺塞栓症 2 例及び発熱 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 24/48 例 (50.0%) に認められた。2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、異常感覚、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 4 例 (8.3%)、腹痛、発熱、肺塞栓症及び高血圧各 2 例 (4.2%) であった。このうち、異常感覚、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 4 例、肺塞栓症及び高血圧各 2 例、腹痛及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVBJ 試験)

有害事象は 40/40 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 34/40 例 (85.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.11.0)	例数 (%)	
	40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	40 (100)	31 (77.5)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	14 (35.0)	9 (22.5)
血小板減少症	13 (32.5)	8 (20.0)
胃腸障害		
便秘	16 (40.0)	1 (2.5)
下痢	14 (35.0)	0
悪心	23 (57.5)	1 (2.5)
嘔吐	14 (35.0)	1 (2.5)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	30 (75.0)	7 (17.5)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	16 (40.0)	0
神経系障害		
末梢性ニューロパチー	27 (67.5)	3 (7.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	12 (30.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	23 (57.5)	0

重篤な有害事象は 19/40 例 (47.5%) に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 4 例 (10.0%)、好中球減少症及びカテーテル敗血症各 2 例 (5.0%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13/40 例 (32.5%) に認められた。2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、注入に伴う反応及び

疲労各 2 例（5.0%）であった。このうち、疲労 2 例、好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVBO 試験)

有害事象は本薬/DTIC 群 52/52 例（100%）、本薬群 49/50 例（98.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/DTIC 群 47/52 例（90.4%）、本薬群 40/50 例（80.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.10.0)	いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬/DTIC 群 52 例		本薬群 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	52 (100)	30 (57.7)	49 (98.0)	24 (48.0)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	20 (38.5)	8 (15.4)	4 (8.0)	1 (2.0)
好中球減少症	18 (34.6)	15 (28.8)	0	0
胃腸障害				
悪心	20 (38.5)	0	14 (28.0)	0
便秘	16 (30.8)	0	10 (20.0)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	33 (63.5)	4 (7.7)	28 (56.0)	2 (4.0)
神経系障害				
頭痛	9 (17.3)	1 (1.9)	16 (32.0)	1 (2.0)

重篤な有害事象は本薬/DTIC 群 13/52 例（25.0%）、本薬群 15/50 例（30.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/DTIC 群で失神、発熱性好中球減少症、心停止、腸閉塞、肛門周囲痛、胸痛、憩室炎、感染、肺炎、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、転移性悪性黒色腫、腫瘍出血、脳出血、急性腎不全、鼻出血、低酸素症、高血圧及び骨盤静脈血栓症各 1 例（1.9%）、本薬群で注入に伴う反応 3 例（6.0%）、肝不全 2 例（4.0%）、失神、冠動脈疾患、心筋梗塞、上室性頻脈、腹痛、嘔吐、黄疸、脱水、背部痛、四肢痛、痙攣、精神病性障害、タンパク尿、気管支痙攣、肺塞栓症、潮紅及び低血圧各 1 例（2.0%）であった。このうち、本薬/DTIC 群の発熱性好中球減少症、心停止、肛門周囲痛、腫瘍出血、脳出血、急性腎不全、鼻出血、失神、高血圧及び骨盤静脈血栓症各 1 例、本薬群の注入に伴う反応 3 例、上室性頻脈、肝不全、タンパク尿、気管支痙攣、潮紅及び低血圧が各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/DTIC 群 6/52 例（11.5%）、本薬群 5/50 例（10.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTIC 群で血小板減少症、下痢、疲労、血中クレアチニン増加、転移性悪性黒色腫及び鼻出血各 1 例（1.9%）、本薬群で注入に伴う反応 3 例（6.0%）、上室性頻脈、頻脈、疾患進行、タンパク尿、気管支痙攣、潮紅及び低血圧各 1 例（2.0%）であった。このうち、本薬/DTIC 群の血小板減少症、鼻出血、下痢、疲労及び血中クレアチニン増加各 1 例、本薬群の注入に伴う反応 3 例、気管支痙攣、潮紅、低血圧、上室性頻脈及びタンパク尿各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(17) 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVBS 試験)

