サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg／同 200mg

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 75

(electronic 3.0)

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

表　目　次 6

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　製品開発の根拠 10

1.1　申請適用 10

1.2　背景及び根拠 10

1.2.1　結腸・直腸癌の疫学 10

1.2.2　結腸・直腸癌の治療 11

1.2.3　目標適応症の根拠 16

1.2.3.1　薬理学的分類及び作用機序 16

1.2.4　臨床開発計画 16

1.2.4.1　海外における開発経緯 16

1.2.4.2　日本における開発経緯 17

2　生物薬剤学に関する概括評価 22

3　臨床薬理に関する概括評価 23

3.1　薬物動態 23

3.2　薬力学 26

3.3　薬物動態及び薬力学（及び投与量の選択）に関する結論 28

4　有効性の概括評価 30

4.1 緒言 30
4.2 試験デザイン及び方法 30
4.2.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 30
4.2.2 国内第 II 相試験（EFC11885） 32
4.3 臨床試験プログラムの全地域への適用性 32
4.4 有効性の結果 33
4.4.1 患者集団 33
4.4.1.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 33
4.4.1.2 国内第 II 相試験（EFC11885） 34
4.4.2 有効性の結果 34
4.4.2.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 34
4.4.2.2 国内第 II 相試験（EFC11885） 39
4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 41
4.5.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 41
4.5.1.1 OS（EFC10262 試験） 41
4.5.1.2 PFS 43
4.5.1.3 奏効率 45
4.5.2 薬物-薬物相互作用 45
4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 46
4.7 有効性に関する考察と結論 46
4.7.1 結論 49
5 安全性の概括評価 50
5.1 緒言 50
5.2 試験対象集団の定義 50
5.3 試験における曝露状況 50

5.3.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 50
5.3.2 国内第 II 相試験（EFC11885） 51
5.3.3 国内第 I 相試験（TCD10794） 52
5.3.4 国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者） 52
5.4 有害事象 52
5.4.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 53
5.4.2 国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験） 57
5.4.3 国内第 II 相試験（EFC11885） 59
5.4.4 国内第 I 相試験（TCD10794） 59
5.4.5 国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者） 60
5.5 死亡 60
5.5.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 60
5.5.2 国内第 II 相試験（EFC11885） 61
5.5.3 国内第 I 相試験（TCD10794） 61
5.5.4 国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者） 61
5.6 重篤な有害事象 61
5.6.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 61
5.6.2 国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験） 62
5.6.3 国内第 II 相試験（EFC11885） 62
5.6.4 国内第 I 相試験（TCD10794） 62
5.6.5 国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者） 62
5.7 有害事象による中止 62
5.7.1 海外第 III 相試験（EFC10262） 62
5.7.2 国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験） 63
5.7.3 国内第 II 相試験（EFC11885） 63
5.7.4 国内第 I 相試験（TCD10794） 63

5.7.5　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）　63

5.8　臨床検査値の評価　64

5.8.1　海外第 III 相試験（EFC10262）　64

5.8.2　国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験）　64

5.8.3　国内第 II 相試験（EFC11885）　64

5.8.4　国内第 I 相試験（TCD10794）　65

5.8.5　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）　65

5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性　65

5.10　QTc 間隔延長　68

5.11　免疫原性　69

5.12　薬物－薬物相互作用　69

5.13　妊娠及び授乳時の使用　69

5.14　過量投与　70

5.15　依存性又は薬物乱用　70

5.16　反跳現象　70

5.17　市販後の使用経験　70

5.18　安全性に関する考察及び結論　70

6　ベネフィットとリスクに関する結論　71

7　参考文献　74

表　目　次

表 1 - 二次治療における分子標的薬の第 III 相試験結果 15

表 2 - 臨床データパッケージ 19

表 3 - OS の主解析の要約-Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団） 36

表 4 - PFS の主解析の要約（独立判定委員会）-Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団） 38

表 5 - 奏効率の要約（EP 集団） 39

表 6 - OS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）の要約（EFC10262 試験）（ITT 集団） 42

表 7 - PFS のサブグループ解析（ランダム化層別因子、99.99% CI）の要約（独立判定委員会）（EFC10262 試験）（ITT 集団） 44

図　目　次

図 1 - NCCN ガイドライン（結腸癌） 12

図 2 - NCCN ガイドライン（直腸癌） 13

図 3 - 大腸癌研究会 大腸癌治療ガイドライン 2014 年版 14

図 4 - OS の Kaplan-Meier 曲線（EFC10262 試験）（ITT 集団） 37

図 5 - 被験者ごとの最大腫瘍縮小率（waterfall plot）（EFC11885）（EP 集団） 40

略号と用語の定義

略語	英語表記	日本語表記
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADA	anti-drug antibodies	抗 aflibercept 抗体
ATE	arterial thromboembolism	動脈血栓塞栓性の事象
AUC	area under concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
CapeOX	capecitabine/oxaliplatin	カペシタビン、オキサリプラチン併用療法
CCB	calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	ECOG パフォーマンスステイタス
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EP	evaluable patient	抗腫瘍効果のための評価可能対象
FOLFIRI	5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan	5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法
FOLFOX	5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin	5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HUS	haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群

略語	英語表記	日本語表記
IVRS	interactive voice response system	音声自動応答システム
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	intent-to-treat	―
K_D	dissociation constant	解離定数
LV5FU2	leucovorin/5-fluorouracil	ホリナートカルシウム、5-FU 併用療法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
Nab	neutralizing antibodies	中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	―
NCI	National Cancer Institute	―
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PlGF	placental growth factor	胎盤増殖因子
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	pertial response	部分奏効
PT	prefferd term	基本語
qw	every week	1 週間隔
q2w	every 2 weeks	2 週間隔
q3w	every 3 weeks	3 週間隔
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RPTD	recommended phase II dose	第 II 相試験推奨用量
S-1	tegafur gimeracil oteracil potassium combination	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	stable disease	安定
SN-38	-	イリノテカンの活性代謝物
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験薬投与下に発現した有害事象
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症

略語	英語表記	日本語表記
TMDD	target-mediated drug disposition	標的分子を介した薬物動態
TTP	time to progression/ thrombotic thrombocytopenic purpura	無増悪期間／ 血栓性血小板減少性紫斑病
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓性の事象

1　製品開発の根拠

1.1　申請適用

Aflibercept（AVE0005）は、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）受容体の細胞外ドメインをヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域に融合させた組換え蛋白質であり、VEGF-A、VEGF-B や胎盤増殖因子（PlGF）に結合し、腫瘍血管新生を阻害することにより薬理作用を示す。

本剤は 20[redacted]年[redacted]月に転移性結腸・直腸癌患者の二次治療として FOLFIRI（5-FU、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法）への上乗せ効果を検討した海外第 III 相試験（EFC10262）が終了し、主要評価項目である全生存期間（OS）の有意な延長が確認された（ハザード比：0.817、p＝0.0032）。この試験結果及び全体的な安全性に基づいて、米国では優先審査を経て 2012 年 8 月に承認された。Aflibercept は FOLFIRI との併用で、オキサリプラチンを含むレジメンに抵抗性あるいはレジメン後に進行した転移性結腸・直腸癌の適応症を取得している。欧州では 2013 年 2 月に同様の適応症で承認された。また、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドラインでも転移性結腸・直腸癌患者の二次治療で推奨されている（カテゴリー2A）。なお、本剤は 2016 年 1 月 1 日時点において、海外 65 ヵ国ですでに承認されている。日本においては同様の患者を対象に第 II 相試験（EFC11885）を実施し、日本人における有効性と安全性を確認した。

【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）として 4 mg/kg（体重）を 1 時間かけて点滴静注する。投与間隔は 2 週間隔とする。 なお、患者の状態により適宜減量する。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　結腸・直腸癌の疫学

結腸・直腸癌は結腸又は直腸の粘膜より発生する悪性腫瘍で、本邦での罹患数（2011 年）は結腸癌で 82,268 人、直腸癌で 42,653 人と患者数の多い癌種である(1)。年間死亡数（2014 年）は結腸癌で 33,297 人、直腸癌で 15,188 人、悪性新生物中での結腸・直腸癌の死亡率は、男性では肺がん、胃がんに次いで第 3 位、女性では第 1 位となっており(2)、罹患率、死亡率ともに増加傾向にある。

1.2.2　結腸・直腸癌の治療

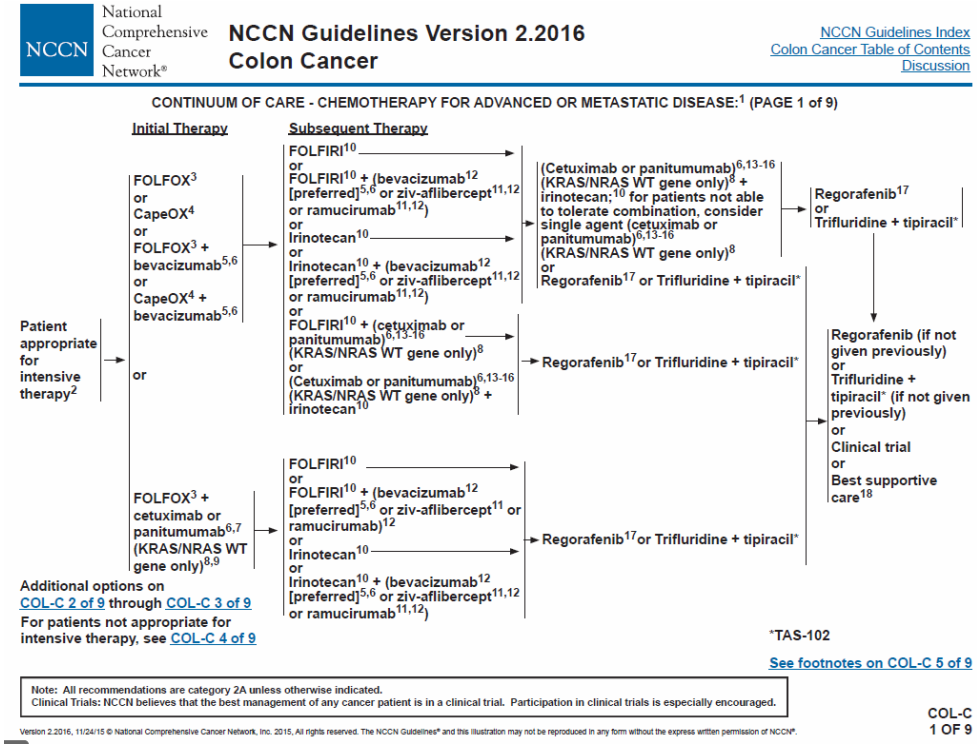
結腸･直腸癌の臨床病期は､原発腫瘍の深達度､所属リンパ節及び遠隔転移により Stage 0 から Stage IV に分類されている。この病期分類は欧米でも同様のものが用いられており、これにより治療方針が決定されている。Stage 0 から Stage III（リンパ節転移）に対しては外科的切除が治療の中心であるが、切除不能な遠隔転移巣を有する Stage IV では、化学療法が治療の中心となっている。転移性結腸・直腸癌の治療方針については､これまでに行われた他剤の第 III 相試験結果に基づいて国内外の治療ガイドラインが作成され、一次治療から四次治療が設定されており、それぞれについて推奨レジメンが存在する。特に一次治療、二次治療では、FOLFOX（5-FU、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法）、CapeOX（カペシタビン、オキサリプラチン併用療法）あるいは FOLFIRI の基本レジメンがあり、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンをすべて使いきることで生存に寄与することが示されている(3)(4)。これらの基本レジメンにベバシズマブや抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）抗体などの分子標的薬を併用することで、基本レジメン単独に比べ、より高い有効性が期待できることが複数の第 III 相試験で実証され､各国のガイドラインで推奨されている。米国の NCCN ガイドライン（2016 年版、図 1、図 2）(5)(6)と国内の大腸癌研究会の大腸癌治療ガイドライン（2014 年版、図 3）(4)では、転移性結腸・直腸癌の治療レジメンはほぼ同じである。

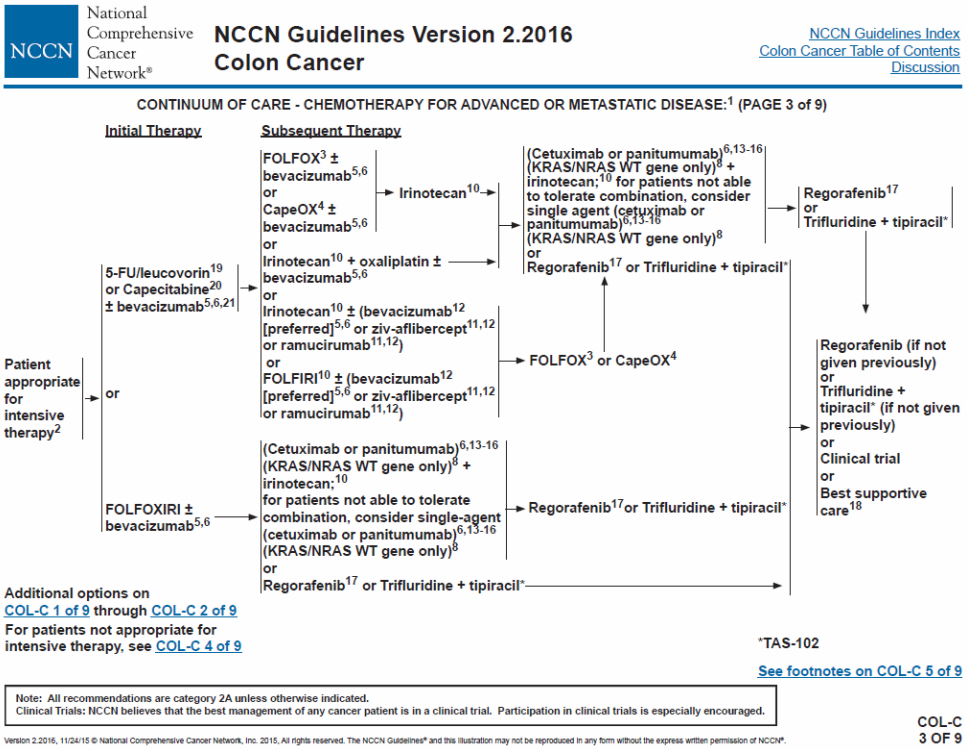
したがって、結腸・直腸癌の病期診断、転移性結腸・直腸癌に対する化学療法に関して、本邦と海外に差異はないと考えられる。

現在、転移性結腸・直腸癌に対する初期療法の中心はオキサリプラチンを主体（主に FOLFOX）又はイリノテカンを主体（主に FOLFIRI）とした化学療法であり、多くはベバシズマブが併用され、地域／国によっては KRAS 野生型の患者にセツキシマブ／パニツムマブが併用されている。一次治療後に進行したときの治療法は、オキサリプラチン投与からイリノテカン投与へのクロスオーバー、又はその逆であり、分子標的薬を追加する場合もある。転移性結腸・直腸癌に対する二次治療としての FOLFIRI のベネフィットは、一次治療としての FOLFOX 及び二次治療としての FOLFIRI、又は逆の順序での治療法を評価した第 III 相試験で検討されている。その結果、オキサリプラチン主体の治療後の FOLFIRI の有効性が立証され、FOLFIRI は標準的な二次治療として確立されている。ベバシズマブは VEGF-A に結合するモノクローナル抗体であり、転移性結腸・直腸癌に対する一次治療（オキサリプラチン(7)又はイリノテカン(8)及び 5-FU と併用）及び二次治療（FOLFOX と併用）(9)におけるベネフィットが立証されている。

Aflibercept は、オキサリプラチン主体の一次治療後に FOLFIRI レジメンと併用して OS のベネフィットが立証された最初の VEGF 阻害分子標的薬である。ベバシズマブはイリノテカン主体の療法後に生存期間を延長することが示されており(9)、イリノテカン及びベバシズマブ併用の一次治療の効用も立証されている(8)。しかしながら、現時点ではオキサリプラチン主体の前治療患者におけるベバシズマブの OS のベネフィットを示した第 III 相試験の報告はない。

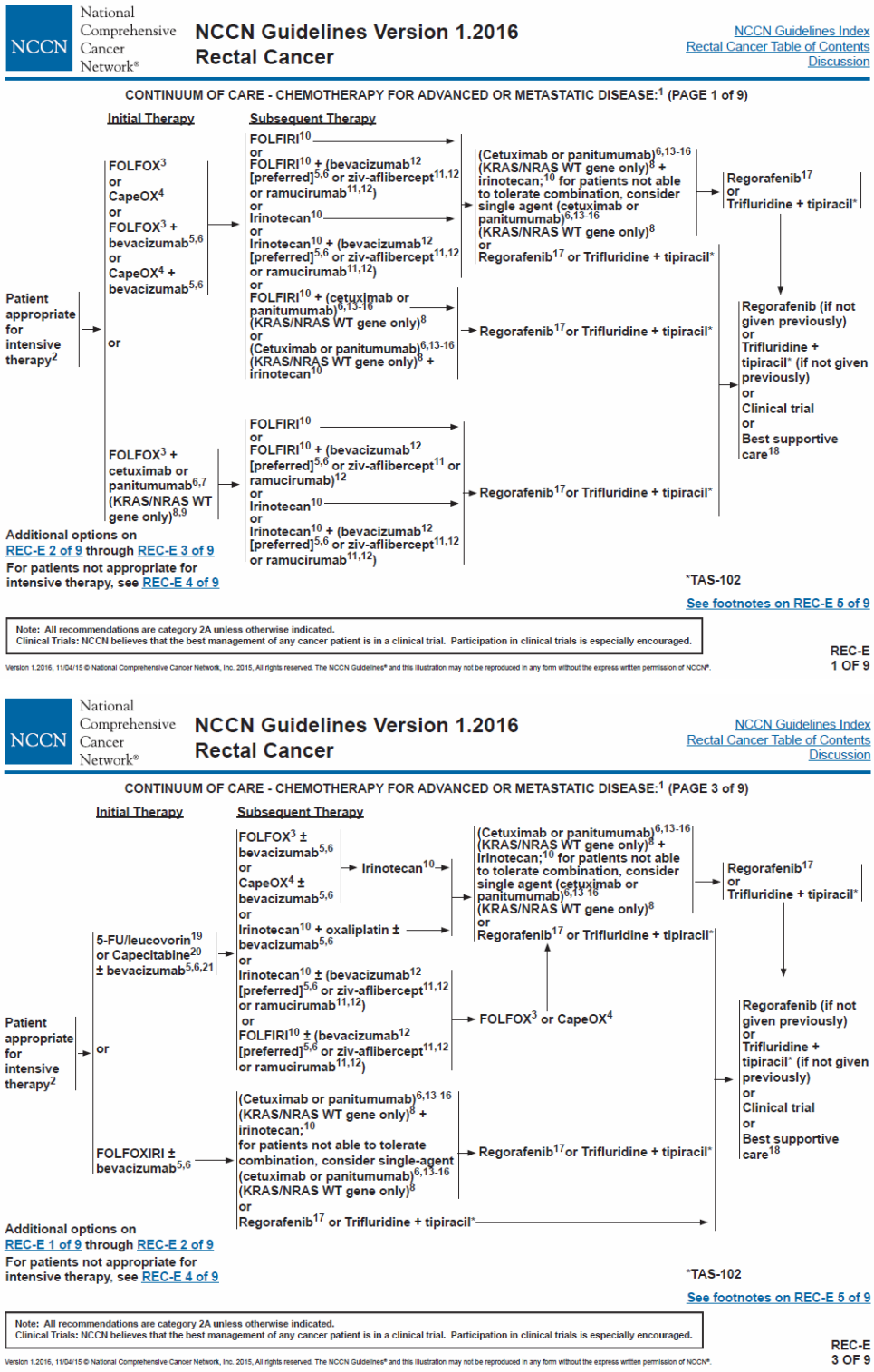
図 1 - NCCN ガイドライン（結腸癌）





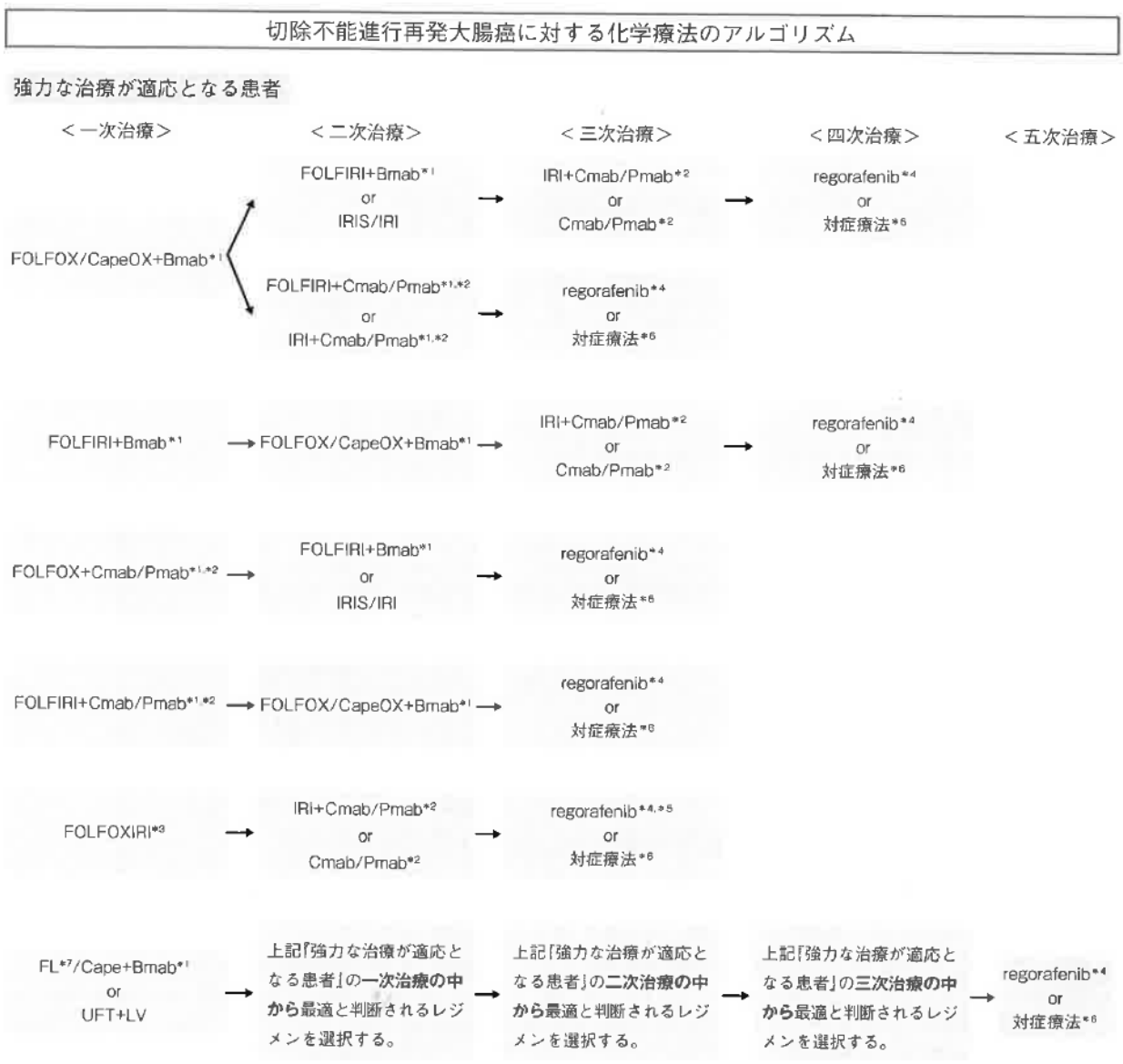
注：アイリーア®（硝子体内注射剤）と本剤（静脈内注射剤）との違いを踏まえ、FDA は米国一般名（USAN）をそれぞれ ”aflibercept”（アイリーア®）、”ziv-afribercept”（本剤）と区別している。

図 2 - NCCN ガイドライン（直腸癌）



注：アイリーア®（硝子体内注射剤）と本剤（静脈内注射剤）との違いを踏まえ、FDA は米国一般名（USAN）をそれぞれ ”aflibercept”（アイリーア®）、”ziv-afribercept”（本剤）と区別している。

図 3 - 大腸癌研究会 大腸癌治療ガイドライン 2014 年版



*1：Bmab または抗EGFR 抗体などの分子標的治療薬の併用が推奨されるが，適応とならない場合は化学療法単独を行う。
*2：*KRAS* 野生型のみに適応。
*3：コメント⑦および注 4 を参照。
*4：コメント⑨および注 6 を参照。
*5：regorafenib の添付文書に一次治療および二次治療における有効性および安全性は確立していないとの記載がある。
*6：PS2 以上に適応される。
*7：Infusional 5-FU+LV
注："/（スラッシュ）" は列記したレジメンのいずれかを選択するという意味である。

現在までに第 III 相試験で得られている二次治療での分子標的薬の試験結果を表 1に示す。ベバシズマブについて、一次治療でベバシズマブ未投与の患者を対象として、ベバシズマブと FOLFOX の併用が FOLFOX 単独に比べ OS を有意に延長することが報告された（No.1）。また、ベバシズマブを含む一次治療で増悪した後の二次治療において、ベバシズマブを継続投与した場合でも有意な OS の延長が認められ、二次治療の標準治療の一つとなった（No.2）。さらに、VEGFR-2 に対する抗体であるラムシルマブを FOLFIRI と併用した二次治療の試験においても、OS を有意に延長したことが報告された（No.3）。

抗 EGFR 抗体であるセツキシマブでは、セツキシマブとイリノテカンの併用がイリノテカン単独に比べ無増悪生存期間（PFS）を有意に延長することが報告されているが、OS の有意な延長は認められなかった（No.4）。パニツムマブに関しては、パニツムマブと FOLFIRI の併用が FOLFIRI 単独に比べ、野生型 KRAS 遺伝子を有する患者で PFS を有意に延長することが報告されたが、この試験でも OS の有意な延長は示されなかった（No.5）。

表 1 - 二次治療における分子標的薬の第 III 相試験結果

No.	試験名 ＜公表年＞	レジメン	例数	BV 前治療あり	OS (月)	PFS (月)	奏効率 (%)	主要評価項目
1	E3200(9) ＜2007 年＞	FOLFOX+ベバシズマブ	286	0%	12.9*	7.3*	22.7*	OS
		FOLFOX	291	0%	10.8	4.7	8.6	
		ベバシズマブ	243	0%	10.2	2.7	3.3	
2	ML18147(10) ＜2013 年＞	FOLFOX/FOLFIRI +ベバシズマブ	409	100%	11.2*	5.7*	5.4	OS
		FOLFOX/FOLFIRI	410	100%	9.8	4.1	3.9	
3	RAISE(11) ＜2015 年＞	FOLFIRI+ラムシルマブ	536	100%	13.3*	5.7*	13.4	OS
		FOLFIRI	536	100%	11.7	4.5	12.5	
4	EPIC(12) ＜2008 年＞	イリノテカン+セツキシマブ	648	13.0%	10.7	4.0*	16.4*	OS
		イリノテカン	650	12.6%	10.0	2.6	4.2	
5	20050181 (13) ＜2010 年＞	FOLFIRI+パニツムマブ	303	18%	14.5	5.9*	35*	OS
		FOLFIRI	294	20%	12.5	3.9	10	PFS
		（野生型 KRAS）						
6	EFC10262 （VELOUR） ＜2012 年＞	FOLFIRI+aflibercept	612	30.4%	13.5*	6.9*	19.8*	OS
		FOLFIRI	614	30.5%	12.1	4.7	11.1	

略語：BV；ベバシズマブ、FOLFIRI；5-FU、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法、FOLFOX；5-FU、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法、OS；全生存期間、PFS；無増悪生存期間

* 統計学的有意差あり

1.2.3　目標適応症の根拠

Aflibercept の海外第 III 相試験（EFC10262）において、オキサリプラチンをベースとするレジメンが無効となった転移性結腸・直腸癌患者に対して、二次治療として標準的なレジメンである FOLFIRI 投与を行う患者に aflibercept を併用することにより、OS のみならず PFS 及び奏効率においても有意な改善を示した（表 1、No.6）。

1.2.3.1　薬理学的分類及び作用機序

悪性腫瘍は増殖のための栄養と酸素の身体からの持続的な供給や転移の経路を血管新生（既存の血管系からの新たな血管の増殖）に依存している(14)。1970 年代後半に発見された血管内皮増殖因子(15)は、主に血管内皮に存在する 2 種の受容体 VEGFR1（Flt-1）及び VEGFR2（KDR/Flk-1）に高親和性を持って結合し、活性化するホモ二量体蛋白質である。VEGF は内皮細胞に対する強力な分裂促進物質であり、正常組織及び腫瘍組織の増殖に必要とされる血管新生を促進する。VEGF 又は VEGF 受容体は、種々の腫瘍及びその血管に発現している。いくつかの腫瘍において血管新生の程度が予後に影響を及ぼすと考えられており、血管に富む腫瘍ほど浸潤性が高く、転移する頻度が高いと考えられ、予後不良となる。また VEGF は Src ファミリーキナーゼに依存して血管透過性亢進を誘導する。VEGF、VEGFR-2、又は Src を薬理学的に阻害することにより *in vivo* で内皮バリアー機能を安定化し、腫瘍細胞の血管外遊走が抑制される。このため、VEGF を介する血管新生及び血管透過性の亢進の阻害は多くの癌腫の増殖及び転移の制御に有用であり、血管外液の貯留による合併症の抑制にも有用と考えられる。

Aflibercept は、新規の遺伝子組換えヒト融合蛋白質である。Aflibercept は VEGF 及び PlGF に高い親和性で結合し、ヒト VEGF-A の 2 種のアイソフォーム、$VEGF_{165}$ 及び $VEGF_{121}$ に対する解離定数（K_D）は、それぞれ 0.50 pmol/L 及び 0.36 pmol/L、ヒト VEGF-B に対する K_D は 1.92 pmol/L、ヒト PlGF2 に対する K_D は 38.8 pmol/L である。Aflibercept は VEGF-A、VEGF-B 及び PlGF と結合することにより、これらの因子による内因性受容体の活性化を阻害し、VEGF シグナル経路を薬理学的に遮断することにより血管新生及び血管透過性の亢進を阻害し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

1.2.4　臨床開発計画

1.2.4.1　海外における開発経緯

本剤は Regeneron Pharmaceuticals において創製され、20[redacted] 年 [redacted] 月に抗がん剤領域における臨床試験を開始した。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月に Regeneron Pharmaceuticals と Sanofi が抗がん剤領域における共同開発を行うこととなり、臨床開発に関して Sanofi が主導することとなった。

海外における開発は、進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者を対象に、連続コホート、用量漸増、単剤第 I 相試験（TED6113/6114）を週 1 回（1 週間隔：qw）及び週 2 回投与スケジュールの皮下投与で開始した。しかし、皮下用製剤ではより高い投与量を投与することに限界があり、投与経路を静脈内投与に変更し、同様のデザインの第 I 相試験（TED6115/6116）を 2 週間隔（q2w）静脈内投与スケジュ

ールで実施した。その結果、内因性 VEGF に結合するための遊離形 aflibercept が過剰に存在する状態（遊離形／結合形 aflibercept 比が 1 を超える）を維持し、かつ腫瘍縮小効果を示す投与量及び最大耐量（MTD）に基づいて、q2w 投与における第 II 相試験推奨用量（RPTD）として 4 mg/kg を決定した。その後、いくつかのベースとなる化学療法レジメンとの併用第 I 相試験を行った。その結果、q2w 投与において、イリノテカン／5-FU／ホリナートカルシウムとの併用は 4 mg/kg（TCD6118）、ゲムシタビンとの併用は 4 mg/kg（TCD6121）、3 週間隔（q3w）投与において、ドセタキセルとの併用は 6 mg/kg（TCD6120）をそれぞれ RPTD と決定した。第 III 相試験は転移性結腸・直腸癌（FOLFIRI 併用）、非小細胞肺癌（ドセタキセル併用）、膵癌（ゲムシタビン併用）、前立腺癌（ドセタキセル／プレドニゾロン併用）を対象に 4 試験を行った。その結果、転移性結腸・直腸癌において aflibercept の上乗せによる主要評価項目である OS、また副次評価項目である PFS の有意な延長が認められ、欧米で承認申請を行い、2012 年 8 月に米国、2013 年 2 月に欧州において承認を取得した。その他の癌種に関して、承認申請は行っていない。膵臓癌における第 III 相試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月に早期の無効中止となった。非小細胞肺癌では対照群と比較して PFS に有意な延長が認められたが、主要評価項目である OS に差はみられず、前立腺癌では主要評価項目である OS の延長が達成されなかった。

1.2.4.2 日本における開発経緯

1.2.4.2.1 開発の開始（第 I 相試験）

本剤の本邦における適応癌種は当初、胃癌（S-1 をベースとするレジメンと併用）、ホルモン不応性前立腺癌、非小細胞肺癌（ドセタキセルと併用）、転移性膵癌（S-1 と併用）の 4 癌種を対象とした。開発を開始するにあたり、2 つの第 I 相試験（TED10089、TCD10091）における[redacted]に関して、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に対し医薬品[redacted]相談を行い、機構から[redacted]するように助言を受け、本邦における開発を 2007 年 3 月に開始した。

TED10089 試験の主要目的は S-1 との併用における aflibercept の RPTD を決定することであり、S-1 併用前に aflibercept 単剤投与期間（1 回投与、S-1 併用前の 2 週間）を設けて、単剤投与時の薬物動態（PK）についても検討した。その結果、aflibercept 2 mg/kg の忍容性及び安全性が確認され、次用量レベル（4 mg/kg）に移行し 3 名を組み入れた。しかし、日本における標準治療が変化し、この S-1 併用レジメンがもはや本邦における胃癌の治療に貢献しないと判断され、この時点で本第 I 相試験は早期中止となった。したがって、MTD には達せず、RPTD は決定できなかった。

TCD10091 試験の主要目的はドセタキセルとの併用における aflibercept の RPTD を決定することであった。その結果、開始用量である 2 mg/kg で用量制限毒性（DLT）が 6 名中 3 名に発現し、ドセタキセルの用量を下げる等による新コホートを追加したが 3 名中 2 名に DLT が発現し、RPTD は決定できなかった。

その後、海外の開発状況に合わせ、適応癌種に転移性結腸・直腸癌を追加し、FOLFIRI と併用する TCD10794 試験を実施した。その結果、aflibercept 2 及び 4 mg/kg q2w 投与において、DLT は発現せず、

本用量における安全性プロファイル及びPKプロファイルよりRPTDは海外推奨用量と同じ4 mg/kgと決定した。また、既治療の転移性結腸・直腸癌の有効性に関する探索的な検討結果として、4 mg/kgにおいて奏効率8.3%、PFSの中央値7.59ヵ月が示された。

1.2.4.2.2 第II相試験

オキサリプラチンをベースとするレジメンが無効となった転移性結腸・直腸癌の二次治療を対象として、FOLFIRIを併用するプラセボ対照の国際共同第III相比較試験（EFC10262）において、主要評価項目であるOSの有意な延長が認められたことから、海外第III相試験成績を利用したデータパッケージを構成することを前提とした国内第II相試験（EFC11885）を計画し、[redacted]に関して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を行った。機構から、[redacted]との助言を受け、EFC10262試験と同様の患者を対象とし、PFSを主要評価項目とするプラセボ対照のアジア地域共同第III相試験（EFC11338）に日本が参加するとともに、同様の日本人患者を対象とした単群の第II相試験（EFC11885）を実施することとした。

EFC11885試験の主要目的はFOLFIRIとの併用におけるaflibercept の奏効率を検討することとし、副次目的は安全性、PFS、OS、PK、免疫原性とした。その結果、奏効率は8.3%、PFS及びOSの中央値はそれぞれ5.42ヵ月及び15.59ヵ月であり、安全性に関しては忍容性が認められた。

1.2.4.2.3 承認申請

アジア地域共同第III相試験（EFC11338）では治験薬の割付けミスが生じ、日本人患者30名のうち25名に影響があり、日本人患者集団の評価を用いなくなったことから、国内第II相試験（EFC11885）及び海外第III相試験（EFC10262）を用いて、承認申請が可能かどうかについて検討した。

追加試験の実施可能性について、すでに他のVEGF阻害剤（ベバシズマブ）の臨床使用が認められている患者集団を対象に、プラセボ対照群を設定した追加試験の実施は困難であると考えられた。

有効性に関して、日本人におけるプラセボを対照とする直接比較のデータはないが、単群の国内第II相試験と海外第III相試験を比べた結果、奏効率（8.3%、19.8%、プラセボ群11.1%）は国内試験が低かった。国内第II相試験と海外第III相試験の患者背景の主な相違点は、ベバシズマブ前治療の有無（あり：国内83.3%、海外30.4%）であり、この影響が考えられた（EFC10262試験においてベバシズマブ前治療ありの患者では奏効率は11.7%、前治療なしは23.3%）。表1に示した試験においても総じてベバシズマブ前治療ありの割合が高い試験において奏効率が低く、対照群との差が小さい傾向がみられた（No.2、No.3）。また、国内第II相試験のPFSは5.42ヵ月、OSは15.59ヵ月であり、海外第III相試験と同程度であり、ヒストリカル対照（EFC10262試験を含む公表文献4報の計5試験のFOLFIRI群のメタ解析）に対して数字的に上回っていた。さらに、第II相試験のPKにおいて、遊離形／結合形aflibercept比が投与期間を通して1を超えており、内因性VEGFに結合するための遊離形aflibercept が過剰に存在し、目標有効用量に達していると考えられた。これらのことから、日本人の転

移性結腸・直腸癌に対して FOLFIRI に併用する aflibercept の効果があることが窺われ、海外第 III 相試験と同様の有効性が期待できると考えられた。

安全性に関して、FOLFIRI 併用の海外試験と国内試験に安全性プロファイルの相違はみられず、本剤単独及び FOLFIRI 併用時の aflibercept の PK についても両試験に類似性があると考えられた。

これらのことから、日本人においても海外第 III 相試験と同様に aflibercept の有用性が見込まれると判断した。そこで、表 2に示すデータパッケージで承認申請可能かどうかに関して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を行った。機構から、[redacted]との助言を得た。これらのことに留意して、承認申請するに至った。

本 CTD に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

表 2 - 臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験デザイン （症例数）	対象疾患	用量	評価項目
評価資料				
EFC10262 （VELOUR） 海外 [Module 5.3.5.1-1]	第 III 相、前向き、多施設、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照 （1,216 名 A : 612 名、P : 614 名）	結腸・直腸癌二次治療（オキサリプラチンを含むレジメンに無効）	FOLFIRI 併用 4 mg/kg 又はプラセボ （q2w）	OS、PFS、奏効率、安全性、PK、免疫原性
EFC11885 日本 [Module 5.3.5.2-1]	第 II 相、前向き、多施設、オープン、単群 （62 名）	結腸・直腸癌二次治療（オキサリプラチンを含むレジメンに無効）	FOLFIRI 併用 4 mg/kg（q2w）	奏効率、PFS、OS、安全性、PK、免疫原性
TCD10794 日本 [Module 5.3.5.2-2]	第 I 相、多施設、オープン、用量漸増 （16 名）	結腸・直腸癌既治療、標準療法不適	FOLFIRI 併用 2、4 mg/kg（q2w）	DLT、MTD、RPTD、安全性、PK、最良総合効果、PFS、免疫原性
TED10089 日本 [Module 5.3.5.4-1]	第 I 相、2 施設、オープン、用量漸増 （13 名）	固形癌	単剤、その後 S-1 併用 2、4 mg/kg（q2w）	DLT、MTD、RPTD、安全性、PK、最良総合効果、免疫原性

試験番号 実施地域	試験デザイン （症例数）	対象疾患	用量	評価項目
参考資料				
EFC11338 （AFLAME） 日本を含むアジア [Module 5.3.5.1-2]	第 III 相、前向き、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照 （332 名 A : 223 名、P : 109 名）	結腸・直腸癌二次治療（オキサリプラチンを含むレジメンで増悪）	FOLFIRI 併用 4 mg/kg 又はプラセボ （q2w）	OS、PFS、奏効率、安全性、PK、免疫原性
ARD6122 海外 [Module 5.3.5.4-2]	第 II 相、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間 （215 名）	卵巣癌 （白金製剤及びトポテカン又はリポソーマルドキソルビシン抵抗性）	2、4 mg/kg（q2w）	奏効率、臨床的奏効率、奏効期間、TTP、PFS、OS、安全性、PK、薬力学、免疫原性
ARD6772 海外 [Module 5.3.5.4-3]	第 II 相、多施設、オープン （16 名）	卵巣癌 （再発症候性悪性腹水）	4 mg/kg（q2w）	腹水反復穿刺奏効率、腹水反復穿刺までの期間、60 日後までの穿刺回数、安全性、PFS、OS、免疫原性
EFC6125 海外 [Module 5.3.5.4-4]	第 II 相、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照 （55 名 A：29 名、P：26 名）	卵巣癌 （再発症候性悪性腹水）	4 mg/kg 又はプラセボ （q2w）	腹水反復穿刺までの期間、腹水影響測定、60 日後までの穿刺回数、安全性、PK、免疫原性
ARD6123 海外 [Module 5.3.5.4-5]	第 II 相、多施設、オープン （98 名）	非小細胞肺癌 （白金製剤及びエルロチニブ抵抗性）	4 mg/kg（q2w）	奏効率、奏効期間、PFS、OS、安全性、PK、薬力学、免疫原性
TED6115 海外 [Module 5.3.3.2-1]	第 I 相、多施設、オープン、連続コホート、用量漸増 （57 名）	再発・難治固形腫瘍又は非ホジキンリンパ腫	0.3-7 mg/kg（静脈内） （q2w） 4 mg/kg（皮下）（q2w）	DLT、MTD、安全性、PK、薬力学、最良総合効果、免疫原性
TED6116 海外 [Module 5.3.3.2-2]	第 I 相、オープン、継続投与 （43 名）	TED6115 試験の継続投与患者（再発・難治固形腫瘍又は非ホジキンリンパ腫）	0.3-7 mg/kg（静脈内） （q2w） 4 mg/kg（皮下）（q2w）	安全性