有害事象は cixutumumab 群で 66/66 例（100%）、本薬群で 66/66 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は cixutumumab 群で 64/66 例（97.0%）、本薬

群で 63/66 例 (95.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)			
	Cixutumumab 群 66 例		本薬群 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	66 (100)	51 (77.3)	66 (100)	55 (83.3)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	28 (42.4)	21 (31.8)	25 (37.9)	21 (31.8)
貧血	23 (34.8)	2 (3.0)	24 (36.4)	7 (10.6)
白血球減少症	21 (31.8)	15 (22.7)	17 (25.8)	11 (16.7)
血小板減少症	12 (18.2)	3 (4.5)	23 (34.8)	5 (7.6)
胃腸障害				
悪心	35 (53.0)	1 (1.5)	31 (47.0)	3 (4.5)
下痢	29 (43.9)	5 (7.6)	30 (45.5)	1 (1.5)
便秘	27 (40.9)	0	25 (37.9)	1 (1.5)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	49 (74.2)	11 (16.7)	47 (71.2)	5 (7.6)
臨床検査				
体重減少	43 (65.2)	3 (4.5)	40 (60.6)	1 (1.5)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	35 (53.0)	0	31 (47.0)	2 (3.0)
高血糖	31 (47.0)	6 (9.1)	8 (12.1)	2 (3.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	12 (18.2)	2 (3.0)	21 (31.8)	5 (7.6)
血管障害				
高血圧	5 (7.6)	1 (1.5)	23 (34.8)	6 (9.1)

重篤な有害事象は cixutumumab 群 39/66 例 (59.1%)、本薬群 35/66 例 (53.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、cixutumumab 群で疾患進行 6 例 (9.1%)、脱水及び背部痛各 4 例 (6.1%)、下痢及び失神各 3 例 (4.5%)、発熱性好中球減少症、悪心、好中球減少症、腹痛、発熱、肺炎、深部静脈血栓症、心筋梗塞、無力症、疲労、血尿、急性腎不全及び呼吸窮迫各 2 例 (3.0%)、白血球減少症及び嘔吐が各 1 例 (1.5%)、本薬群で期限切れの薬剤投与及び投薬過誤各 3 例 (4.5%)、疾患進行、発熱性好中球減少症、悪心、白血球減少症、嘔吐、心房細動、左室機能不全、注入に伴う反応、四肢痛及び呼吸困難各 2 例 (3.0%)、脱水、背部痛、下痢、好中球減少症、腹痛、発熱、肺炎及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.5%) であった。このうち、cixutumumab 群の失神 3 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症、発熱、深部静脈血栓症、疲労及び急性腎不全各 2 例、白血球減少症 1 例、本薬群の白血球減少症、左室機能不全及び注入に伴う反応各 2 例、発熱性好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は cixutumumab 群 18/66 例 (27.3%)、本薬群 25/66 例 (37.9%) に認められた。各群で 2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、cixutumumab 群で疲労 3 例 (4.5%)、駆出率減少及び疾患進行各 2 例 (3.0%)、本薬群で駆出率減少及び左室機能不全各 3 例 (4.5%)、疲労及び注入に伴う反応各 2 例 (3.0%) であった。このうち、cixutumumab 群の疲労 3 例、駆出率減少 2 例、本薬群の駆出率減少、左室機能不全、疲労及び注入に伴う反応各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(18) 海外第Ⅲ相試験 (I4T-IE-JVBD (REGARD) 試験)

有害事象は本薬群で 223/236 例 (94.5%)、プラセボ群で 101/115 例 (87.8%) に認められ、

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 125/236 例 (53.0%)、プラセボ群で 58/115 例 (50.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は以下のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	例数 (%)			
	本薬群 236 例		プラセボ群 115 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	223 (94.5)	134 (56.8)	101 (87.8)	67 (58.3)
胃腸障害				
腹痛	45 (19.1)	12 (5.1)	29 (25.2)	3 (2.6)
便秘	36 (15.3)	1 (0.4)	26 (22.6)	3 (2.6)
悪心	45 (19.1)	3 (1.3)	30 (26.1)	0
嘔吐	47 (19.9)	6 (2.5)	29 (25.2)	5 (4.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	58 (24.6)	10 (4.2)	28 (24.3)	4 (3.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	57 (24.2)	8 (3.4)	26 (22.6)	4 (3.5)