試験番号 実施地域	試験デザイン （症例数）	対象疾患	用量	評価項目
TCD6118 海外 [Module 5.3.3.2-4]	パート 1： 第 I 相、多施設、オープン、用量漸増 パート 2： 二重盲検、多施設、ランダム化、並行群間比較、プラセボ対照 （パート 1：38 名、 パート 2：27 名）	転移性又は切除不能固形腫瘍	パート 1： LV5FU2-CPT-11 併用 2-6 mg/kg（q2w） パート 2： LV5FU2-CPT-11 併用 4 mg/kg 又はプラセボ （q2w）	DLT、RPTD、安全性、PK、薬力学、最良総合効果、免疫原性
PDY6655 海外 [Module 5.3.4.1-1]	第 I 相、オープン、ランダム化 （40 名）	健康男性	2 mg/kg（皮下又は静脈内）（6 週間隔）	心血管薬力学的作用、安全性、PK
PDY6656 海外 [Module 5.3.4.1-2]	第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、連続増量 （48 名）	健康男性	1-4 mg/kg 又はプラセボ （静脈内） （単回投与）	心血管薬力学的作用、安全性、PK
TCD6117 海外 [Module 5.3.3.2-3]	第 I 相、多施設、オープン、用量漸増 （32 名）	固形癌	FOLFOX4 併用 2-5 mg/kg（q2w）	DLT、RPTD、安全性、PK、最良総合効果、免疫原性
TCD6119 海外 [Module 5.3.3.2-5]	第 I 相、多施設、オープン、用量漸増 （44 名）	固形癌	ドセタキセル・シスプラチン・5-FU 併用 2-6 mg/kg（q3w）	DLT、RPTD、安全性、PK、最良総合効果、免疫原性
TCD6120 海外 [Module 5.3.3.2-6]	第 I 相、多施設、オープン、用量漸増 （134 名）	固形癌	ドセタキセル又はドセタキセル・シスプラチン又は・ペメトレキセド併用 2-9 mg/kg（q3w）	DLT、RPTD、安全性、PK、最良総合効果、免疫原性
TCD6121 海外 [Module 5.3.3.2-7]	第 I 相、多施設、オープン、用量漸増 （61 名）	固形癌	ゲムシタビン又はゲムシタビン・エルロチニブ併用 2-6 mg/kg（q2w）	DLT、RPTD、安全性、PK、最良総合効果、免疫原性
TES10897 （QUTIE） 海外 [Module 5.3.4.2-1]	第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 （87 名 A：43 名、P：44 名）	ドセタキセル単剤を使用する癌患者	ドセタキセル併用 6 mg/kg 又はプラセボ （q3w）	QT 間隔、安全性、PK、免疫原性

略語：A；aflibercept、CPT-11；イリノテカン、DLT；用量制限毒性、FOLFIRI；5-FU、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法、FOLFOX；5-FU、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法、LV5FU2；ホリナートカルシウム、5-FU 併用療法、MTD；最大耐量、OS；全生存期間、P；プラセボ、PFS；無増悪生存期間、PK；薬物動態、RPTD；第 II 相試験推奨用量、q2w；2 週間隔、q3w；3 週間隔、TTP；無増悪期間

2　　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は点滴静注用製剤であることから、ヒトにおける経口吸収、生物学的同等性、バイオアベイラビリティーに関する臨床試験は実施していない。本剤は非臨床試験、臨床開発において同じ組成の製剤を用いており、市販後においても同じ組成の製剤を用いる予定である。

3　臨床薬理に関する概括評価

Aflibercept の臨床薬理データに関する考察を、臨床薬理試験の要約 [Module 2.7.2] に記載した。関連する情報は [Module 2.4]、非臨床試験の概要文及び概要表 [Module 2.6.2] 並びに [Module 2.7.3 の 4 項] 「投与推奨事項に関連する臨床情報の解析」に記載した。

3.1　薬物動態

点滴静注後の遊離形 aflibercept 及び VEGF 結合形 aflibercept の PK を、以下の試験で評価した：

- 健康被験者を対象とした、aflibercept 1～4 mg/kg 単回静脈内投与、及び 2 mg/kg 皮下又は静脈内のクロスオーバー投与の 2 つの薬力学試験（PDY6656 及び PDY6655 試験、合計 76 名の健康被験者を対象に多時点の PK 測定を行い評価）
- 癌患者を対象とした、aflibercept 0.3～7 mg/kg 静脈内投与による第 I 相、用量漸増、単剤投与試験（TED6115/TED6116 試験、患者 47 名を対象に多時点の PK 測定を行い評価）
- Aflibercept と FOLFOX（TCD6117、31 名）、イリノテカン、5-FU 及びホリナートカルシウム（TCD6118、63 名）、ドセタキセル、ドセタキセルとシスプラチン又はペメトレキセド（TCD6120、134 名）、ドセタキセル、シスプラチンと 5-FU（TCD6119、44 名）、ゲムシタビン及びゲムシタビンとエルロチニブ（TCD6121、60 名）との併用による 5 つの第 I 相、併用投与、用量漸増試験。いずれも多時点の PK 測定を行い評価。
- QTc 延長を評価するドセタキセルとの併用投与薬力学試験（TES10897 試験、患者 87 名を対象に多時点の PK 測定を行い評価）
- 2 又は 4 mg/kg 静脈内投与の 4 つの第 II 相単剤投与試験（ARD6122、ARD6123、EFC6125 及び ARD6772 試験、患者 350 名を対象に少数時点の PK 測定を行い評価）
- Aflibercept との併用投与による第 III 相プラセボ対照試験：FOLFIRI との併用投与（EFC10262 試験、500 名の患者で少数時点の PK 測定を行い評価した）
- 日本人癌患者を用いた 3 試験：2 又は 4 mg/kg の第 I 相 S-1 併用試験の単剤単回投与期間（TED10089 試験、13 名）；2 又は 4 mg/kg の第 I 相 FOLFIRI 併用投与試験（TCD10794 試験、16 名）；4 mg/kg の第 II 相 FOLFIRI 併用投与試験（EFC11885 試験、62 名）で PK 測定を行い評価。

すべての PK 試験の一覧及び詳細については、[Module 2.7.2 表 1] を参照のこと。

健康被験者及び患者を対象とした aflibercept の PK 測定は、遊離形 aflibercept（VEGF との結合体を形成しないフリー体）及び結合形 aflibercept（VEGF と aflibercept の 1 : 1 の結合体）について行った。

これらの測定には化合物の PK 評価に十分な感受性を有するバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を使用し、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度は良好であった。血漿中 aflibercept

の定量下限（LLOQ）は当初は 31.3 ng/mL（TED6115/TED6116 試験）であったが、その後は 15.6 ng/mL に低下した。VEGF 結合形 aflibercept の LLOQ は、いずれの臨床試験においても 31.5 ng/mL であった。

第 I 相試験の、健康被験者を対象とした 1～4 mg/kg の単回静脈内投与試験、進行癌患者を対象とした 0.3～7 mg/kg q2w の単剤静脈内投与試験、及び種々の化学療法剤との併用による 2～6 mg/kg q2w 又は 2～9 mg/kg q3w の静脈内投与試験において、ノンコンパートメント法を用いて遊離形及び結合形 aflibercept の PK 解析を実施した。また、第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の PK データを統合し母集団 PK 解析を実施した。

すべての患者において投与中及び投与後の血清中抗 aflibercept 抗体濃度を測定した。その結果、低頻度で陽性反応がみられたが、陽性反応による PK への影響はないか又は限定的であった（5.11項）。

Aflibercept は ICH S6 ガイドラインに該当する融合蛋白質であることから、代謝試験は実施しなかった。

本薬の体内動態は、標的分子を介した薬物動態（TMDD）を示す。つまり、aflibercept は薬理学的標的と飽和性かつ高い親和性で結合するため、遊離形 aflibercept は非線形の PK 挙動を示す。TMDD モデルにおける薬物の血漿中濃度の消失は、標的分子との結合による速やかなクリアランス及び遊離形 aflibercept が蛋白異化のような他の生物学的メカニズムを介して消失する、より緩やかなクリアランスである。

ヒトにおいて、遊離形 aflibercept は 2 つのメカニズムにより消失されると考えられる。すなわち VEGF と結合し結合形 aflibercept の形成による速やかなクリアランス及び遊離形 aflibercept が蛋白の代謝と同様に消失する、より緩やかなクリアランスである。ヒトにおける結果は動物試験で得られた結果と一致している。Aflibercept の腎排泄はヒトでは検討されていないが、高分子量蛋白質はこの経路では排泄されないため、aflibercept の腎排泄はほとんどないと予想される。このことはラットの試験で確認されている。

遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK モデルは、当初、いずれも健康被験者を対象とした第 I 相試験のデータを用いて構築された。最適なモデル構造は、遊離形 aflibercept は 2 コンパートメント、結合形 aflibercept は 1 コンパートメントモデルであり、遊離形の末梢コンパートメントから VEGF との結合形へは、ミカエリス・メンテン型で結合をした。血漿中の遊離形 aflibercept は組織に分布した後、VEGF に結合して結合体を形成する。結合形 aflibercept は生体への取り込みにより直接的に消失すると推測され、可逆的に遊離形 aflibercept 及び遊離形 VEGF を再生成することはほとんどないと考えられる。このモデルはさらに患者を対象とした試験（第 I 相単剤投与試験、第 I 相併用投与試験、第 II 相単剤投与試験、第 III 相併用投与試験）のデータを順次統合することにより改良された。癌患者においても、同じ手法を用いて遊離形 aflibercept 単独の母集団 PK モデルを構築した。後者の遊離形 aflibercept の母集団 PK モデルでは、いくつかの人口統計学的及び臨床検査の共変量の評価、並びに種々の併用投与の影響の評価を行った。この順次改良されたモデルは概ねオリジナルのモデルと一致するものであり、種々の化学療法剤による影響はないか又は軽微なものであった。モデルパラメータに伴う変量効果としての個体間変動は中等度であり、残差は遊離形及び結合形 aflibercept のいずれにおい

ても低かった。これらの所見は POH0265 のデータ（非日本人患者 1507 名）及び POH0437 のデータ（非日本人患者 1507 名+日本人患者 91 名）を用いた母集団 PK 解析においても同様であった。

Aflibercept は低用量において高いクリアランスを伴う非線形の PK を示す。そして遊離形 aflibercept の PK は 2～9 mg/kg の用量範囲で線形である。これは内因性 VEGF の量に制限され、高用量の aflibercept では高親和性の結合が飽和している可能性を示している。

非日本人患者では、2 mg/kg を上回る用量における遊離形 aflibercept のクリアランスは 1.0 L/日、終末相半減期は 6 日間であり、分布容積（7.8 L）は血液コンパートメントをわずかに上回った。非日本人と日本人患者の体重補正したクリアランス及び分布容積は類似していた。VEGF 結合形 aflibercept の消失は遊離形 aflibercept より緩やかで、見かけのクリアランスは 0.182 L/日、半減期は 15 日であった。

非日本人と日本人患者に 4 mg/kg q2w、及び非日本人患者に 6 mg/kg q3w 投与したときの遊離形 aflibercept の濃度は、サイクル 2 にはほぼ定常状態となり、蓄積はほとんど認められなかった（蓄積比はそれぞれ 1.2 及び 1.1）。

母集団 PK モデルを用いたシミュレーションによると、4 mg/kg q2w の用量での遊離形と結合形 aflibercept のトラフにおける濃度比は、89%の患者において全投与期間を通して 1 を上回っていた（[Module 5.3.3.5-2: POH0262]）。すべての試験で結合形に対する遊離形 aflibercept の平均濃度比を算出したところ、投与期間を通して 2 mg/kg q2w 又は 4 mg/kg q3w を上回る用量で、一貫して遊離形が結合形を上回っていた（[Module 2.7.2 の表 24]）。日本人の EFC11885 試験では、少なくとも最初の 2 サイクルにおいて平均遊離形／結合形濃度比は 1 を上回っていた。

日本人患者における臨床評価とともに aflibercept の PK 評価のための試験（TED10089、TCD10794 及び EFC11885）を行ったが、性別、人種、体重、年齢、腎機能又は肝機能の影響を評価する試験は実施しなかった。日本人及び非日本人に加え、これらの要因の PK に対する影響については母集団 PK 解析で評価した。

体重で補正した分布容積、及びクリアランスは非日本人及び日本人患者で類似していた。また、曝露量（C_{max} と AUC）は非日本人と日本人で類似していた。実際、日本人の EFC11885 試験と EFC10262 試験の C_{max} と AUC は類似した値であった。体重が遊離形 aflibercept のクリアランス及び分布容積にわずかな影響を及ぼし、体重当たりの投与を実施したが体重の重い患者では曝露量がやや高くなった。体重別の有害事象については、Module 2.7.4、臨床安全性の要約（[Module 2.7.4 の 5.1.4 項]）を参照のこと。

遊離形 aflibercept の個体間変動に影響する最も重要な共変量は性別であり、男性は女性よりクリアランスが 15.5%高く、分布容積は 20.6%高かったが、体重補正したクリアランス及び分布容積は同程度であった。これと一致して、AUC に男女間の差は認められなかった。また年齢の影響は認められなかった。

検討した臨床検査値（血清アルブミン、血清アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総蛋白質及びクレアチニンク

リアランス）のうち、遊離形 aflibercept のクリアランスに最も大きな影響を与えたのは血清アルブミンであった。

血清アルブミン濃度が低い患者（正常値上限の 0.568 倍以下）又はアルカリホスファターゼ濃度が高い患者（正常値上限の 3.24 倍以上）では、それぞれ標準的な患者と比較してクリアランスが 18.7%及び 12.9%増加していた。Aflibercept のクリアランスに対するクレアチニンクリアランスの影響は、限定的な大きさであった（クレアチニンクリアランスが 47.8 mL/分の場合、中央値 75.9 mL/分と比較して 6.48%減少した）。遊離形 aflibercept の平均クリアランスは、正常患者（n = 857）の 1.08 L/日と比較して、重度の腎障害患者（n = 5）では 0.633 L/日、中等度の腎障害患者（n = 96）では 0.803 L/日、軽度の腎障害患者（n = 549）では 0.907 L/日であった。総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの影響は認められなかった。

共変量により説明できない残りの個体間変動は、遊離形 aflibercept のクリアランスでは 27.6%、分布容積では 19.8%であった。

Aflibercept の薬物間相互作用を評価するための試験は実施しなかった。しかし、非日本人患者において実施された、aflibercept との第 I 相併用投与試験で得られた PK データを用いて、aflibercept と 5 種類以上の抗癌剤との PK 相互作用を試験間比較により評価した。また、日本人患者において実施された EFC11885 試験で得られたイリノテカン、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）及び 5-FU の 10 名の PK データを用いて、他剤併用時の PK を評価した。イリノテカン、SN-38、オキサリプラチン、ゲムシタビン、エルロチニブ、シスプラチン、ペメトレキセド、ドセタキセル及び 5-FU の PK は、過去の公表値と類似しており、aflibercept との併用投与による顕著な影響はみられなかった。イリノテカン／LV5FU2、FOLFOX4、ゲムシタビン、エルロチニブ、ドセタキセル、シスプラチン及びペメトレキセドと併用投与したときの遊離形及び結合形 aflibercept の濃度は、単剤投与試験でみられた値と同程度であった。

3.2　薬力学

非日本人の試験において、血圧、QT 間隔並びに第Ⅲ相試験における薬物動態パラメータと安全性及び有効性評価項目に対する aflibercept の影響を検討するため、薬力学及び PK/薬力学を評価した。

血圧

24 時間自由行動時の収縮期及び拡張期血圧（SBP/DBP）並びに関連する身体検査及び臨床検査値への aflibercept の影響を、男性健康被験者を対象とした 2 つの単回投与第 I 相試験（PDY6655 及び PDY6656）で評価した。Aflibercept は 24 時間平均 SBP を有意に上昇させ、4 mg/kg における影響は 1 及び 2 mg/kg と比較して顕著に大きかった。Aflibercept 4 mg/kg 群の被験者における 24 時間平均 SBP の上昇は 2 週目で+14.54 mm Hg（プラセボ補正した平均の差）であり、投与 6 週後においても依然として+5.47 mmHg の上昇が認められた。24 時間平均 DBP 並びに日中及び夜間 SBP/DBP にも影響がみられたが、脈圧には影響は認められなかった。内膜マーカーの解析により、aflibercept による内皮の大きな変化は示唆されなかった。単回投与第 I 相試験において、aflibercept は蛋白尿及びアルブミン尿を

誘発せず、電解質排泄及びクレアチニンクリアランスを変化させなかった（PDY6656 試験）。Aflibercept 投与被験者において、血漿中活性レニン及びアルドステロン濃度の減少がみられた。これらの所見により、aflibercept 誘発性の高血圧のメカニズムはレニンに依存しないことが示唆された（PDY6656 試験）。

第 III 相試験における PK/薬力学

Aflibercept とプラセボを比較する様々な併用治療での第 III 相試験における PK パラメータは、過去に定義された母集団モデルを基本情報とし、得られた遊離形及び結合形 aflibercept 濃度からベイズ法を用いて推定した。Aflibercept の PK パラメータと安全性及び有効性の PK/薬力学関係は、ロジスティック及び Cox 回帰モデルを用いた一変量及び多変量解析で評価した。このモデルを用いて評価した安全性項目は、高血圧、静脈血栓塞栓性の事象（VTE）、動脈血栓塞栓性の事象（ATE）、蛋白尿、発声障害及び出血であった。EFC10262 試験ではさらに以下の事象を考慮した：腎不全（グレード 3～4）、下痢（グレード 3～4）、口内炎又は潰瘍形成及び感染症。

転移性結腸・直腸癌を対象とした aflibercept と FOLFIRI との併用による EFC10262 試験では、aflibercept 投与患者 611 名中 500 名において遊離形 aflibercept の PK パラメータが得られ、460 名で結合形 aflibercept のクリアランス値が得られた。

OS との有意な相関が、遊離形 aflibercept のクリアランスの減少（$p = 0.0147$）、サイクル 1 における最高濃度の増加（C_{max}、 $p = 0.0005$）、AUC の増加及び結合形 aflibercept のクリアランスの減少に認められた（いずれも $p \leq 0.0005$）。平均最終投与後 90 日又は死亡若しくはカットオフ日のいずれか早い方までの累積 AUC をサイクル数で除した値が 1000 μg･h/mL 増加するのに伴って、生存確率が 13%増加した。PFS についても同様の結果が得られた。すなわち、遊離形 aflibercept のクリアランスの減少、AUC の増加及び結合形 aflibercept のクリアランスの減少とより高い PFS の間に有意な相関が認められた。多変量解析により、一変量解析と一致した結論が示された。PK パラメータと有効性評価項目の間の関係は、ベースライン時の内因性 VEGF を多変量モデル（患者 356 名）の共変量として追加した後も依然として有意であり、ハザード比の推定値は、このモデルで内因性 VEGF を因子としない場合と同じ範囲であった。

サイクル 1 及び 2 における高血圧の発現頻度には、サイクル 1 での遊離形 aflibercept の C_{max}、AUC、サイクル 1 及び 2 での AUC 外挿値及び累積 AUC との間に有意な相関が認められた。サイクル 1 の AUC は最も重要な要因と考えられ、1000 μg･h/mL 増加するのに伴って、高血圧発現のオッズが 31%増加した（[95% CI：9.7-56.8%]）。サイクル 1 及び 2 における出血の発現率にも遊離形 aflibercept AUC との間に有意な相関がみられ、サイクル 1 及び 2 の累積 AUC が 1000 μg･h/mL 増加するのに伴って出血発現のオッズが 19%増加した。高血圧及び出血について一変量解析でみられた有意な相関は、多変量解析でも依然として認められた。高血圧及び出血と PK パラメータの間の関係は、ベースライン時の内因性 VEGF を多変量モデルに追加した場合でも、依然として 10%水準で有意であった。蛋白尿については、有意な相関は 1 つの PK パラメータ（サイクル 1 及び 2 の累積 AUC）のみにみられたが、高血

圧でみられた傾向とは反対の傾向が認められ、2000 µg･h/mLの増加に伴って蛋白尿発現のオッズが51%減少した（一変量解析で p = 0.0006）。

サイクル1及び2において、遊離形 aflibercept の PK パラメータと発声障害、静脈血栓塞栓性の事象、腎不全（グレード3～4）、下痢（グレード3～4）、口内炎及び潰瘍形成並びに感染症との間で、10%水準での相関のエビデンスは認められなかった。動脈血栓塞栓性の事象及びグレード3～4の頭痛は低頻度であったため、これらの事象についてはモデリングを実施しなかった。

内因性 VEGF

血漿中の遊離形内因性 VEGF を、バリデートされた ELISA 法を用いて、健康被験者試験（PDY6655及び PDY6656）では経時的に測定し、第 III 相試験（EFC10262）ではベースライン時に測定した。

健康被験者（PDY6655 及び PDY6656）において、ベースライン時には LLOQ を上回った遊離形内因性 VEGF の血漿中濃度が aflibercept 投与後に減少し、極めて低い濃度（LLOQ 未満又はそれに近い値）が約 2 週間持続した後、試験終了時（42 日目）には最大で 35 pg/mL の値が認められた。

第 III 相試験（EFC10262）では、全体として遊離形 aflibercept のクリアランスとベースライン時の内因性 VEGF 濃度の間に明らかな関係は認められなかった。また第 III 相試験において、内因性 VEGF を多変量モデルに追加しても、aflibercept の PK と有効性又は安全性のパラメータとの間でみられた関係には影響は認められなかった。これらの所見は、第 III 相試験で使用した飽和用量における aflibercept の PK に対して、ベースライン時の VEGF 濃度は影響しなかったことを裏付けるものである。

3.3　薬物動態及び薬力学（及び投与量の選択）に関する結論

Aflibercept の PK は、日本人患者 91 名を含む大規模な患者及び健康被験者を対象に、ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析により十分に特徴づけられた。遊離形及び VEGF 結合形の薬物は中等度の患者間の変動を示し、遊離形薬物は治療用量範囲（2 mg/kg 以上）で線形の PK を示した。確認された共変量（性別、体重、血清アルブミン、アルカリホスファターゼ）による aflibercept の PK の変動は、10～20%のクリアランス及び分布容積の変動に留まった。性別は個体間変動を説明するための最も重要な共変量であり、男性は女性と比較してクリアランスが 15.5%高く、分布容積は 20.6%高かったが、体重補正した値は同様であった。Aflibercept のクリアランス及び分布容積に対する体重のわずかな影響と体重当たりの投与により、重い体重の患者では曝露量がやや高くなった。人種による差は少なく、非日本人に比べ日本人男性患者のセントラルコンパートメントの分布容積は小さかったが、クリアランスの明らかな差はみられなかった。体重補正した PK パラメータ（クリアランス及び分布容積）や曝露量（C_{max} 及び AUC）は非日本人及び日本人患者で類似し、実際、日本人の EFC11885 試験と EFC10262 試験の C_{max} と AUC は類似した値であった。年齢及び肝酵素の影響は認められなかった。腎障害患者（軽度が 549 名、中等度が 96 名、重度が 5 名）から得られた PK データより、腎障害患者における用量調節の必要はないと考えられた。肝障害患者（軽度が 63 名、中等度が 5 名）より得られたデータは多くないが、軽度及び中等度の肝障害患者では用量調節の必要はないと考えられた。一方、重度の肝障害患者は治験に参加していないため、データが得られていない。Aflibercept を種々

の化学療法剤と併用投与しても、それらの併用薬の PK の変化はみられず、aflibercept の PK に対する影響はないか又は限定的であった。

Aflibercept の薬理学的曝露における目標濃度は、投与期間を通して遊離形 aflibercept 濃度が結合形 aflibercept 濃度を上回る（遊離形／結合形比が 1 を超える）ことである。この値は 2 mg/kg q2w 投与を上回る用量で達成され、4 mg/kg q2w 投与では大部分の患者で内因性 VEGF と aflibercept の結合率が最大となり、内因性 VEGF 濃度を最低限に維持するために投与量は 4 mg/kg q2w で十分であることが確認された。

EFC10262 試験において、個体別の遊離形 aflibercept のクリアランス及び AUC は、一貫して有効性では OS 及び PFS の両方、安全性では一部の TEAE グループとの相関が認められた。全体として、遊離形 aflibercept のクリアランスが低いほど、また遊離形 aflibercept AUC が高いほど、OS 及び PFS は長く、高血圧及び出血の発現頻度は高かった。これらの所見及び EFC10262 試験の臨床成績を考慮すると、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI との併用投与時の aflibercept の用量は 4 mg/kg q2w で十分であると考えられる。さらに、非日本人と日本人の遊離形 aflibercept の曝露量が類似していることから、海外と同用量の 4 mg/kg q2w の FOLFIRI 併用投与が日本人の転移性結腸・直腸癌患者でも至適用量であると考えられる。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

既治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン及び 5-FU を含むレジメンと併用した aflibercept の有効性は、プラセボ対照を設けた海外第 III 相試験（EFC10262）を中心に、単群の国内第 II 相試験（EFC11885）を合わせて評価した。以下に有効性の結果を示す。

EFC10262 試験では、オキサリプラチンを含むレジメンの治療中又は治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象として、aflibercept 4 mg/kg／FOLFIRI（q2w）の有効性をプラセボ／FOLFIRI（q2w）と比較したところ、主要評価項目である OS に有意な延長が認められた。また、副次評価項目である PFS、奏効率にも有意な差が認められた。

EFC11885 試験では、EFC10262 試験と同様の患者を対象として、日本人における aflibercept 4 mg/kg／FOLFIRI（q2w）の有効性を検討し、日本人においても EFC10262 試験を支持する結果が得られ、aflibercept の有効性が示された。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

本試験は、オキサリプラチンを含むレジメンの治療中又は治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象として、aflibercept／FOLFIRI 投与群及びプラセボ／FOLFIRI 投与群を比較する前向き、多施設、国際共同、ランダム化（1：1）、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である。有効性の主要評価項目は OS（ランダム化した日からすべての原因による死亡日までの期間と定義）、副次評価項目は PFS［ランダム化した日から進行（PD）が最初に認められた日又はすべての原因による死亡日までのいずれか早い日までの期間と定義］及び奏効率であり、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST 1.0）に従い独立判定委員会が評価した。予定組入れ例数 1,200 名に対して 1,226 名を 2 つの層別因子（ベバシズマブ前治療［あり／なし］及び ECOG PS［0／1／2］）を用いてランダム化し、q2w で aflibercept 4 mg/kg 又はプラセボを投与し、その後 FOLFIRI を投与した（[Module 2.7.3 の 1.3.1.2 項]）。

主要評価項目である OS に関して、プラセボ／FOLFIRI 群の中央値を 11 ヵ月、ハザード比を 0.8 と仮定し、有意水準 0.0499 で両側ログランク検定を実施し、90%の検出力で検出するためには 863 名の死亡が必要であり、それが認められた日を OS のカットオフ日とした（[Module 2.7.3 の 1.3.1.5 項]）。

試験対象集団は転移性結腸・直腸癌患者母集団を代表するもの（主要評価項目が OS のため測定不能病変のみでも組み入れ対象）としたが、18 歳以上、PS 2 以下、十分な骨髄、肝及び腎機能が保持され、中枢神経系転移がない患者を組み入れた。また、aflibercept の安全性に関連して、尿蛋白、コントロール不良の高血圧、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、凝固異常及び非治癒性創傷、FOLFIRI の安全性

に関連して、ジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損、コントロール不良の小腸又は結腸障害、腸症、慢性下痢、腸閉塞及び既知のジルベール症候群を合併する患者は除外した。なお、aflibercept 群には 65 歳以上が 205 名（そのうち、75 歳以上は 33 名）組み入れられており、高齢者集団における評価が可能となっている。

同意取得後、すべての必要なベースライン評価を完了した患者について、治験責任医師又は治験責任医師より業務の分担の指示を受けた者により、試験への組入れの適格性が判断された。適格な患者に対して、音声自動応答システム（IVRS）を用いてランダム化を行った。投与は、PD、許容できない毒性の発現、被験者が投与を拒否するまで又は医師が中止と判断するまで継続した。

診察（主要器官の検査、ECOG PS、体重及び血圧を含む）、併用薬、有害事象及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び凝固系検査）は、各サイクルの治験薬投与前及び aflibercept 又はプラセボの最終投与から約 30 日後に実施した。免疫原性及び PK はサイクル 1 に評価し、その後 2 サイクルに 1 回、aflibercept 又はプラセボの最終投与から約 30 日及び 90 日後に評価した。

画像による腫瘍評価は、PD が確認されるまで 6 週ごとに実施した。PD が確認される前に投与を中止した場合、PD が確認されるまで画像による腫瘍評価を継続した。PD の確認後、すべての被験者は死亡又は同意の撤回、あるいは OS の最終解析のカットオフ日（いずれか早い日）まで 2 ヵ月ごとに生存状態に関して追跡調査を行った（[Module 2.7.3 の 1.3.1.3 項]）。

OS 及び PFS の主解析は、ITT 集団を対象に、奏効率は抗腫瘍効果のための評価可能対象（EP）集団を対象に、それぞれランダム化された投与群で実施した。OS 及び PFS はランダム化に用いた 2 つの層別因子による層別ログランク検定により、2 つの投与群を比較し、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、OS はハザード比と対応する 95.34%信頼区間（CI）、PFS は 99.99% CI をそれぞれ推定した。OS の副次解析として、事前に規定した人口統計学的因子及びベースライン特性に関して評価した。各パラメータに対して、パラメータ、投与群、パラメータと投与群の交互作用項を含む Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。PFS の感度解析として、3 つの感度解析（#1：独立判定委員会による評価を PFS の評価項目とする。前回の腫瘍評価から 9 週［規定の評価期間の 1.5 倍に相当］を超えた時点で観察された PD 又は死亡、あるいは PD と評価される前に次治療に移行した場合は、前回の評価時点をセンサーとする。#2：治験責任医師の評価に基づいた PFS 評価を解析し、臨床的 PD［症状の悪化］をイベントとする。#3：投与群間で腫瘍評価スケジュールの遵守に不均衡が認められた場合、特定の時間枠内で実施された腫瘍評価に対しては、同一の腫瘍評価日を割り当て、独立判定委員会による腫瘍評価に基づく PFS の感度解析を実施する。）を設けた。奏効率は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、2 つの投与群間で奏効率を比較した。

多重性に関して、全体の有意水準（α）を OS と PFS で分割し、PFS は両側有意水準を 0.0001、OS の全体の有意水準を両側 0.0499 とした。OS は O’Brien-Fleming の α 消費関数に基づく群逐次法を用いた 2 回の中間解析を設け、それぞれの有意水準は 0.00042、0.0107（最終解析に対する情報量：36.5%、65%）とし、最終解析の有意水準は 0.0466 とした（[Module 2.7.3 の 1.3.1.6 項]）。

4.2.2　国内第 II 相試験（EFC11885）

本治験は、オキサリプラチンを含む治療中又は治療後に増悪した遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象とし、二次治療として aflibercept と FOLFIRI の併用療法を検討する前向き、多施設、オープン、単群の国内試験であった。有効性の主要評価項目は奏効率、副次評価項目は OS（初回治験薬投与日からすべての原因による死亡日までの期間と定義）及び PFS（初回治験薬投与日から PD が最初に認められた日又はすべての原因による死亡日までのいずれか早い日までの期間と定義）であり、RECIST 1.1 に従い独立画像判定委員会が評価した。予定組入れ例数 60 名に対して 62 名を組み入れ、全例に aflibercept 4 mg/kg 及び FOLFIRI を投与した（[Module 2.7.3 の 1.3.2.2 項]）。

同意取得後、すべての必要なベースライン評価を完了した患者について、治験責任医師又は分担医師が選択・除外基準を確認した後に登録した。投与は、PD、許容できない毒性の発現又は被験者が同意を撤回するまで継続した。

診察（身体検査、ECOG PS、体重、血圧、心拍数及び体温を含む）、併用薬、有害事象及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び凝固系検査）は、各サイクルの治験薬投与前、治験薬最終投与から 30 日後に評価した。PK はサイクル 1 に評価し、その後サイクル 2 及び 3 の投与前、治験薬最終投与から 30 日及び 90 日後に評価した。免疫原性はサイクル 1 及び 3 の各治験薬投与前、治験薬最終投与から 30 日及び 90 日後に評価した。

画像による腫瘍評価は、PD が認められるまで 6 週ごと及び投与終了時（30 日追跡調査来院時）に実施した。PD が確認される前に治験薬投与を中止した場合、PD が認められるまで 6 週ごとに画像による腫瘍評価を継続した。PD の確認後、被験者の死亡、同意の撤回又は治験終了（いずれか早い日）まで、2 ヵ月ごとに生存状態に関して追跡調査を行った（[Module 2.7.3 の 1.3.2.3 項]）。

奏効率の解析は EP 集団を対象に、PFS 及び OS の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。奏効率の主解析は、独立画像判定委員会による評価結果について正規近似法を用いて奏効率の 95% CI を算出した。サブグループ解析として、事前に規定した人口統計学的特性及びベースライン特性に関して、サブグループごとに奏効例数、割合を示した。また、治験責任医師による腫瘍評価を用いて、奏効率及び 95% CI を算出した。

OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及び 95% CI を推定した。サブグループ解析として、Kaplan-Meier 法を用いて、事前に規定した人口統計学的特性及びベースライン特性ごとに PFS の中央値及び 95% CI を示した。PFS については治験責任医師による腫瘍評価を用いて、感度解析を行った（[Module 2.7.3 の 1.3.2.6 項]）。

4.3　臨床試験プログラムの全地域への適用性

EFC10262 試験は西欧・東欧、北米・南米、オーストラリア、南アフリカ及び韓国を含む 28 ヵ国 176 医療機関で実施された国際共同試験である。登録被験者数が多かった地域は欧州（58.9%、722 名）及び北米（11.3%、138 名）であり、両地域で全体の約 70%を占めた。

OS のベネフィットをハザード比でみたとき、人口統計学的特性のサブグループ解析と試験全体の結果が一致することが示された。投与群と人口統計学的サブグループとの間で交互作用は認められず、人口統計学的サブグループのいずれにおいても一貫した治療効果が示された（[Module 2.7.3 の 3.2.2.2.2 項]）。

4.4　有効性の結果

4.4.1　患者集団

4.4.1.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

EFC10262 試験では 1,226 名がランダム化され、aflibercept 群に 612 名、プラセボ群に 614 名がそれぞれ割り付けられ、そのうち 607 名、609 名にそれぞれ投与が行われた（各群 5 名が未投与）。プラセボ群にランダム化された 609 名のうち 4 名は、少なくとも 1 回は aflibercept を投与されていた（誤投与）。カットオフ日（863 名の死亡が発生した日）には aflibercept 群 96.9%（593 名）、プラセボ群 97.4%（598 名）が投与を中止していた。主な中止理由は PD であり、aflibercept 群（49.8%）よりもプラセボ群（71.2%）で多く認められ、有害事象による中止はプラセボ群（12.1%）よりも aflibercept 群（26.6%）で多く認められた。カットオフ時点において、aflibercept 群 65.8%、プラセボ群 74.9%に死亡が発生していた。

ITT 集団はランダム化された集団であり、aflibercept 群 612 名、プラセボ群 614 名、EP 集団は測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を受けた被験者（PD により死亡した被験者及び治験実施計画で予定されたベースライン後の最初の画像による腫瘍評価の実施前に、画像によって PD が確認された被験者は含む）であり、aflibercept 群 531 名、プラセボ群 530 名、安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者であり、aflibercept 群 611 名（プラセボ群にランダム化されたが aflibercept を 1 回以上誤投与された 4 名を含む）、プラセボ群 605 名であった（[Module 2.7.3 の 3.1.2 項]）。

ベバシズマブ前治療（あり：aflibercept 群 30.4%、プラセボ群 30.5%）、ECOG PS（0：57.0%、57.0%、1：40.8%、40.7%、2：2.1%、2.3%）、年齢の中央値（いずれも 61.0 歳）、65 歳未満の割合（66.5%、61.2%）、多くが白人であり（89.5%、85.2%）、体重の中央値（74.0 kg、72.0 kg）、体表面積の中央値（いずれも 1.8 m^2）を含む人口統計学的特性、疾患特性及び過去の抗癌療法に 2 群間の偏りはなかった（[Module 2.7.3 の 3.1.3 項] [Module 2.7.3 の 3.1.4 項] [Module 2.7.3 の 3.1.5 項]）。

全体のサイクル数（中央値）は aflibercept 群 9.0 サイクル（範囲：1～50）、プラセボ群 8.0 サイクル（範囲：1～67）であった。Aflibercept／プラセボの投与サイクル数はそれぞれ 7.0 サイクル、8.0 サイクル、相対用量強度（RDI）は 0.83、0.92 であった。また、イリノテカンの投与サイクル数はそれぞれ 9.0 サイクル、8.0 サイクル、RDI は 0.84、0.91、5-FU の投与サイクル数はそれぞれ 9.0 サイクル、8.0 サイクル、RDI は 0.83、0.91 であった。Aflibercept 群に用量の変更、投与延期が多く、いずれの薬

剤でも aflibercept 群の RDI がわずかに低かったが、オキサリプラチン及び 5-FU の総投与量に差はなかった（[Module 2.7.3 の 3.1.6 項]）。

4.4.1.2　国内第 II 相試験（EFC11885）

EFC11885 試験には 62 名が登録され、全例に投与が行われた。最終生存調査は最終被験者登録後およそ 16 ヵ月と規定されており、最終生存調査時点で全例（62 名）が中止していた。主な中止理由は PD（72.6%）であり、次いで有害事象（17.7%）が多く、手術（転移病変の手術を含む、6.5%）、その他（次治療への移行、3.2%）の順であった。生存に関する最終の追跡調査時点において、66.1%の死亡イベントが発生していた。

ITT 集団は 62 名、EP 集団は 60 名、安全性解析対象集団は 62 名であった（[Module 2.7.3 の 3.1.2 項]）。

ベバシズマブ前治療ありが 83.3%、ECOG PS 0 が 66.7%、1 が 33.3%、年齢の中央値は 62.5 歳、65 歳未満の割合は 55.0%、全例が日本人であり、体重の中央値は 57.70 kg、体表面積の中央値は 1.613 m^2 であった（[Module 2.7.3 の 3.1.3 項] [Module 2.7.3 の 3.1.4 項] [Module 2.7.3 の 3.1.5 項]）。

Aflibercept のサイクル数（中央値）は 8.0 サイクル（範囲：1～26）、RDI は 0.72、イリノテカンのサイクル数（中央値）は 8.0 サイクル（範囲：1～31）、RDI は 0.65、5-FU のサイクル数（中央値）は 8.0 サイクル（範囲：1～31）、RDI は 0.71 であった（[Module 2.7.3 の 3.1.6 項]）。

EFC11885 試験は ECF10262 試験と比べて体重、体表面積、ベバシズマブ前治療の有無、前放射線療法の有無の割合以外はほぼ同じ患者背景であった。

4.4.2　有効性の結果

4.4.2.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

4.4.2.1.1　OS

OS の解析は計 863 名の死亡に基づいて実施した。死亡例の内訳は aflibercept 群 403/612 名（65.8%）、プラセボ群 460/614 名（74.9%）であった。ITT 集団におけるカットオフ日時点での追跡調査期間の中央値は 22.28 ヵ月、生存被験者の最短追跡調査期間は 10.8 ヵ月であった。

プラセボ群と比較して、aflibercept 群の OS が有意な延長を示した（層別ログランク検定：p ＝0.0032、事前に規定した有意水準は 0.0466）。Cox 比例ハザードモデルにより推定したハザード比は 0.817 [95.34% CI：0.713-0.937]であり、プラセボ群と比較して aflibercept 群では死亡リスクが 18.3%低減することが検証された。プラセボ群で認められた OS の中央値 12.06 ヵ月 [95.34% CI：11.072-13.109] に対し、aflibercept 群では 13.50 ヵ月 [95.34% CI：12.517-14.949] であった（表 3）。

生存曲線は 2 群間で明確に分離しており、aflibercept 投与の効果は長期にわたり維持されることが示された（図 4）。Aflibercept 群とプラセボ群の生存率は、それぞれ 18 ヵ月後で 0.385 [95.34% CI：0.343-0.427] と 0.309 [95.34% CI：0.269-0.348]、24 ヵ月後で 0.280 [95.34% CI：0.237-0.324] と 0.187 [95.34% CI：0.149-0.225]、30 ヵ月後で 0.223 [95.34% CI：0.178-0.268] と 0.120 [95.34% CI：0.080-0.160]であった。

生存率の第 3 四分位数（75 パーセンタイル）についても、aflibercept 投与に伴い 4.56 ヵ月（aflibercept 群 25.59 ヵ月、プラセボ群 21.03 ヵ月）のベネフィットが示され、OS の中央値以後（18 ヵ月以後）を超えた時点においてもプラセボ群と aflibercept 群の生存率の差が維持されていた。理論上、ハザード比の推定値 0.817 は 12 ヵ月の OS の中央値を 14.7 ヵ月へ改善するが、aflibercept 群の中央値は 13.50 ヵ月であった。中央値は死亡の前半を反映するが、ハザード比は全体を反映したものであり、数字上の OS の中央値以上に aflibercept の効果が窺われた（[Module 2.7.3 の 3.2.2.1 項]）。

治験薬投与終了後の癌に対する後治療の頻度、種類及び時期に群間の偏りはなく、群間の生存率の差に後治療の影響はないことが示された。治験薬投与終了後に癌に対する後治療を受けたのは aflibercept 群 364 名（59.5%）、プラセボ群 366 名（59.6%）と同程度であり、ほとんどの被験者（aflibercept 群 329 名、プラセボ群 329 名）は後治療として全身治療を受けていた。すべての後治療に関して、生物学的製剤を投与されたのは aflibercept 群 31.9%（セツキシマブ 17.6%、ベバシズマブ 9.0%、パニツムマブ 8.5%、その他 3.4%）、プラセボ群 32.1%（セツキシマブ 14.8%、ベバシズマブ 12.2%、パニツムマブ 8.5%、その他 2.3%）と両投与群で同程度であった（[Module 2.7.3 の 3.2.5 項]）。

表 3 - OS の主解析の要約-Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団）

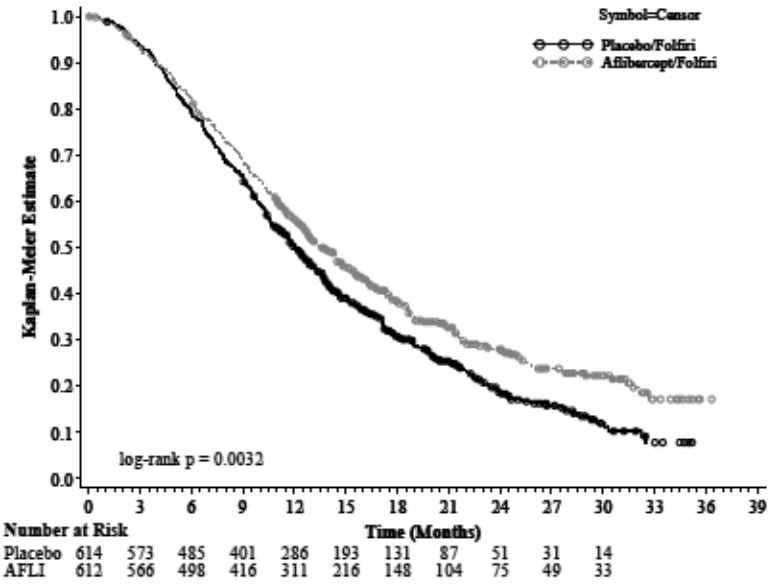
	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)	**Aflibercept/Folfiri (N=612)**	**Aflibercept/Folfiri (N=62)**
Number of death events, n/N(%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)	41 (66.1%)
25% quantile overall survival [95.34% CI] (months)	6.83 [6.144-7.589]	7.62 [6.571-8.476]	9.23 [6.308-11.203]
Median overall survival [95.34% CI][a] (months)	12.06 [11.072-13.109]	13.50 [12.517-14.949]	15.59 [11.203-19.811]
75% quantile overall survival [95.34% CI] (months)	21.03 [18.924-22.801]	25.59 [22.012-31.704]	NC [19.811-NC]
Survival probability [95.34% CI][a]			
3 months	0.935 [0.915-0.955]	0.931 [0.911-0.951]	0.984 [0.953-1.000]
6 months	0.791 [0.759-0.824]	0.819 [0.788-0.850]	0.871 [0.788-0.954]
9 months	0.654 [0.616-0.692]	0.687 [0.650-0.725]	0.758 [0.651-0.865]
12 months	0.503 [0.462-0.543]	0.561 [0.521-0.602]	0.597 [0.475-0.719]
18 months	0.309 [0.269-0.348]	0.385 [0.343-0.427]	0.403 [0.281-0.525]
24 months	0.187 [0.149-0.225]	0.280 [0.237-0.324]	0.282 [0.148-0.416]
27 months	0.158 [0.120-0.196]	0.238 [0.194-0.283]	-
30 months	0.120 [0.080-0.160]	0.223 [0.178-0.268]	-
Stratified Log-Rank test p-value[b]	0.0032		-
Stratified Hazard ratio [95.34% CI][b]	0.817 [0.713 to 0.937]		-
Median follow-up time (months)	22.28		-

a EFC11885 試験は 95% CI

b ランダム化時のベバシズマブ前治療（あり／なし）及び ECOG PS（0／1／2）による層別。有意水準は O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いて 0.0466 に設定した。