重篤な有害事象は本薬群で 106/236 例 (44.9%) 及びプラセボ群で 51/115 例 (44.3%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行及び腹痛各 10 例 (4.2%)、貧血 9 例 (3.8%)、投薬過誤 7 例 (3.0%)、腹水、嘔吐及び多臓器不全各 6 例 (2.5%)、嚥下障害及び腸閉塞各 5 例 (2.1%) であった。プラセボ群で疾患進行 7 例 (6.1%)、嘔吐 5 例 (4.3%)、無力症 4 例 (3.5%)、腹痛、腹水、嚥下障害、脱水及び深部静脈血栓症各 3 例 (2.6%) であった。このうち、本薬群の嘔吐及び投薬過誤各 3 例、腹痛及び脱水各 2 例、疾患進行及び貧血各 1 例、プラセボ群の深部静脈血栓症 2 例、疾患進行、嘔吐、嚥下障害及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 32/236 例 (13.6%)、プラセボ群の 8/115 例 (7.0%) に認められた。各群で 2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疾患進行 4 例 (1.7%)、疲労及びタンパク尿各 2 例 (0.8%)、プラセボ群で疾患進行 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群のタンパク尿 2 例、疾患進行 1 例、プラセボ群の疾患進行 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(19) 海外第Ⅲ相試験 (I4T-IE-JVBC 試験)

有害事象は本薬群 742/752 例 (98.7%)、プラセボ群 375/382 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 731/752 例 (97.2%)、プラセボ群 365/382 例 (95.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は以下のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬群 752 例		プラセボ群 382 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	742 (98.7)	464 (61.7)	375 (98.2)	200 (52.4)
眼障害				
流涙増加	234 (31.1)	6 (0.8)	65 (17.0)	2 (0.5)
胃腸障害				
口内炎	381 (50.7)	46 (6.1)	117 (30.6)	4 (1.0)
下痢	326 (43.4)	28 (3.7)	151 (39.5)	9 (2.4)
悪心	279 (37.1)	10 (1.3)	157 (41.1)	5 (1.3)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬群 752 例		プラセボ群 382 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	273 (36.3)	74 (9.8)	136 (35.6)	20 (5.2)
無力症	271 (36.0)	52 (6.9)	128 (33.5)	18 (4.7)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	536 (71.3)	0	279 (73.0)	0
爪の障害	231 (30.7)	16 (2.1)	105 (27.5)	6 (1.6)
血管障害				
鼻出血	300 (39.9)	1 (0.1)	64 (16.8)	0

重篤な有害事象は本薬群で 279/752 例 (37.1%)、プラセボ群で 111/382 例 (29.1%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 51 例 (6.8%)、好中球減少症 47 例 (6.3%)、好中球減少性感染 19 例 (2.5%)、プラセボ群で好中球減少症 20 例 (5.2%)、発熱性好中球減少症 11 例 (2.9%)、過少量投与 11 例 (2.9%)、好中球減少性感染 9 例 (2.4%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 51 例、好中球減少症 47 例、好中球減少性感染 18 例、プラセボ群の好中球減少症 20 例、発熱性好中球減少症 11 例、好中球減少性感染 9 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 268/752 例 (35.6%)、プラセボ群 103/382 例 (27.0%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疲労 43 例 (5.7%)、無力症 19 例 (2.5%)、胸水 18 例 (2.4%)、末梢性浮腫 15 例 (2.0%)、末梢性感覚ニューロパチー15 例 (2.0%)、プラセボ群で無力症 13 例 (3.4%)、疲労 10 例 (2.6%)、末梢性ニューロパチー8 例 (2.1%) であった。このうち、本薬群の疲労 42 例、無力症 19 例、胸水 17 例、末梢性浮腫 15 例、末梢性感覚ニューロパチー15 例、プラセボ群の無力症 12 例、疲労 10 例、末梢性ニューロパチー8 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、血管内皮増殖因子受容体-2 (VEGFR-2) に対するヒト型モノクローナル抗体であり、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	サイラムザ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg
〔一 般 名〕	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 7 月 25 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、以下の 2 つの第Ⅲ相試験において、主要評価項目とされた全生存期間について、対照群と比較してラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）投与群で統計学的に有意な延長が認められたことから、対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ・ フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた治癒切除不能な胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象として、パクリタキセル（以下、「PTX」）の併用下における本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験（I4T-IE-JVBE 試験、以下、「RAINBOW 試験」）。
- ・ フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた治癒切除不能な胃又は胃食道接合部の腺癌患者を対象として、本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（I4T-IE-JVBD 試験、以下、「REGARD 試験」）。