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_osquart_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osquart_i_t_i.rtf (18AUG2011 - 15:43)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_t_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:05)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_km_os_jg_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_os_i_jg_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:42)

図 4 - OS の Kaplan-Meier 曲線（EFC10262 試験）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Median follow-up time = 22.28 in months
Logrank p value: Stratified on ECOG Performance Status (0 vs 1 vs 2) and Prior Bevacizumab (yes vs no) according to IVRS). Significance
threshold is set to 0.0466 using the O'Brien-Fleming alpha spending function.
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_os_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_os_i_g_l.rtf (07JUN2011 - 12:10)

4.4.2.1.2 PFS

PFS の主解析は、独立判定委員会による画像の腫瘍評価に基づき、ITT 集団を対象として OS の 2 回目の中間解析時に実施した。PFS の解析は、aflibercept 群 393 イベント（64.2%）、プラセボ群 454 イベント（73.9%）の計 847 イベントで実施し、aflibercept 群よりプラセボ群のイベント数が多かった。

Aflibercept 群ではプラセボ群に比べ PFS が有意に延長し、OS で確認された有効性のベネフィットが裏付けられた（層別ログランク検定：p＝0.00007、層別ハザード比：0.758 [99.99% CI：0.578-0.995]）。プラセボ群で認められた PFS の中央値 4.67 ヵ月 [99.99% CI：4.074-5.552] に対し、aflibercept 群では 6.90 ヵ月 [99.99% CI：5.881-7.852] であった（表 4）（[Module 2.7.3 の 3.2.3.1 項]）。

表 4 - PFS の主解析の要約（独立判定委員会）-Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団）

Time to Event or Censoring	EFC10262		EFC11885
	Placebo/ Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)	Aflibercept/Folfiri (N=62)
Overall			
Number of events, n/N(%)[a]	454 (73.9%)	393 (64.2%)	58 (93.5%)
Median PFS [99.99% CI] (months)[b]	4.67 [4.074-5.552]	6.90 [5.881-7.852]	5.42 [4.140-6.702]
Probability of surviving [99.99% CI][b]			
3 months	0.664 [0.587-0.741]	0.793 [0.727-0.859]	0.758 [0.651-0.865]
6 months	0.390 [0.306-0.475]	0.573 [0.488-0.659]	0.396 [0.273-0.518]
9 months	0.254 [0.174-0.334]	0.313 [0.222-0.404]	0.262 [0.151-0.373]
12 months	0.146 [0.076-0.216]	0.166 [0.085-0.246]	0.152 [0.059-0.246]
18 months	0.043 [0.000-0.091]	0.051 [0.000-0.108]	0.000 [0.000-0.000]
Stratified Log-Rank test p-value[c]	**0.00007**		
Stratified Hazard ratio [99.99% CI][c]	**0.758 [0.578-0.995]**		

a EFC10262 試験は独立判定委員会、EFC11885 試験は独立画像判定委員会

b EFC11885 試験では 95% CI

c ランダム化時のベバシズマブ前治療（あり／なし）及び ECOG PS（0／1／2）による層別、有意水準は 0.0001 に設定した

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:07)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_irrc_t_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:06)

4.4.2.1.3 奏効率

独立判定委員会の評価に基づき、EP 集団を対象に奏効率を評価した。治験実施計画書では測定可能病変がない被験者の組入れを認めていたが、この解析からは除外した。したがって、aflibercept 群 531 名（ITT 集団の 86.8%）、プラセボ群 530 名（ITT 集団の 86.3%）における奏効率を評価した。

奏効率（完全奏効［CR］+部分奏効［PR］）は aflibercept 群 19.8% [95% CI：16.4-23.2%]、プラセボ群 11.1% [95% CI： 8.5-13.8%] であり、aflibercept 群に有意な差が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p = 0.0001）。

安定（SD）は 2 つの投与群間で差がなかった（aflibercept 群 65.9%、プラセボ群 64.9%）が、PD は aflibercept 群（55 名、10.4%）よりもプラセボ群（114 名、21.5%）の方が多かった。病勢コントロール率（DCR）（CR+PR+SD）は、プラセボ群（76.0%）よりも aflibercept 群（85.7%）の方が高かった（表 5）（[Module 2.7.3 の 3.2.4.1 項]）。

表 5 - 奏効率の要約（EP 集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/ Folfiri (N=530)	**Aflibercept/Folfiri (N=531)**	**Aflibercept/Folfiri (N=60)**
Best Overall Response [n(%)][a]			
Complete response	2 (0.4%)	0	0
Partial response	57 (10.8%)	105 (19.8%)	5 (8.3%)
Stable disease	344 (64.9%)	350 (65.9%)	43 (71.7%)
Progressive disease	114 (21.5%)	55 (10.4%)	11 (18.3%)
Not evaluable	13 (2.5%)	21 (4.0%)	1 (1.7%)
Overall Response			
Responders (CR or PR)	59 (11.1%)	105 (19.8%)	5 (8.3%)
95% CI[b]	[8.5-13.8]	[16.4-23.2]	[1.3-15.3]
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value[c]		0.0001	
DCR (CR, PR or SD)	403 (76.0%)	455 (85.7%)	48 (80.0%)
95% CI[b]	-	-	[69.9-90.1]

略語：DCR；病勢コントロール率

a EFC10262 試験は独立判定委員会評価、EFC11885 試験は独立画像判定委員会評価

b 正規分布近似による推定

c ランダム化時のベバシズマブ前治療（あり／なし）及び ECOG PS（0／1／2）による層別

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_bor_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_bor_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:15)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_bor_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_bor_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:08)

4.4.2.2 国内第 II 相試験（EFC11885）

4.4.2.2.1 OS

OS の解析は 41 名（66.1%）の死亡に基づいて実施した。OS の中央値は 15.59 ヵ月 [95% CI : 11.203-19.811] であった。生存率は、6 ヵ月後で 0.871 [95% CI : 0.788-0.954]、12 ヵ月後で 0.597 [95% CI : 0.475-0.719]、18 ヵ月後で 0.403 [95% CI : 0.281-0.525]、24 ヵ月後で 0.282 [95% CI : 0.148-0.416]であった。これらの値は EFC10262 試験と同程度であった（表 3）（[Module 2.7.3 の.3.2.2.1 項]）。

治験薬投与終了後に癌に対する後治療を受けたのは 51 名（82.3%）であり、そのうち 46 名（74.2%）は全身治療を受けていた。すべての後治療に関して、生物学的製剤を投与されたのは 62.9%（セツキシマブ 14.5%、ベバシズマブ 14.5%、レゴラフェニブ 24.2%、パニツムマブ 16.1%）であった。EFC10262 試験よりも後治療を行った割合は高かった（[Module 2.7.3 の 3.2.5 項]）。

4.4.2.2.2 PFS

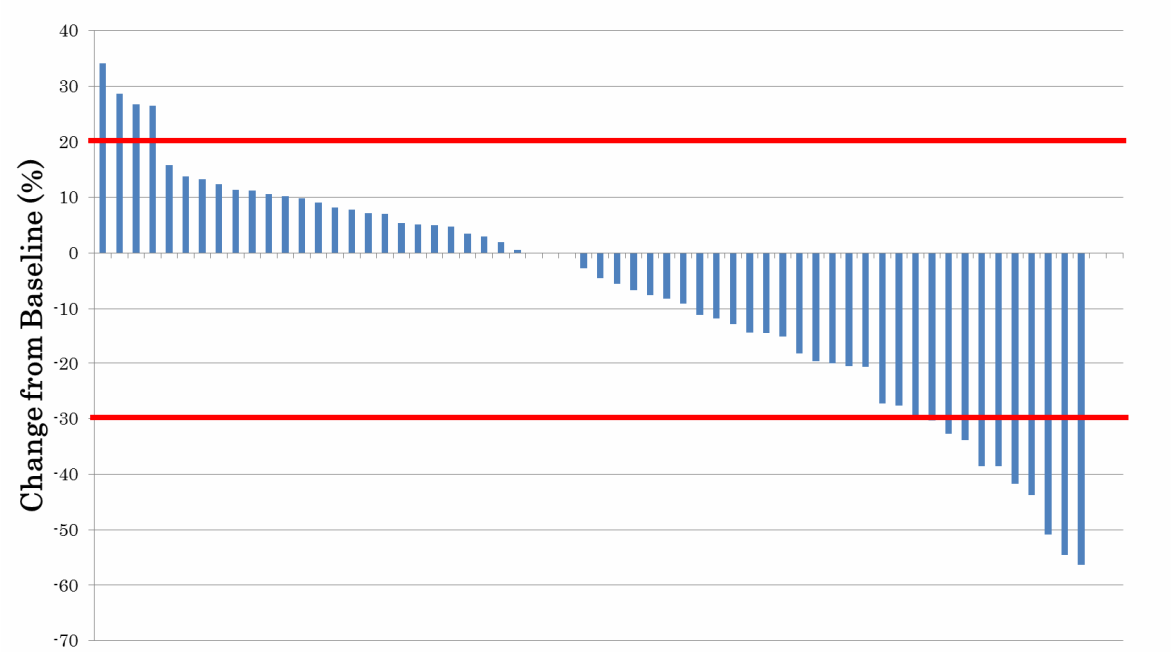
PFS の中央値は、5.42 ヵ月 [95% CI：4.140-6.702] であった。データカットオフ時点までに 58 名にイベントが確認され、その内 47 名は PD、11 名は死亡であった。また、4 名は最終の画像による腫瘍評価で PD が認められずセンサーとした。なお、そのうち 1 名は独立画像判定委員会によりベースライン時点の評価可能病変なしと判定され、初回治験薬投与日にセンサーとした（治験実施計画書に規定）（表 4）（[Module 2.7.3 の 3.2.3.1 項]）。

4.4.2.2.3 奏効率

奏効率は EFC11885 試験では主要評価項目となっており、独立画像判定委員会が判定した測定可能病変を有する 60 名を対象とした。

60 名のうち 5 名が PR と評価され、奏効率は 8.3% [95% CI：1.3-15.3%] であった。その他に PRin が確認されたが 4 週以後の PR の確定には至らなかった被験者が 5 名あった（図 5）。SD 以上を示した被験者は 48 名あり、DCR（CR+PR+SD）は 80% [95% CI：69.9-90.1%] であった。また、60 名のうち 4 名（PR：1 名、SD：3 名）が本レジメンにより治癒目的の手術が可能と判断され、治験を中止し、手術に移行した（表 5）（[Module 2.7.3 の 3.2.4.1 項]）。

図 5 - 被験者ごとの最大腫瘍縮小率（waterfall plot）（EFC11885）（EP 集団）



4.5　部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

ピボタル試験である EFC10262 試験では事前に規定した人口統計学的特性及びベースライン特性（ECOG PS、ベバシズマブ前治療、年齢、性別、人種、国／地域、高血圧の既往歴、転移臓器数、原発腫瘍部位、肝転移のみ）によるサブグループ解析及び Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群とそれらの要因の交互作用項の検討を行った。交互作用項の評価には、10%有意水準を用いた。

4.5.1.1　OS（EFC10262 試験）

ランダム化時の層別因子（[Module 2.7.3 の 3.2.2.2.1 項]）

ランダム化層別因子ごとのサブグループにおいて、ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、プラセボ群よりも aflibercept 群に OS の改善が認められた（あり：aflibercept 群 12.5 ヵ月、プラセボ群 11.7 ヵ月、なし：13.9 ヵ月、12.4 ヵ月）。ベバシズマブ前治療ありでは、ハザード比：0.862 [95.34% CI：0.673-1.104] に対し、ベバシズマブ前治療なしではハザード比：0.788 [95.34% CI：0.669-0.927] であった。ECOG PS 0 及び 1 においても、プラセボ群に対して aflibercept 群に OS の改善が認められたが、aflibercept 群とプラセボ間の OS の中央値の差は、ベースライン時に ECOG PS が 1（10.7 ヵ月、10.1 ヵ月）よりも、ECOG PS が 0（16.9 ヵ月、14.1 ヵ月）で差が大きかった。ECOG PS が 2 のサブグループでは、被験者数が少なく（n＝27）解釈ができなかった。投与群とベバシズマブ前治療の有無（p＝0.5668）、ECOG PS（p＝0.7231）との間に有意な交互作用はなかった（表 6）。

人口統計学的因子及びベースライン特性（[Module 2.7.3 の 3.2.2.2.2 項]）

人口統計学的因子（年齢、性別、人種及び国／地域）のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群に対して aflibercept 群の治療効果が認められた（ハザード比＜1）。投与群と人口統計学的サブグループとの間に有意な交互作用はなかった。

ベースライン特性（高血圧の既往歴、転移臓器数、肝転移のみ、原発腫瘍部位）のサブグループについて、直腸 S 状部-その他のサブグループでは OS に関する改善は認められなかった（ハザード比：1.039 [95.34%CI：0.772-1.4]）が、10%水準で投与群と原発腫瘍部位の間に交互作用はなかった。それ以外はいずれのサブグループにおいてもプラセボ群に対して aflibercept 群の治療効果が認められた（ハザード比＜1）。一方、投与群と肝転移のみのサブグループ間では 10%水準で有意な交互作用が認められた（p＝0.0899）ことから、肝転移のみはそれ以外（肝転移なし又は肝と他臓器転移あり）と比較して、治療効果が大きいことが示唆された（肝転移あり；ハザード比：0.649 [95.34%CI：0.649-0.855]、それ以外；ハザード比：0.825 [95.34%CI：0.742-1.015]）。それ以外のベースライン特性サブグループとの間に交互作用はなかった。

全体的に、直腸 S 状部-その他を除くすべての因子についてサブグループ間で一貫した治療効果が認められ、aflibercept が OS を延長することをさらに強く裏付けした。

表 6 - OS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）の要約（EFC10262 試験）（ITT 集団）

	Placebo/Folfiri Median (Months) (95.34% CI)	Aflibercept/Folfiri Median (Months) (95.34% CI)	Hazard Ratio (95.34% CI) vs Placebo/Folfiri	P-value for interaction[a]
All patients	12.1 (11.07 to 13.11)	13.5 (12.52 to 14.95)	0.817 (0.713 to 0.937)	
Prior bevacizumab				
No	12.4 (11.17 to 13.54)	13.9 (12.71 to 15.64)	0.788 (0.669 to 0.927)	0.5668
Yes	11.7 (9.82 to 13.77)	12.5 (10.78 to 15.51)	0.862 (0.673 to 1.104)	
ECOG PS				
0	14.1 (12.88 to 16.62)	16.9 (14.78 to 18.79)	0.768 (0.635 to 0.928)	0.7231
1	10.1 (9.20 to 11.53)	10.7 (9.36 to 12.35)	0.869 (0.71 to 1.063)	
2	4.4 (1.97 to 10.02)	2.8 (0.92 to 9.82)	0.978 (0.43 to 2.221)	

Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Median follow-up time = 22.28 in months
a Interaction test from the Cox proportional hazard model including the factor, treatment effect and the treatment by factor interaction
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_oshr_corr_l_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_oshr_corr_l_t_l.rtf (29FEB2012 - 17:26)

多変量解析（[Module 2.7.3 の.3.2.2.2.3 項]）

多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施した。共変量として ECOG PS、ベバシズマブ前治療、年齢、性別、人種、原発腫瘍部位、転移臓器数、肝転移のみ、高血圧の既往歴及び国／地域を解析に含めた。

Edwards 法を用いて、OS に対する多変量モデルに含める変数の選択は、データベース固定前に実施した。投与群は、変数に含めずに実施し、変数の選択の方法として、ステップワイズ法を使用した（各ステップにおいて、5%有意水準の変数を組み入れ、10%有意水準の変数を削除する）。予後因子として選択された変数は、ECOG PS、ベバシズマブ前治療、年齢、高血圧の既往歴及び独立判定委員会の評価に基づく転移臓器数であった。性別、人種、国／地域及び肝転移のみはこのモデルに選択されなかった。

このモデルに投与群を追加することにより、予後因子調整後の治療効果を推定することが可能であり、プラセボ群と比較した aflibercept 群の治療効果は、OS の主解析とよく一致していた（ハザード比：0.817 [95.34% CI：0.713-0.936]、p = 0.0032）。

感度解析（[Module 2.7.3 の 3.2.2.3 項]）

計画された感度解析のうちの 1 つである非層別ログランク検定の結果は、主解析の結果と一致しており、プラセボ群と比較して aflibercept 群に OS の有意な延長が認められた（未調整ハザード比：0.809 [95.34% CI：0.706-0.927]、p = 0.0019）。他の感度解析として、Cox 比例ハザードモデルの仮定を適用したところ、比例ハザード性が経時的にやや低下することが示された。プラセボ群に対する aflibercept

群のハザード比は経時的に低下し、投与群の効果が経時的に増強する特性が示されたものの、Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した平均値は有効な推定量であった。

4.5.1.2　PFS

EFC10262 試験

ランダム化時の層別因子（[Module 2.7.3 の 3.2.3.2.1 項]）

ランダム化層別因子ごとのサブグループにおいて、ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、プラセボ群よりも aflibercept 群に PFS の改善が認められた（あり：aflibercept 群 6.7 ヵ月、プラセボ群 3.9 ヵ月、なし：6.9 ヵ月、5.4 ヵ月）。ベバシズマブ前治療ありではハザード比：0.661 [99.99% CI：0.399-1.095] に対し、ベバシズマブ前治療なしではハザード比：0.797 [99.99% CI：0.58-1.096] であった。Aflibercept 群では、ベバシズマブ前治療の有無で PFS に差はなかったが、プラセボ群ではベバシズマブ前治療の有無で 1.5 ヵ月の差がみられた。ECOG PS 0 及び 1 においても、プラセボ群と比較して aflibercept 群に PFS の改善が認められたが、両群間の PFS の中央値の差は、ECOG PS 1（5.6 ヵ月、4.1 ヵ月）よりも ECOG PS 0（7.2 ヵ月、5.4 ヵ月）で差が大きかった。ECOG PS 2 でも、aflibercept 群（2.7 ヵ月）はプラセボ群（2.0 ヵ月）よりも PFS の中央値が大きかったが、被験者数が少なく（n＝27）解釈ができなかった。投与群とベバシズマブ前治療の有無（p＝0.1958）、ECOG PS（p＝0.6954）との間に有意な交互作用はなかった（表 7）。

人口統計学的因子及びベースライン特性（[Module 2.7.3 の 3.2.3.2.2 項]）

人口統計学的因子（年齢、性別、人種及び国／地域）のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群に対して aflibercept 群の治療効果が認められた（ハザード比＜1）。投与群と人口統計学的サブグループとの間に有意な交互作用はなかった。

ベースライン特性（高血圧の既往歴、転移臓器数、肝転移のみ、原発腫瘍部位）のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群に対して aflibercept 群の治療効果が認められた（ハザード比＜1）。投与群と肝転移のみのサブグループ間では 10%水準で有意な交互作用（p＝0.0076）が認められたことから、肝転移のみはそれ以外（肝転移なし又は肝と他臓器転移あり）と比較して、治療効果が大きいことが示唆された。それ以外のベースライン特性サブグループとの間に交互作用はなかった。

表 7 - PFS のサブグループ解析（ランダム化層別因子、99.99% CI）の要約（独立判定委員会）（EFC10262 試験）（ITT 集団）

	Placebo/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Aflibercept/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Hazard Ratio (99.99% CI) vs Placebo/Folfiri	P-value for interaction[a]
All patients	4.7 (4.07 to 5.55)	6.9 (5.88 to 7.85)	0.758 (0.578 to 0.995)	
Prior bevacizumab				
No	5.4 (4.17 to 6.70)	6.9 (5.82 to 8.15)	0.797 (0.58 to 1.096)	0.1958
Yes	3.9 (2.86 to 5.42)	6.7 (4.76 to 8.74)	0.661 (0.399 to 1.095)	
ECOG PS				
0	5.4 (4.24 to 6.77)	7.2 (6.37 to 8.87)	0.761 (0.529 to 1.094)	0.6954
1	4.1 (2.83 to 5.55)	5.6 (4.60 to 7.46)	0.749 (0.494 to 1.135)	
2	2.0 (1.18 to 5.75)	2.7 (0.53 to 12.88)	0.618 (0.11 to 3.476)	

Cutoff date = [redacted]20[redacted]

a Interaction test from the Cox proportional hazard model including the factor, treatment effect and the treatment by factor interaction

PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfshr_corr_l_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfshr_corr_l_t_l.rtf (29FEB2012 - 17:26)

多変量解析（[Module 2.7.3 の 3.2.3.2.3 項]）

OS と同様の方法で多変量 Cox 比例ハザードモデルの解析を実施した。その結果、プラセボ群と比較した aflibercept 群の治療効果は、PFS の主解析とよく一致していた（ハザード比：0.744 [95% CI：0.649-0.852]、p＜0.0001）。また、投与群とベバシズマブ前治療の有無の交互作用を因子として加えたところ、治療効果に大きな影響は及ぼさず（p＝0.1292）、ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず一貫した治療効果がみられた。

感度解析（[Module 2.7.3 の 3.2.3.3 項]）

感度解析#1：独立判定委員会による評価を PFS の評価項目とする。前回の腫瘍評価から 9 週（規定の評価期間の 1.5 倍に相当）を超えた時点で観察された PD 又は死亡、あるいは PD と評価される前に次治療に移行した場合は、前回の評価時点をセンサーとした。感度解析 #1 の結果は PFS の主解析の結果を裏付けた。PFS の中央値はプラセボ群 4.53 ヵ月 [99.99% CI：4.074-5.684] に対し、aflibercept 群では 6.97 ヵ月 [99.99% CI：6.045-8.509] であり、層別ログランク検定の p 値は＜0.00001、層別ハザード比は 0.654 [99.99% CI：0.477-0.895] であった。

感度解析#2：治験責任医師の評価に基づいた PFS 評価を解析し、臨床的 PD（症状の悪化）をイベントとした。PFS の中央値はプラセボ群の 4.50 ヵ月[99.99% CI：4.041-5.552]に対し、aflibercept 群では 6.24 ヵ月[99.99% CI：5.487-7.195] であり、比例ハザードモデルより算出したハザード比は aflibercept 群に PFS の改善を示した（ハザード比：0.814 [99.99% CI：0.63-1.052]）が、有意ではなかった（有意水準：0.0001、層別ログランク検定：p＝0.0017）。

なお、ベースライン後、最初の 4 回の腫瘍評価スケジュールの順守に不均衡が認められなかったことから、規定により感度解析#3 は実施しなかった。

EFC11885 試験

感度解析（[Module 2.7.3 の 3.2.3.3 項]）

EFC10262 試験の感度解析#2 と同様に、治験責任医師による腫瘍評価に基づいて、臨床的 PD（症状の悪化）もイベントとし、感度解析を行った。その結果、62 名において 61 イベント（98.4%）が発生し、推定した PFS の中央値は 5.50 ヵ月 [95% CI : 4.107-6.867] であった。この解析結果は主解析と同様の結果であった。

4.5.1.3　奏効率

EFC10262 試験（[Module 2.7.3 の 3.3.4 項]）

ベバシズマブ前治療あり（aflibercept 群 11.7%、プラセボ群 8.4%）の奏効率はベバシズマブ前治療なし（23.3%、12.4%）に比べて両群とも低かった。また、ベバシズマブ前治療ありの投与群間の差は大きくなかったが、ベバシズマブ前治療なしでは投与群間に 10%以上の差がみられた。

一方、DCR（CR+PR+SD）ではベバシズマブ前治療あり（84.0%、70.7%）とベバシズマブ前治療なし（86.4%、78.0%）の差は aflibercept 群ではなかったが、プラセボ群では多少の差がみられた。また、ベバシズマブ前治療ありの投与群間の差は 10%以上あったが、ベバシズマブ前治療なしでは投与群間の差は小さかった。

したがって、aflibercept はベバシズマブ前治療ありの患者に対して奏効率の改善は少なかったが、PD の発現率は低下させた。この知見は aflibercept 群で確認された PFS の改善及びベバシズマブ前治療ありにおける著明な PFS の差（ベバシズマブ前治療なしの 1.5 ヵ月に対して、ありは 2.8 ヵ月）に合致していた。

EFC11885 試験（[Module 2.7.3 の 3.3.4 項]）

ベバシズマブ前治療ありの被験者（50 名）の奏効率は 8.0% [95% CI : 0.022-0.192] であり、EFC10262 試験（11.7%）と同程度であった。ベバシズマブ前治療なしの被験者（10 名）では、10.0% [95%CI : 0.003-0.445] であったが、少数例のため解釈はできなかった。DCR（CR+PR+SD）はベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、いずれも 80%であり、EFC10262 試験と同程度であった。

4.5.2　薬物-薬物相互作用

EFC10262 試験では、薬物間相互作用の解析は実施していない。しかし、aflibercept のイリノテカン及び 5-FU の PK に対する影響、並びにその逆の影響を非日本人の第 I 相試験（TCD6118）及び日本人の EFC11885 試験の最初の 10 名において評価した。さらに、POH0437 の PK データ（91 名の日本人を含む 1,507 名の患者）を用い、aflibercept の PK に及ぼす FOLFIRI の影響について評価した。その結果、aflibercept はイリノテカン及び 5-FU の PK に影響を与えなかった。また EFC10262 及び EFC11885 試験において、FOLFIRI に影響を与えなかった（[Module 2.7.3 の 3.3.5 項]）。

4.6　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

本剤は循環血液中の VEGF に aflibercept が結合することにより効果を発揮する。*In vivo* 試験において数種類の癌腫モデルを用いた用量反応試験の結果、血液中の遊離形／結合形 aflibercept 濃度比が 1 を上回った場合、有効量に達することが示されている。

Aflibercept 単剤の第 I 相試験（TED6115/6116、海外 [Module 5.3.3.2-1] [Module 5.3.3.2-2]）において、トラフ値の遊離形／結合形 aflibercept 濃度比の平均値は、2 mg/kg で 0.843（1 以上：3/5 名）、3 mg/kg で 2.17（1 以上：3/4 名）、4 mg/kg で 3.88（1 以上：5/6 名）であり、3 mg/kg 以上で 1 を上回った。予備的な腫瘍縮小効果では 3 mg/kg（1/5 名）、4 mg/kg（1/4 名）、7 mg/kg（2/8 名）に計 4 名の PR（4 mg/kg は PRin 例）がみられた。

次に、イリノテカン及び5-FU／ホリナートカルシウムと aflibercept を併用する第I相試験（TCD6118、海外 [Module 5.3.3.2-4]）において、トラフ値の遊離形／結合形 aflibercept 比の平均値は 2 mg/kg で 1.02（1 以上：2/4 名）、3 mg/kg で 4.21（5/5 名）、4 mg/kg で 2.66（33/37 名）であり、遊離形／結合形 aflibercept 比の平均値が 1 を大きく超えたのは 3 mg/kg 以上であった。また、サイクル 1 終了時（サイクル 2 投与前）の値が 1 を超えていたのは 3 mg/kg で 2/4 名、4 mg/kg で 19/22 名であった。予備的な腫瘍縮小効果では 2 mg/kg（1/4 名）、4 mg/kg（5/11 名）、5 mg/kg（1/10 名）、6 mg/kg（2/10 名）に計 9 名の PR がみられた。

これらのことから、aflibercept は血液中の遊離形／結合形 aflibercept 濃度比及び予備的な腫瘍縮小効果から 3 mg/kg 以上、特にサイクル 1 終了時（サイクル 2 投与前）の遊離形／結合形 aflibercept 濃度比が 1 を超えていた患者の割合は 3 mg/kg より 4 mg/kg で高く、4 mg/kg 以上で多くの患者が有効量に達していると考えられた。

4.7　有効性に関する考察と結論

ピボタル試験である EFC10262 試験は、既治療の転移性結腸・直腸癌患者に FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与したとき、FOLFIRI とプラセボを併用した被験者と比較して OS が改善されるか否かを確認する目的で実施された。この試験において主要目的が達成され、主要評価項目である OS に関して aflibercept 群がプラセボ群より統計学的に有意に延長すること（p = 0.0032、ハザード比：0.817 [95.34% CI：0.713-0.937]）が検証され、臨床的にも意味のある差が示された。また、PFS 及び奏効率の 2 つの副次評価項目で、臨床的にも統計学的にも有意な改善が認められた。FOLFIRI と併用した aflibercept 群の OS の中央値は 13.5 ヵ月 [95.34% CI: 12.517-14.949]、PFS の中央値は 6.9 ヵ月 [99.99% CI: 5.881-7.852]、奏効率は 19.8% [95% CI：16.4-23.2%] であり、これに対して FOLFIRI 単独による OS の中央値は 12.06 ヵ月 [95.34% CI：11.072-13.109]、PFS の中央値は 4.67 ヵ月 [99.99% CI：4.074-5.552]、奏効率は 11.1% [95% CI：8.5-13.8] であった。事前に規定したサブグループ解析（ベースライン時の層別因子、人口統計学的特性及び疾患特性）及び感度解析の結果においても、OS 及び PFS の主解析の結果が強く裏付けられた。

EFC10262 試験の結果は、転移性結腸・直腸癌に対する標準的な二次治療を上回る有意な有効性を示した。Sobrero らは EPIC 試験の結果としてイリノテカン療法による OS の中央値 10.0 ヵ月 [95% CI：9.1-11.3]、イリノテカン及びセツキシマブの併用療法による OS の中央値 10.7 ヵ月 [95% CI：9.6-11.3] を報告した(12)。ただし、この試験でのイリノテカンは 5-FU と併用されていない。Giantonio らは E3200 試験におけるイリノテカン及び 5-FU 主体の前治療後の FOLFOX による OS として 10.8 ヵ月を報告した(9)。Aflibercept と FOLFIRI の併用療法による OS の中央値は 13.5 ヵ月であり、この値は Giantonio らの試験で FOLFOX と併用したベバシズマブでの OS の中央値 12.9 ヵ月と同様に、標準療法からの大きな臨床的改善を表すと考えられる。PFS についても同様の比較が可能である。Aflibercept と FOLFIRI の併用療法による PFS の中央値は 6.9 ヵ月であり、この値は標準的な化学療法の第 III 相試験の成績として文献中に報告されている値（2.6～4.7 ヵ月）より高い(9)(10)(12)(13)(16)。

主要評価項目での明瞭な p 値（= 0.0032）及びすべての評価項目での一貫した成績に基づき、EFC10262 試験によって意味のある臨床的利点が立証されている。日本人については、EFC10262 試験と同様の患者集団（ベバシズマブ前治療の有無の割合を除く）に対して、同様の用法・用量を用いた EFC11885 試験を実施し、奏効率は 8.3% [95% CI：1.3-15.3%]、PFS の中央値は 5.42 ヵ月 [95% CI：4.140-6.702]、OS の中央値は 15.59 ヵ月 [95% CI：11.203-19.811] であった。PFS 及び OS は EFC10262 試験を含む公表文献 4 報の計 5 試験の FOLFIRI 群のメタ解析の結果を数字的に上回っており、日本人における有効性が見込まれると考えられた。有効性に関しては、これらの試験結果に基づいて承認申請することが可能と考えられる。

ベバシズマブ前治療歴のある被験者における aflibercept の有効性は、本試験では事前に計画されたサブグループ解析により検討した。ベバシズマブ前治療ありの被験者は 373 名がランダム化されており、全世界から被験者が組み入れられた。北米で登録された被験者は 74%（102/138 名）が一次治療設定でベバシズマブによる前治療を受けており（IVRS 時）、試験実施当時のこの地域における医療環境を概ね反映するものである(17)。

OS 及び PFS に対する aflibercept の効果は、ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず一貫していることが示された。ピボタル試験での興味深い結果として、プラセボ群のベバシズマブ前治療ありは前治療なしに比べ PFS が特に低く（ベバシズマブ前治療あり：3.9 ヵ月、なし：5.4 ヵ月）、一方で aflibercept 群ではこのような差がなかった（あり：6.7 ヵ月、なし： 6.9 ヵ月）。

EFC10262 試験は、1 つのピボタル試験のみで申請を可能とするために、十分な検出力を備えた多施設共同、国際共同第 III 相試験としてデザインされた。その結果、主要評価項目である OS のみならず副次評価項目の PFS、奏効率の主解析に加え、大部分のサブグループ解析、感度解析においても一貫した aflibercept の効果が裏付けられた。

一方、日本人を対象にした EFC11885 試験では比較対照（プラセボ）を設けなかった。主要評価項目である奏効率は 8.3%と EFC10262 試験（19.8%）より低かった。奏効率が低かった原因の 1 つにベバシズマブ前治療の有無が考えられた。EFC10262 試験の aflibercept 群ではベバシズマブ前治療あり（11.7%［19/162 名］）は前治療なし（23.3%［86/369 名］）より奏効率が顕著に低く、プラセボ群（前

治療あり 8.4%［14/167 名］、前治療なし 12.4%［45/363 名］）との差は前治療なしでは 10.9%あるが、前治療ありでは 3.3%と小さかった。表 1に示した分子標的薬の第 III 相試験はいずれも OS 又は PFS に有意差が認められた試験である。これらの試験においても前治療ありが 100%の ML18147 試験の奏効率の差は 1.5%（5.4%、3.9%）、RAISE 試験の差は 0.9%（13.4%、12.5%）と差は小さく、有意差は認められなかった。一方、前治療ありの割合が低かった E3200 試験（あり：0%）の差は 14.1%（22.7%、8.6%）、EPIC 試験（あり：約 13%）の差は 12.2%（16.4%、4.2%）、20050181 試験（あり：約 20%）の差は 25%（35%、10%）といずれも有意差が認められた。また、近年、本邦で実施されたオキサリプラチンをベースとするレジメンが無効となった転移性結腸・直腸癌患者に対する FOLFIRI+ベバシズマブ併用による二次治療を検討した 2 試験（CR0802 試験(18)及び EAGLE 試験(19)）においても同様の傾向が報告されている。CR0802 試験と EAGLE 試験のベバシズマブ前治療ありの被験者の割合は、77.5%（69/89 名）及び 100%であり、奏効率は 10.1%（9/89 名）及び 10.9%（40/367 名）であった。EFC11885 試験のベバシズマブ前治療ありの割合は約 80%と高く、奏効率が低くなった一因と考えられた（EFC10262 試験の前治療ありは約 30%）。

さらに、EFC11885 試験では 5 名の PR 例に加え、5 名の PRin 例（4 週以後の PR の確定には至らず）があり、抗腫瘍効果はみられ、DCR（CR+PR+SD）は 80%と EFC10262 試験の aflibercept 群（85.7%）と同程度みられた。薬剤の有効性を評価するうえで重要な評価項目である OS（15.59 ヵ月）、PFS（5.42 ヵ月）の結果は、EFC10262 試験の aflibercept 群の結果と整合性があることを示し、日本人に対する aflibercept の効果が窺えた。

日本の臨床現場における aflibercept の使用患者は、EFC11885 試験と同様にベバシズマブ前治療ありの症例が多いと考えられ、OS、PFS に対するベバシズマブ前治療の影響を EFC10262 試験の aflibercept 群のベバシズマブ前治療の有無を比べることで検討した。その結果、OS、PFS とも前治療の有無による差はほとんどなく（OS：なし 13.9 ヵ月、あり 12.5 ヵ月、PFS：なし 6.9 ヵ月、あり 6.7 ヵ月）、OS、PFS に対するベバシズマブ前治療の有無の影響はほとんどないと考えられた。

また、EFC11885 試験の PK において、遊離形／結合形 aflibercept 比が 1 を超えており、内因性 VEGF に結合するための遊離形 aflibercept が過剰に存在し、目標有効用量に達していると考えられた。

EFC11885 試験の投与群は aflibercept 群のみであったため、ヒストリカル対照として、EFC10262 試験を含む公表文献 4 報の計 5 試験の FOLFIRI（+プラセボ）群についてメタ解析を行い、比較した。なお、奏効率について、ベバシズマブ前治療の割合（16-100%）、評価者（第三者評価、主治医評価）、4 週後の奏効の確定（必要、不要）に試験間でバラツキがあり、今回は検討しなかった。

メタ解析の総患者数は 1,793 名、PFS の中央値は 4.57 ヵ月 [95% CI : 4.26-4.89]、OS の中央値は 11.45 ヵ月 [95% CI：10.94-11.96] であった。日本人 62 名が組み入れられた aflibercept 単群の EFC11885 試験の結果は PFS：5.42 ヵ月、OS：15.59 ヵ月であり、メタ解析の結果を数字的にはいずれも上回っている。

これらのことから、日本人を対象とした臨床試験では比較対照がなく、限定的な解釈ではあるものの、日本人の転移性結腸・直腸癌に対して FOLFIRI に併用する aflibercept の効果は認められ、日本人にも海外第 III 相試験と同様の有効性が期待できると考えられた。

4.7.1　結論

海外試験において、オキサリプラチンを含むレジメンによる前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者に、FOLFIRI に aflibercept 4 mg/kg q2w で併用投与したところ、FOLFIRI のみによる治療と比較して OS が改善された。また、この有効性の証明は PFS の延長及び奏効率の増加により裏付けられた。国内試験において、奏効率は低かったものの抗腫瘍製剤として重要な評価項目である OS、PFS の値は、海外の患者と整合性があることを示しており、日本人においても海外と同様の有効性が期待できることが窺われた。

Aflibercept は、オキサリプラチン主体の一次治療後にイリノテカンとの併用療法として OS のベネフィットが立証された最初の VEGF 阻害治療薬である。Aflibercept は、転移性結腸・直腸癌の治療において、臨床的に意味のある改善を示し、転移性結腸・直腸癌患者にとって新規の治療選択肢となり得ると考えられた。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

VEGF 阻害薬の類薬の安全性プロファイルの特徴として、高血圧、蛋白尿、血栓塞栓症、出血、消化管穿孔、創傷治癒遅延、可逆性後白質脳症症候群などが挙げられる(20)。

非臨床における安全性薬理試験及び毒性試験では、薬理作用を示す用量で aflibercept を投与すると一部正常組織の血管密度の低下、血圧上昇、創傷修復及び治癒の遅延が発現することが様々な動物種で示されている。サルでは鼻出血、全身の微小血管の変化、骨成長板の成熟の遅延、骨軟骨性外骨腫及び腎毒性が認められた。これらの影響は VEGF 阻害薬の薬理作用と関連する。中枢神経系、心機能及び呼吸機能に対する大きな影響はなかった（[Module 2.4]）。

本剤の安全性評価は、既治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に aflibercept／プラセボと FOLFIRI を併用した海外第 III 相試験（EFC10262）、同様の患者を対象に FOLFIRI を併用した国内第 II 相試験（EFC11885）及び国内第 I 相試験（TCD10794）、並びに固形癌患者を対象に aflibercept の単剤投与期間を設けた、S-1 と併用した国内第 I 相試験（TED10089）に基づいて行った。なお、日本人の評価に関して、FOLFIRI との併用時の評価は EFC11885 試験及び TCD10794 試験（4 mg/kg 群）の併合解析（国内試験の併合解析）のデータで行い、単剤の評価は TED10089 試験の単剤投与期のデータで行った。

5.2　試験対象集団の定義

安全性の評価項目の解析対象は、安全性解析対象集団（ランダム化又は登録された被験者のうち、試験薬［治験薬又は FOLFIRI］の投与を 1 回以上受けた被験者）とし、実際に投与された薬剤の投与群で解析を行った。一部の化学療法剤やプラセボのみを投与した場合を含め、試験薬を部分的にでも投与した被験者は安全性解析対象集団に含めた。

5.3　試験における曝露状況

5.3.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

EFC10262 試験の安全性解析対象集団の被験者数は、ITT 集団（ランダム化されたすべての被験者）1,226 名から各群 5 名の未投与例を除外した 1,216 名（aflibercept 群 611 名、プラセボ群 605 名）であった。なお、aflibercept 群の安全性解析対象集団には、プラセボ群にランダム化されたが aflibercept を 1 回以上誤投与された 4 名を含めた。Aflibercept 群では aflibercept を合計 5,632 サイクル投与し、サイクル数の中央値は 7.0 サイクル（範囲：1～35）であり、プラセボ群ではプラセボを合計 6,035 サイクル投与し、サイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～67）であった。両投与群の曝露期間の中央値は aflibercept 群 17.9 週（範囲：2～85）、プラセボ群 18.0 週（範囲：2～135）、RDI の中央値はそれぞれ 0.83（範囲：0.1～1.1）、0.92（範囲：0.2～1.1）であった。

Aflibercept／プラセボの用法・用量の変更（減量、中断、休薬）は、aflibercept 群 16.7%、プラセボ群 4.8%に行われ、aflibercept 群が高かった。イリノテカンの用法・用量の変更は、それぞれ 37.2%、22.6%、5-FU の用法・用量の変更はそれぞれ 39.1%、21.7%であり、いずれの薬剤も aflibercept 群が高かった。

次サイクル投与の延期は、aflibercept 群（77.7%）がプラセボ群（69.4%）より高かった。次サイクル投与の延期は、両投与群とも用法・用量の変更より大幅に高かった。

Aflibercept 群とプラセボ群で曝露期間は同程度であったが、aflibercept 群で次サイクル投与の延期が多かったため、サイクル数の中央値は、aflibercept 群がわずかに低かった。両群における aflibercept／プラセボ、イリノテカン及び 5-FU の RDI の中央値はいずれも 0.80 を上回り、aflibercept／プラセボ及び FOLFIRI は全体的に計画用量に近い用量を投与した（[Module 2.7.4 の 1.2.2.1 項]）。