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、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction（以下、「IRR」）、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群（以下、「RPLS」）、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、RAINBOW 試験及び REGARD 試験の

対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を、申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、RAINBOW 試験及び REGARD 試験において、胃食道接合部癌の厳密な定義はされていなかったこと等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を設定する必要があると判断した。

- 本薬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。
- 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能であると判断した。また、以下の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載することが適切であると判断した。

- 本薬と PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。Grade 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後も Grade 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
- Grade 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本薬の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。Grade 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。
- 高血圧又はタンパク尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬、減量又は投与中止すること。

副作用		処置
高血圧	症候性の Grade2、又は Grade3 以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
タンパク尿	1 日尿タンパク量 2g 以上	初回発現時：1 日尿タンパク量 2g 未満 に低下するまで休薬し、再開する場合には 6mg/kg に減量する。 2 回目以降の発現時：1 日尿タンパク量 2g 未満 に低下するまで休薬し、再開する場合には 5mg/kg に減量する。
	1 日尿タンパク量 3g 以上、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

- 注射液の調製法について。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等の把握を目的として、本薬が投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とし、調査予定症例数 650 例、観察期間を 1 年間、重点調査項目を動脈血栓塞栓症、高血圧、IRR、タンパク尿、消化管穿孔、出血及び肝障害/肝不全とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした本調査を実施する必要があると判断した。また、重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤で認められ、かつ本薬投与時に注意を要する有害事象である静脈血栓塞栓症、うっ血性心不全、RPLS、瘻孔及び創傷治癒障害を設定する必要があると判断した。なお、目標症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

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

- PTX との併用において、好中球減少症/白血球減少症が高頻度に発現しており、かつ、外国人と比較して日本人での発現率が高いことから、PTX との併用で注意を要する有害事象、外国人と比較して日本人で発現率の高い有害事象について、十分に注意喚起する必要がある。

機構は、以上を踏まえ、以下の内容を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 本調査の重点調査項目に静脈血栓塞栓症、うっ血性心不全、RPLS、瘻孔及び創傷治癒障害を追加すること。
- 医療従事者向け資材において、PTX との併用で注意を要する有害事象、外国人と比較して日本人での発現率が高い有害事象等を記載し、医療現場に情報提供すること。

また機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 動脈血栓塞栓症 • 高血圧 • タンパク尿 • 出血 • infusion reaction • 静脈血栓塞栓症 • 消化管穿孔 • うっ血性心不全 • 好中球減少症/白血球減少症 • 可逆性後白質脳症症候群 • 瘻孔	• 肝障害/肝不全	設定なし

・ 創傷治癒障害		
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（計画の骨子は下表参照）	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成、配布

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
観察期間	投与開始から 1 年間
予定症例数	650 例
主な調査項目	重点調査項目：動脈血栓塞栓症、高血圧、infusion reaction、タンパク尿、消化管穿孔、出血、肝障害/肝不全、静脈血栓塞栓症、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔及び創傷治癒障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（既往歴、Stage）、前治療歴、有害事象等

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- [効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- [用法・用量] 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- [警 告]
1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例について

てのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
3. 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

〔禁忌〕

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

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. 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
3. グレード^{注1)} 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本薬の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。
4. 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与中止すること。

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3 以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1 日尿蛋白量 2g 以上 ^{注2)}	初回発現時：1 日尿蛋白量 2g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には 6mg/kg に減量する。
		2 回目以降の発現時：1 日尿蛋白量 2g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には 5mg/kg に減量する。

副作用		処置
	1 日尿蛋白量 3g 以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注 1) 有害事象共通用語規準 (CTCAE ver.4.0)

注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

5. 注射液の調製法

本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量 250mL として用いる。輸液は十分に混和すること。