試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の用法・用量の変更に至った主な TEAE は、下痢（aflibercept 群 16.2%、プラセボ群 6.4%）、口内炎（11.9%、5.0%）、好中球減少症（9.8%、9.3%）、高血圧（6.2%、0.3%）、疲労（4.4%、2.1%）、蛋白尿（4.1%、0.5%）であり、いずれの TEAE も aflibercept 群の発現率がプラセボ群より高かった。

Aflibercept 群で次サイクル投与の延期に至った主な TEAE は、好中球減少症（aflibercept 群 36.2%、プラセボ群 33.4%）、下痢（12.1%、5.0%）、高血圧（10.8%、0.8%）、疲労（9.0%、5.3%）、口内炎（8.5%、3.1%）、蛋白尿（3.4%、1.2%）、血小板減少症（3.3%、2.0%）であった。感染に関しては、両投与群とも各基本語（PT）では少数例であったが、器官別大分類（SOC）でまとめると、感染症および寄生虫症はそれぞれ 16.0%、8.4%であった。いずれの TEAE も aflibercept 群の発現率がプラセボ群より高かった（[Module 2.7.4 の 2.1.4.2.1 項]）。

5.3.2　国内第 II 相試験（EFC11885）

EFC11885 試験では登録された 62 名全例に投与が行われ、安全性解析対象集団の被験者数は、62 名であった。Aflibercept のサイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～26）、曝露期間の中央値は 21.07 週（範囲：2.0～72.9）、RDI の中央値は 0.72（範囲：0.2～1.0）であった。イリノテカン及び 5-FU の RDI の中央値は、それぞれ 0.65 及び 0.71 であった。

Aflibercept の用法・用量の変更は 30.6%、イリノテカンの用法・用量の変更は 64.5%、5-FU の用法・用量の変更は 50.0%であった。

次サイクル投与の延期は 85.5%であった。次サイクル投与の延期は、用法・用量の変更より高かった [Module 2.7.4 の 1.2.2.2 項]。

試験薬の用法・用量の変更に至った主な TEAE は、好中球減少症（71.0%）、高血圧、蛋白尿（各 22.6%）、下痢（21.0%）、口内炎（17.7%）、食欲減退（16.1%）、疲労（14.5%）であった。感染に関しては、各 PT では少数例であったが、SOC でまとめると、感染症および寄生虫症は 14.5%であった。

次サイクル投与の延期に至った主な TEAE は、好中球減少症（71.0%）、高血圧（21.0%）、口内炎、食欲減退、疲労（各 14.5%）であった。感染に関しては、各 PT では少数例であったが、感染症および寄生虫症（SOC）でまとめると 14.5%であった（[Module 2.7.4 の 2.1.4.2.2 項]）。

本試験で投与した試験薬への曝露状況は、EFC10262 試験の aflibercept 群での状況と大きな違いはなかった。

5.3.3　国内第 I 相試験（TCD10794）

TCD10794 試験では 4 mg/kg 群に登録された 13 名全例に投与が行われ、安全性解析対象集団の被験者数は、13 名であった。Aflibercept 4 mg/kg 群のサイクル期間の中央値は 10.0 サイクルであり、RDI の中央値は 0.6763（範囲：0.562～0.998）であった。4 mg/kg 群のイリノテカン及び 5-FU の RDI はそれぞれ、0.6244（範囲：0.448～0.999）及び 0.6975（範囲：0.528～0.999）であった。

4 mg/kg 群では、aflibercept の減量は 118 サイクル中 1 サイクル、次サイクル投与の延期は 118 サイクル中 66 サイクルであった（[Module 2.7.4 の 1.2.2.3 項]）。

Aflibercept 4 mg/kg 群において、試験薬の減量又は次サイクル投与の延期に至った主な TEAE は、好中球減少症（92.3%）、口内炎、疲労（各 38.5%）、食欲減退、高血圧、歯肉炎、蛋白尿（各 23.1%）、発熱性好中球減少症、発声障害、血小板数減少（各 15.4%）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.4.2.3 項]）。

本試験における aflibercept 4 mg/kg 群の aflibercept、イリノテカン及び 5-FU の曝露状況は、EFC10262 試験の aflibercept 群での状況と大きな違いはなかった。

5.3.4　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）

TED10089 試験では登録された 13 名全例（2 mg/kg 群 10 名、4 mg/kg 群 3 名）に投与が行われ、安全性解析対象集団の被験者数は、13 名であった。Aflibercept を単剤で投与した期間は最初の 1 投与のみであり、2 投与目以後は S-1 と併用した。単剤投与期における aflibercept の投与は全例、規定どおり 1 回（2 mg/kg 又は 4 mg/kg）の投与が行われた（[Module 2.7.4 の 1.2.2.4 項]）。

5.4　　有害事象

海外第 III 相試験（EFC10262）、国内第 II 相試験（EFC11885）及び国内第 I 相試験（TCD10794）は、いずれも転移性結腸・直腸癌患者を対象として FOLFIRI 併用下で aflibercept（又はプラセボ）を投与した試験であり、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（人種を除く）に試験間での重要な違いはみられなかった。このことから、日本人の評価に関して、EFC11885 試験及び TCD10794 試験（4 mg/kg 群）の併合解析に基づいて評価する。国内試験の個々の試験結果の詳細は [Module 2.7.4] に示す。

全グレードの TEAE に関しては、EFC10262 試験で 5%以上、国内試験の併合解析で 10%以上、グレード 3/4 の TEAE に関しては、EFC10262 試験で 2%以上、国内試験の併合解析で 5%以上発現した事象の要約を [Module 2.7.4 表 71] に示す。

5.4.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

両投与群のほぼ全例（aflibercept 群 99.2%、プラセボ群 97.9%）に TEAE が発現し、グレード 3/4 の発現率は、aflibercept 群（83.5%）がプラセボ群（62.5%）より高かった。重篤な TEAE（48.1%、32.7%）及びすべての試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の投与中止に至った TEAE（26.8%、12.1%）の発現率は、aflibercept 群がプラセボ群よりそれぞれ 10%以上高かった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.1.1 項]）。

40%以上発現した TEAE は、aflibercept 群では、下痢（69.2%）、悪心（53.4%）、口内炎（50.1%）、疲労（47.8%）、高血圧（41.2%）、プラセボ群では、下痢（56.5%）、悪心（54.0%）であった。10%以上発現したグレード 3/4 の TEAE は、aflibercept 群では、好中球減少症（25.0%）、下痢（19.3%）、高血圧（19.1%）、口内炎（12.8%）、疲労（12.6%）、プラセボ群では、好中球減少症（22.0%）のみであった。

両投与群で 10%以上差がみられた（aflibercept 群が高い）TEAE は、高血圧（41.2%、10.7%）、発声障害（25.4%、3.3%）、鼻出血（27.7%、7.4%）、口内炎（50.1%、32.9%）、体重減少（31.9%、14.4%）、頭痛（22.3%、8.8%）、下痢（69.2%、56.5%）であった。5%以上差がみられたグレード 3/4 の TEAE は、高血圧（19.1%、1.5%）、下痢（19.3%、7.8%）、口内炎（12.8%、4.6%）であった。

イリノテカン及び 5-FU で特徴的な TEAE である下痢、5-FU で特徴的な TEAE である口内炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は、FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与したことにより上昇した。

その他の化学療法による随伴症状及び癌患者で頻発する TEAE の発現率に両投与群で差はなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.1.2 項]）。

40%以上発現した因果関係が否定できない TEAE 及び 10%以上発現した因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は、因果関係を問わない TEAE 及びグレード 3/4 の TEAE とほぼ同じであった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.1.3 項]）。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE をグループ化用語で分類して解析した。このグループ化は海外第 I 相及び第 II 相試験での安全性プロファイル、並びに VEGF 阻害薬に特徴的な既知のリスクに基づいて行った。グループ化用語として、「高血圧」、「出血」、「心機能障害」、「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」、「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」、「瘻孔」、「消化管穿孔」、「創傷治癒障害」、「骨壊死」、「可逆性後白質脳症症候群関連事象」、「血栓性微小血管症（TMA）」、「溶血性尿毒症症候群（HUS）」、「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）」、「急性薬物反応」、「蛋白尿」を設けた。

「高血圧」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.2 項]）

「高血圧」の発現率は、aflibercept 群（41.4%）がプラセボ群（10.7%）より高かった。特に、グレード 3 の発現率は、aflibercept 群がプラセボ群より顕著に高かった（aflibercept 群 19.1%、プラセボ群 1.5%）。

発現例（253 名、65 名）において、初回発現時期は両投与群の半数以上が 2 サイクル以内であり、初回発現までの期間の中央値は両投与群でほぼ同じであった（28.0 日、29.0 日）。投与期間中の発現回数は、両投与群で 1 回又は 2 回の割合が 80%を上回り（85%［1 回：64.4%、2 回：20.6%］、87.7%［1 回：76.9%、2 回：10.8%］）、発現持続期間（最長を集計）の中央値は、aflibercept 群では 21.0 日、プラセボ群で 4.0 日であった。発現例の多くは一般的な降圧剤の投与で回復し、管理可能であったが、aflibercept 群 11.5%（29 名、全被験者の 4.7%）、プラセボ群 1.5%（1 名）が治験薬の投与中止に至った。40%以上に使用された降圧剤の種類は、カルシウム拮抗薬（CCB）（70.8%、41.5%）及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（53.0%、46.2%）で、頻度は aflibercept 群が高かったが両投与群に選択薬剤の差はなかった。

登録時に高血圧の病歴を有する被験者の割合は、両投与群に差はなかった（42.9%、43.8%）。この集団における aflibercept 群の発現率（46.6%［グレードの悪化］）は、全体の発現率と同程度であったが、グレード 3/4 の発現率（27.9%）は、全体の発現率（19.3%）より高かった。NCI-CTCAE v3.0 のグレード 3 は「2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する」となっており、治験参加前から降圧剤を投与している場合には、投与中の降圧剤を変更することのみで、グレード 3 に該当する。このことが、グレード 3/4 の TEAE の発現率が高かった理由の可能性がある。

「出血」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.3 項]）

「出血」の発現率は、aflibercept 群（37.8%）がプラセボ群（19.0%）より高かった。両投与群ともに、最も発現率が高かった TEAE は鼻出血（27.7%、7.4%）であり、aflibercept 群の約 70%、プラセボ群の約 40%を占めていた。また、消化管の出血（10.0%、5.1%）の発現率は、aflibercept 群がプラセボ群より高かった。グレード 3/4 の発現率は両投与群で同程度であり（2.9%、1.7%）、消化管の出血、血尿及びストーマ部出血などが発現した。胃腸出血（十二指腸出血）で aflibercept 群の 1 名が死亡した。

発現例（231 名、115 名）において、初回発現時期は両投与群の半数以上が 3 サイクル以内であり、初回発現までの期間の中央値は両投与群でほぼ同じであった（36.0 日、36.5 日）。投与期間中の発現回数は、aflibercept 群では 1 回が 55.0%であったが、プラセボ群では 1 回が 86.1%であった。発現例の多くは治験薬の用法・用量の変更はなかったが、aflibercept 群 5.2%（12 名）、プラセボ群 0.9%（1 名）が治験薬の投与中止に至った。

「心機能障害」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.4 項]）

「心機能障害」の発現率は、aflibercept 群 0.3%（2 名、うっ血性心不全、急性肺水腫が各 1 名）で、いずれの発現例も高血圧の併発はなかった。プラセボ群では「心機能障害」の発現はなかった。

「ATE」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.5 項]）

「ATE」の発現率は、aflibercept 群で 2.6%（16 名）、プラセボ群で 1.5%（9 名）であった。主な TEAE は狭心症、心筋梗塞、心臓内血栓などの心虚血由来の TEAE であり（1.5%、1.0%）、その他に一過性脳虚血発作、脳血管発作、塞栓症、虚血性大腸炎などが発現した。グレード 3/4 は、aflibercept 群の 1.8%（11 名）、プラセボ群の 0.5%（3 名）に発現したが、致死的な TEAE は発現しなかった。Aflibercept 群では、発現例 16 名中 10 名（62.5%）が、プラセボ群では、9 名中 1 名（11.1%）が治験薬の投与を中止した。

「VTE」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.6 項]）

「VTE」の発現率は、aflibercept 群（9.3%）がプラセボ群（7.3%）よりわずかに高かった。一方、グレード 3/4 の発現率は両投与群で同程度（7.9%、6.3%）であり、半数以上は肺塞栓症であった（4.6%、3.5%）。

発現例（57 名、44 名）において、初回発現までの期間の中央値に両投与群で差はなかった（80.0 日、79.0 日）が、治験薬の投与中止は、aflibercept 群（45.6%）がプラセボ群（36.4%）より高かった。また、aflibercept 群の 1 名が肺塞栓症により死亡に至った。

「瘻孔」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.7 項] [Module 2.7.4 の 2.1.5.8 項]）

「消化管由来の瘻孔」の発現率は、aflibercept 群 1.1%（7 名）、プラセボ群 0.3%（2 名）であり、「消化管以外に由来する瘻孔」の発現率は、aflibercept 群 0.3%（2 名）、プラセボ群 0.2%（1 名）であった。そのうち約半数例は回復し、死亡に至った TEAE はなかった。

「消化管穿孔」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.9 項]）

「消化管穿孔」の発現率は、両投与群とも各 0.5%（各 3 名）であり、グレード 3/4 は aflibercept 群で 3 名に、プラセボ群で 2 名に発現した。また、aflibercept 群の 1 名が回腸穿孔により死亡に至った。

「創傷治癒障害」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.10 項]）

「創傷治癒障害」の発現率は、aflibercept 群 0.5%（3 名）、プラセボ群 0.8%（5 名）であった。Aflibercept 群はいずれもグレード 2/3 であったが、プラセボ群ではいずれもグレード 1 であった。Aflibercept 群では、いずれも治験薬の用法・用量の変更に至ったが、プラセボ群では、治験薬の用法・用量の変更には至らなかった。Aflibercept 群で発現した「創傷治癒障害」は、いずれも他の TEAE の併発事象であった。

「骨壊死」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.11 項]）

「骨壊死」の発現例は、aflibercept 群で 2 名であった。1 名は、ビスホスホネートの投与歴はなかったが、抜歯後に顎骨壊死が発現し、3 週間後に回復した。他の 1 名は、歯科手術との関連はなく、ビ

スホスホネートを 10 ヵ月間投与した後に顎骨壊死が発現した。ビスホスホネートの投与中止後、約 6 ヵ月後に PD により死亡した。死亡時点において顎骨壊死は未回復だった。骨壊死の発現した 2 名とも、治験終了まで治験薬の投与を継続した。

「可逆性後白質脳症症候群関連事象」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.12 項]）

「可逆性後白質脳症症候群関連事象」の発現例はなかった。

「TMA」、「HUS」及び「TTP」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.13 項]）

グレード 1 の「TMA」が、aflibercept 群で 1 名に発現した。当該被験者では、サイクル 12 にグレード 2 の高血圧、グレード 1 の蛋白尿及び軽微な血小板減少症が発現した。エナラプリルを投与し、2 週間後に血小板数が低下したが、破砕赤血球はみられなかった。神経学的症状は発現せず、腎機能は正常範囲内であり、主治医は腎生検を行わなかった。

「HUS」及び「TTP」の発現例はなかった。

「急性薬物反応」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.14 項]）

「急性薬物反応」の発現率は、両投与群で各 4.3%（26 名）であり、グレード 3/4 も両投与群で各 0.5%（3 名）であった。主な TEAE は過敏症（aflibercept 群 : 1.8%、プラセボ群 : 2.5%）、潮紅（0.3%、1.5%）、蕁麻疹（1.1%、0.2%）であった。

発現例（26 名、26 名）において、初回発現までの期間の中央値に両投与群で大きな差はなかった（21.0 日、24.0 日）。投与期間中の発現回数は、aflibercept 群では 1 回が 92.3%であったが、プラセボ群では 1 回が 69.2%と低かった。また、プラセボ群では 5 回以上が 15.4%と複数回の発現例が多かった。両投与群の各 2 名が治験薬の投与中止に至った。

「尿蛋白」（[Module 2.7.4 の 3.5.1 項]）

「尿蛋白」の発現率は、aflibercept 群 62.2%、プラセボ群 40.7%であった。多くの被験者で「蛋白尿」の重症度はグレード 1/2 であり、グレード 3/4 の「蛋白尿」が発現した被験者数は、aflibercept 群で 7.9%、プラセボ群で 1.2%であった。ネフローゼ症候群は 2 名（いずれも aflibercept 群）に発現し、発現時期はいずれも試験薬の投与早期の段階（サイクル 2 及びサイクル 3）であった。両事象ともに、aflibercept の投与中止から短期間（4 週間及び 8 週間）で回復し、腎機能障害の事象は発現しなかった。

発現例（380 名、246 名）において、初回発現時期は両投与群の半数以上が 3 サイクル以内であり、初回発現までの期間の中央値は両投与群でほぼ同じであった（42.0 日、43.0 日）。グレード 2 以上の発現持続期間（最長）の中央値はそれぞれ 27.0 日、16.0 日であった。試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の用法・用量の変更は aflibercept 群 62 名、プラセボ群 10 名に行われ、これらのうち、aflibercept 群の 36 名に試験薬の投与中止（一部投与中止を含む）が行われた（プラセボ群ではなかった）。

5.4.2　国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験）

国内試験の併合解析における TEAE 及びグレード 3/4 の TEAE の発現率は、それぞれ 100%及び 89.3%で、EFC10262 試験の aflibercept 群と同様の発現率であった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.2.1 項]）。

40%以上発現した TEAE は、食欲減退、好中球減少症（各 77.3%）、下痢（72.0%）、疲労（68.0%）、悪心（62.7%）、口内炎（53.3%）、脱毛症、高血圧（各 50.7%）、鼻出血（46.7%）であった。10%以上発現したグレード 3/4 の TEAE は、好中球減少症（64.0%）、高血圧（29.3%）、下痢（17.3%）、食欲減退（10.7%）であった。

国内試験の併合解析における TEAE の発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった TEAE は、食欲減退（国内試験の併合解析 77.3%、EFC10262 試験 31.9%）、好中球減少症（77.3%、39.0%）、脱毛症（50.7%、26.8%）、蛋白尿（30.7%、10.3%）、疲労（68.0%、47.8%）、鼻出血（46.7%、27.7%）、発声障害（38.7%、25.4%）、鼻咽頭炎（14.7%、4.3%）であった。国内試験の併合解析より EFC10262 試験が 10%以上高かった TEAE は、体重減少（8.0%、31.9%）、無力症（1.3%、18.3%）、呼吸困難（1.3%、11.8%）であった。

国内試験の併合解析におけるグレード 3/4 の TEAE の発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった TEAE は、好中球減少症（64.0%、25.0%）、高血圧（29.3%、19.1%）であった。国内試験の併合解析より EFC10262 試験が 10%以上高かった TEAE はなかった。

国内試験の併合解析と EFC10262 試験間で差がみられた TEAE について、疲労と無力症は、足し合わせるとほとんど差がなかった。国内試験の併合解析では食欲減退が高かったが、悪心、嘔吐、脱水（6.7%）は EFC10262 試験と同程度の発現率であり、体重減少は EFC10262 試験より低く、ほとんどがグレード 1～2 であった。尿蛋白、好中球減少症は臨床検査値においても日本人で多く発現していた。鼻出血はほとんどがグレード 1 と軽度であり、グレード 3/4 の発現はなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.2.2 項]）。

40%以上発現した因果関係が否定できない TEAE 及び 10%以上発現したグレード 3/4 の因果関係が否定できない TEAE は、因果関係を問わない TEAE とほぼ同じであった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.2.3 項]）。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE をグループ化用語で分類して解析した。

国内試験の併合解析の発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かったグループ用語は、「出血」（国内試験の併合解析 54.7%、EFC10262 試験 37.8%）のみであった。「出血」において、国内試験の併合解析の発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった TEAE は、鼻出血（46.7%、27.7%）のみであった。

国内試験の併合解析の発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かったグレード 3/4 のグループ用語は、「高血圧」（29.3%、19.3%）のみであった。

「高血圧」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.2 項]）

「高血圧」の発現率は、50.7%であり、EFC10262 試験の aflibercept 群（41.4%）より高かった。この差は、グレード 3 の発現率が国内試験の併合解析で高かったことによると考えられた（国内試験の併合解析 29.3%、EFC10262 試験 19.1%）。

発現例（38 名）において、初回発現時期が 2 サイクル以内の割合は 47.4%であり、初回発現までの期間の中央値は 37.0 日であった。EFC10262 試験の aflibercept 群（28.0 日）よりも国内試験の併合解析の初回発現時期が遅かった。投与期間中の発現回数は、1 回が 89.5%、発現持続期間（最長）の中央値は 108.0 日であった。EFC10262 試験の aflibercept 群（1 回が 64.4%）より発現回数は少なかったが、発現持続期間（最長）（aflibercept 群 21.0 日）は長かった。発現例の多くは一般的な降圧剤の投与で回復（71.1%）し、管理可能であり、治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。主な降圧薬の種類は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（76.3%）及び CCB（68.4%）、ACE 阻害薬（13.2%）で、EFC10262 試験の aflibercept 群と比べると、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（23.7%）が高く、ACE 阻害薬（53.0%）が低かった。

登録時に高血圧の病歴を有する被験者は 49.3%であり、この集団における発現率は 40.5%であった。いずれも EFC10262 試験の aflibercept 群（病歴 42.9%、発現率 46.6%）と同程度であった。病歴がない被験者の発現率は、国内試験の併合解析（60.5%）が EFC10262 試験の aflibercept 群（37.5%）より高かった。また、国内試験の併合解析では、高血圧の病歴を有する被験者より、病歴がない被験者での発現率が高く、血圧のモニタリングは高血圧の病歴がない患者でも同様に行う必要があると考えられた。

「出血」（[Module 2.7.4 の 2.1.5.3 項]）

「出血」の発現率は、54.7%であり、最も発現率が高かった TEAE は鼻出血（46.7%）であった。EFC10262 試験の aflibercept 群（「出血」37.8%、鼻出血 27.7%）より、いずれも高かったが、「出血」の中に占める割合は同程度であった。

発現例（41 名）において、初回発現時期が 3 サイクル以内の割合は、68.3%であり、初回発現までの期間の中央値は 27.5 日であった。EFC10262 試験の aflibercept 群（36.0 日）よりも国内試験の併合解析の初回発現時期が早かった。投与期間中の発現回数は、1 回が 63.4%、2 回が 19.5%（計 82.9%）であり、EFC10262 試験の aflibercept 群（77.9%）と同程度であった。発現例のうち、治験薬の用法・用量の変更を行ったのは 1 名（2.4%）のみであり、治験薬の投与中止に至った被験者はおらず、グレード 3/4 の TEAE の発現もなかった。

「尿蛋白」（[Module 2.7.4 の 3.5.2 項]）

「尿蛋白」の発現率は、78.7%であった。多くの被験者で、「蛋白尿」の重症度はグレード 1/2 であり、残りはいずれもグレード 3 であった（17.3%）。

発現例（59 名）において、初回発現時期は 3 サイクル以内が 66.1%であり、初回発現までの期間の中央値は 39.0 日であった。グレード 2 以上の発現持続期間（最長）の中央値は 29.0 日であった。試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の用法・用量の変更は 18 名に行われ、これらのうち、3 名に試験薬の投与中止（一部投与中止を含む）が行われた。

その他のグループ化用語

「心機能障害」では 1 名（1.3%）に心筋症が発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.4 項]）。

「VTE」では 1 名（1.3%）に静脈血栓症が発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.6 項]）。

「消化管由来の瘻孔」では 1 名（1.3%）に腸膀胱瘻が発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.7 項]）。

「消化管以外に由来する瘻孔」では 1 名（1.3%）に女性生殖器瘻が発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.8 項]）。

「骨壊死」では 1 名（1.3%）に顎骨壊死が発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.11 項]）。

国内試験の併合解析では「可逆性後白質脳症症候群関連事象」の発現はなかったが、国内第 I 相試験（TED10089）において、可逆性後白質脳症症候群が 1 名に発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.12 項]）。

「急性薬物反応」では、蕁麻疹が 2 名（2.7%）に、薬物過敏症、潮紅が各 1 名（1.3%）に発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.5.14 項]）。

「TMA」が 2 名に発現した。「HUS」、「TTP」は発現しなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.5.13 項]）。

「ATE」、「消化管穿孔」、「創傷治癒障害」は発現しなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.5.5 項] [Module 2.7.4.2.1.5.9 項] [Module 2.7.4 の 2.1.5.10 項]）。

5.4.3　国内第 II 相試験（EFC11885）

TEAE は 62 名全例、グレード 3/4 の TEAE は 90.3%（56 名）、重篤な TEAE は 32.3%（20 名）に発現した。そのうち、因果関係が否定できない TEAE は 62 名全例、因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は 90.3%（56 名）、因果関係が否定できない重篤な TEAE は 21.0%（13 名）に発現した。死亡に至った TEAE は発現せず、試験薬の投与中止に至った TEAE は 17.7%（11 名）に発現した（[Module 2.7.4 の 2.1.1.3.1 項]）。

40%以上発現した TEAE は、好中球減少症、食欲減退（各 74.2%）、下痢（67.7%）、疲労（62.9%）、悪心（58.1%）、脱毛症（48.4%）、高血圧、口内炎（各 46.8%）、鼻出血（40.3%）であった。10%以上発現したグレード 3/4 の TEAE は、好中球減少症（61.3%）、高血圧（27.4%）、下痢（19.4%）、食欲減退（12.9%）であり、その多くは因果関係が否定できない TEAE であった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.3.2 項] [Module 2.7.4 の 2.1.1.3.3 項]）。

5.4.4　国内第 I 相試験（TCD10794）

Aflibercept 4 mg/kg 群について、TEAE は 13 名全例、グレード 3/4 の TEAE は 84.6%（11 名）、重篤な TEAE は 15.4%（2 名）に発現した。そのうち、因果関係が否定できない TEAE は 13 名全例、因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は 84.6%（11 名）、因果関係が否定できない重篤な TEAE

は 7.7%（1 名）に発現した。死亡に至った TEAE 及び試験薬の投与中止に至った TEAE は発現しなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.4.1 項]）。

40%以上発現した TEAE は、好中球減少症、食欲減退、下痢、疲労（各 92.3%）、発声障害、悪心、口内炎（各 84.6%）、鼻出血（76.9%）、高血圧（69.2%）、脱毛症（61.5%）、嘔吐（53.8%）、頭痛（46.2%）であり、10%以上発現したグレード 3/4 の TEAE は、好中球減少症（76.9%）、高血圧（38.5%）、発熱性好中球減少症、口内炎（各 15.4%）であり、その多くは因果関係が否定できない TEAE であった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.4.2 項] [Module 2.7.4 の 2.1.1.4.3 項]）。

5.4.5　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）

サイクル 1 で S-1 の投与を開始するまでの単剤投与期について記載する。

Aflibercept 4 mg/kg 群について、TEAE は 3 名全例、グレード 3/4 の TEAE は 33.3%（1 名）、重篤な TEAE は 33.3%（1 名）に発現した。そのうち、因果関係が否定できない TEAE は 3 名全例、因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は 33.3%（1 名）に発現し、因果関係が否定できない重篤な TEAE は発現せず、死亡に至った TEAE はなかった。

2 名以上発現した TEAE は高血圧（2 名、66.7%）、グレード 3/4 の TEAE は高血圧（1 名、33.3%）のみであり、いずれも因果関係が否定できなかった。重篤な TEAE は 2 件（食欲減退、悪心：同一被験者）発現したが、重篤化は S-1 の投与開始後であった。

Aflibercept 2 mg/kg 群について、TEAE は 90.0%（9 名）、グレード 3/4 の TEAE は 30.0%（3 名）、重篤な TEAE は 10.0%（1 名）に発現した。そのうち、因果関係が否定できない TEAE は 70.0%（7 名）、因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は 10.0%（1 名）に発現し、因果関係が否定できない重篤な TEAE は発現しなかった。

40%以上発現した全グレードの TEAE は悪心（50%）、便秘（40%）、20%以上発現したグレード 3/4 の TEAE はなかった。20%以上発現した因果関係が否定できない TEAE は悪心、食欲減退、疲労（各 30%）、高血圧、頭痛、発熱（各 20.0%）、10%以上発現した因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は高血圧（10.0%）のみであった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.5.4 項]）。

5.5　死亡

5.5.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

試験全体で治験薬の投与期間中又は追跡調査期間中に死亡した被験者数は 855 名（aflibercept 群 403 名、プラセボ群 452 名）であり、aflibercept の投与で OS の延長がみられることから予測されるとおり、aflibercept 群（66.0%）で死亡した被験者の割合はプラセボ群（74.7%）より低かった。死因の多くは PD であった（60.4%、72.1%）。

治験薬の投与期間中に死亡した被験者数は 49 名（30 名、19 名）で、うち PD で死亡した被験者数は 27 名（14 名、13 名）であった。TEAE により死亡した被験者数は aflibercept 群（14 名、2.3%）が

プラセボ群（4 名、0.7%）より多かった。また、両投与群で 2 名ずつ（0.3%）が治験薬の投与期間中に「その他の理由」で死亡し、内訳は「突然死」と「原因不明の死亡」が含まれていた。

死亡に至った主な TEAE は、aflibercept 群の 4 名（0.7%）及びプラセボ群の 3 名（0.5%）に発現した感染症（好中球減少性敗血症を含む）であった。その他に、aflibercept 群の 4 名（プラセボ群ではなし）に様々な要因による脱水を併発した被験者の死亡がみられた。その 4 名の死亡に至った TEAE は、脱水が 2 名、血液量減少性ショックが 1 名、代謝性脳症が 1 名であった。それ以外に死亡に至った TEAE は、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、出血性十二指腸潰瘍、胃腸の炎症、大腸閉塞（aflibercept 群各 1 名）、間質性肺疾患（プラセボ群 1 名）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.2.1 項]）。

5.5.2　国内第 II 相試験（EFC11885）

治験薬の投与期間中に死亡した被験者はなかった。しかし、治験薬の最終投与後 30 日以後の追跡調査期間中に、41 名（66.1%）が PD で死亡した（[Module 2.7.4 の 2.1.2.2 項]）。

5.5.3　国内第 I 相試験（TCD10794）

治験薬の投与期間中に死亡した被験者はなかった。しかし、治験薬の最終投与後 30 日以後の追跡調査期間中に、aflibercept 4 mg/kg 群 1 名が PD で死亡した（[Module 2.7.4 の 2.1.2.3 項]）。

5.5.4　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）

治験薬の投与期間中に死亡した被験者はなかった。しかし、治験薬の最終投与後 30 日以後の追跡調査期間中に、4 名（aflibercept 2 mg/kg 群 3 名、4 mg/kg 群 1 名）が PD で死亡した（[Module 2.7.4 の 2.1.2.4 項]）。

5.6　重篤な有害事象

5.6.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

試験全体で重篤な TEAE（治験薬との因果関係の有無を問わない）が発現した被験者数は 492 名であり、aflibercept 群での重篤な TEAE の発現率（48.1%）はプラセボ群（32.7%）より高く、グレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率でも同様であった（41.6%、28.8%）。

5%以上発現した重篤な TEAE は、aflibercept 群では下痢（7.2%）のみであり、プラセボ群ではなかった。2%以上発現したグレード 3/4 の重篤な TEAE は、aflibercept 群では下痢（5.6%）、発熱性好中球減少症、肺塞栓症（各 3.1%）、脱水（2.9%）、疾患進行（2.6%）、プラセボ群では疾患進行（2.3%）、肺塞栓症、下痢（各 2.0%）であった。5%以上差がみられた重篤な TEAE はなく、2%以上差がみられたグレード 3/4 の重篤な TEAE は、下痢（5.6%、2.0%）、発熱性好中球減少症（3.1%、1.0%）、脱水（2.9%、0.8%）であり、いずれも aflibercept 群が高かった。なお、SOC でまとめると、5%以上差がみられた重篤な TEAE は、胃腸障害（20.0%、11.2%）、感染症および寄生虫症（11.6%、6.4%）、2%以上差がみられたグレード 3/4 の重篤な TEAE は、胃腸障害（16.0%、10.1%）、血液およびリンパ系障

害（5.9%、2.1%）、代謝および栄養障害（3.9%、1.3%）であり、いずれも aflibercept 群が高かった（[Module 2.7.4 の 2.1.3.1 項]）。

5.6.2　国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験）

国内試験の併合解析における重篤な TEAE の発現率は 29.3%であり、そのうち、グレード 3/4 は 21.3%であった。いずれも EFC10262 試験の aflibercept 群の発現率より低かった。

5%以上発現した重篤な TEAE は、食欲減退、脱水、イレウス（各 5.3%）のみであり、2%以上発現したグレード 3/4 の重篤な TEAE は、イレウス（5.3%）、脱水（4.0%）、発熱性好中球減少症（2.7%）であった。これらのうち、イレウスは因果関係が否定されたが、食欲減退、脱水、発熱性好中球減少症は因果関係が否定できない事象であった。EFC10262 試験の aflibercept 群と 5%以上差がみられた重篤な TEAE は下痢（1.3%、7.2%）のみであり、EFC10262 試験が高かった（[Module 2.7.4 の 2.1.3.2 項]）。

5.6.3　国内第 II 相試験（EFC11885）

2%以上発現した重篤な TEAE は、食欲減退、イレウス（各 6.5%）、脱水（4.8%）であり、そのうち、2%以上発現したグレード 3/4 の重篤な TEAE はイレウス（6.5%）、食欲減退（4.8%）、脱水（3.2%）であった。これらのうち、イレウスは因果関係が否定されたが、食欲減退、脱水はいずれも因果関係が否定できない事象であった（[Module 2.7.4 の 2.1.3.3 項]）。

5.6.4　国内第 I 相試験（TCD10794）

4 mg/kg の 2 名に重篤な TEAE が発現した。1 名は発熱性好中球減少症（2 件）、貧血、血小板減少症、脱水（いずれも因果関係は否定できない）、もう 1 名は肝機能異常（因果関係は否定）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.3.4 項]）。

5.6.5　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）

サイクル 1 で S-1 の投与を開始するまでの単剤投与期について記載する。

4 mg/kg 群の 1 名に重篤な TEAE（食欲減退、悪心）が発現したが、重篤化は S-1 の投与開始後であった。

2 mg/kg 群の 1 名に重篤な TEAE（高ビリルビン血症）が発現した。

これら 2 名の重篤な TEAE はいずれも因果関係は否定された（[Module 2.7.4 の 2.1.1.5.4 項]）。

5.7　有害事象による中止

5.7.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

TEAE によりすべての試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の投与を中止した被験者の割合は、aflibercept 群（26.8%、164 名）がプラセボ群（12.1%、73 名）より高かった。

すべての試験薬の投与の中止に至ったTEAEは様々であり、著しく発現率が高いTEAEはなかった。SOC でまとめると、aflibercept 群では胃腸障害（7.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（5.4%）の発現率が高かった。両投与群で 1%以上差がみられた TEAE は、高血圧（2.3%、0%）、下痢（2.3%、0.7%）、蛋白尿（1.5%、0%）、無力症（1.6%、0.3%）、疲労（2.1%、1.0%）であり、いずれも aflibercept 群が高かった。

TEAE により試験薬の一部投与を中止した被験者の割合は、aflibercept 群（19.5%、119 名）がプラセボ群（2.8%、17 名）より高かった。Aflibercept 群で 2%以上発現した TEAE は、蛋白尿（5.2%）、高血圧（2.6%）、肺塞栓症（2.0%）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.4.1.1 項]）。

5.7.2　国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験）

TEAE によりすべての試験薬の投与を中止した被験者の割合は 14.7%（11 名）であった。

2 名以上に発現したすべての試験薬の投与中止に至った TEAE は、食欲減退（2.7%、2 名）のみであった。

TEAE により試験薬の一部投与を中止した被験者の割合は 6.7%（5 名）であった。理由となった TEAE は蛋白尿（4.0%、3 名）、血栓性微小血管症（2.7%、2 名）、薬物過敏症（1.3%、1 名）であった（5.7.3 項、5.7.4項）。

5.7.3　国内第 II 相試験（EFC11885）

TEAE によりすべての試験薬の投与を中止した被験者の割合は 17.7%（11 名）であった。

2 名以上に発現したすべての試験薬の投与中止に至った TEAE は、食欲減退（3.2%、2 名）のみであった。

TEAE により試験薬の一部投与を中止した被験者の割合は 8.1%（5 名）であった。理由となった TEAE は蛋白尿（4.8%、3 名）、血栓性微小血管症（3.2%、2 名）、薬物過敏症（1.6%、1 名）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.4.1.2 項]）。

5.7.4　国内第 I 相試験（TCD10794）

TEAE によりすべての試験薬の投与を中止した被験者及び試験薬の一部投与を中止した被験者はなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.4.1.3 項]）。

5.7.5　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）

サイクル 1 で S-1 の投与を開始するまでの単剤投与期について記載する。

TEAE により治験薬の投与を中止した被験者数は、aflibercept 4 mg/kg 群で 1 名（33.3%）であり、胸水によるものであった（[Module 2.7.4 の 2.1.1.5.4 項]）。

5.8　臨床検査値の評価

5.8.1　海外第 III 相試験（EFC10262）

血液学的検査において、両投与群で 10%以上差がみられた項目は、好中球減少症（67.8%、56.3%）、血小板減少症（47.4%、33.8%）であり、いずれも aflibercept 群が高かった。グレード 3/4 では、好中球減少症（36.7%、29.5%）のみで aflibercept 群が高かった。好中球減少症、血小板減少症の差は aflibercept による影響が考えられた。グレード 4 の好中球減少症（13.6%、10.4%）、グレード 3/4 の血小板減少症（3.3%、1.7%）の発現率の差は小さかった。また、好中球減少性の併発事象が aflibercept 群に 6.5%（40 名）みられ、プラセボ群の 3.0%（18 名）より高かった（[Module 2.7.4 の 3.1.1 項]）。

血液生化学的検査において、両投与群で 10%以上差がみられた項目は 2 項目あり、ALT 増加（47.3%、37.1%）は、グレード 3/4（2.7%、2.2%）に差はなかった。蛋白尿（62.2%、40.7%）はグレード 3/4（7.9%、1.2%）でも差があった。ネフローゼ症候群（グレード 4）が 2 名に発現したが、腎機能は正常を維持し、いずれも回復した（[Module 2.7.4 の 3.2.1 項] [Module 2.7.4 の 3.3.1 項] [Module 2.7.4 の 3.4.1 項] [Module 2.7.4 の 3.5.1 項]）。

5.8.2　国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験）

血液学的検査において、国内試験の併合解析における白血球減少症（89.3%）、好中球減少症（86.7%）、血小板減少症（64.0%）は EFC10262 試験の aflibercept 群より高く、貧血（84.0%）は同程度であった。グレード 3/4 では好中球減少症（65.3%）が EFC10262 試験の aflibercept 群より高かった。また、好中球減少性の併発事象が 9.3%（7 名）みられ、EFC10262 試験の aflibercept 群と同程度であった。日本人では海外に比べて好中球減少症の発現率やグレードが高い傾向にあり、FOLFIRI による骨髄抑制が強く表れた可能性が考えられた（[Module 2.7.4 の 3.1.2 項]）。

血液生化学的検査において、EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上差があった項目は、ALT 増加（58.7%、47.3%）、高ビリルビン血症（38.7%、22.8%）、血中クレアチニン増加（84.0%、22.6%）、低アルブミン血症（84.0%、48.8%）であり、いずれも国内試験の併合解析が高かった。いずれの項目もグレード 1 が大半であった（ALT 増加：50.7%、高ビリルビン血症：24.0%、血中クレアチニン増加：73.3%、低アルブミン血症：60.0%）（[Module 2.7.4 の 3.2.2 項] [Module 2.7.4 の 3.3.2 項] [Module 2.7.4 の 3.4.2 項] [Module 2.7.4 の 3.5.2 項]）。

5.8.3　国内第 II 相試験（EFC11885）

血液学的検査において、国内試験の併合解析の結果と同じ傾向であった（[Module 2.7.4 の 3.1.3 項]）。

血液生化学的検査において、国内試験の併合解析の結果と同じ傾向であった（[Module 2.7.4 の 3.2.3 項] [Module 2.7.4 の 3.3.3 項] [Module 2.7.4 の 3.4.3 項] [Module 2.7.4 の 3.5.3 項]）。

5.8.4　国内第 I 相試験（TCD10794）

血液学的検査において、4 mg/kg 群の結果は国内試験の併合解析の結果と同じ傾向であった（[Module 2.7.4 の 3.1.4 項]）。

血液生化学的検査において、国内試験の併合解析と比べて 4 mg/kg 群の血中クレアチニン増加の発現率が 23.1%と低く、高ビリルビン血症の発現率が 69.2%と高かった。それ以外の項目は国内試験の併合解析の結果と同じ傾向であった（[Module 2.7.4 の 3.2.4 項] [Module 2.7.4 の 3.3.4 項] [Module 2.7.4 の 3.4.4 項] [Module 2.7.4 の 3.5.4 項]）。

5.8.5　国内第 I 相試験（TED10089、単剤投与期評価、対象：固形癌患者）

サイクル 1 で S-1 の投与を開始するまでの単剤投与期について記載する。

血液学的検査において、4 mg/kg 群及び 2 mg/kg とも aflibercept 投与による影響はほとんどなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.5 項]）。

血液生化学的検査において、4 mg/kg 群及び 2 mg/kg とも aflibercept 投与による影響はほとんどなかった（[Module 2.7.4 の 3.2.5 項] [Module 2.7.4 の 3.3.5 項] [Module 2.7.4 の 3.4.5 項] [Module 2.7.4 の 3.5.5 項]）。

5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

部分集団解析は、EFC10262 試験の TEAE 及び国内試験の併合解析の TEAE を用いて行った。

また、EFC10262 試験では、試験薬と内因性及び外因性の人口統計学的特性及び疾患の共変量との交互作用についてのサブグループ解析を実施し、グループ化用語で分類した TEAE の発現率を評価した。

性別（[Module 2.7.4 の 5.1.1 項]）

EFC10262 試験の aflibercept 群及び国内試験の併合解析で、特別な方法でのモニタリングや、用法・用量の特別な調整が必要と考えられる予期しない男女間の差はみられなかった。

EFC10262 試験の aflibercept 群では、男性は 366 名、女性は 245 名であった。

Aflibercept 群で、女性の発現率が 10%以上高かった TEAE は、脱毛症（男性 21.0%、女性 35.5%）、尿路感染（4.1%、16.7%）、悪心（48.4%、60.8%）、嘔吐（28.1%、40.0%）であり、男性の発現率が 10%以上高かった TEAE はなかった。これらのうち、脱毛症、悪心、嘔吐はプラセボ群でも同様の差がみられた。

国内試験の併合解析では、男性は 45 名、女性は 30 名であった。

女性の発現率が 10%以上高かった TEAE は、嘔吐（20.0%、50.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.9%、20.0%）、脱毛症（46.7%、56.7%）であり、男性の発現率が 10%以上高かった TEAE は、高血圧（60.0%、36.7%）、鼻出血（55.6%、33.3%）、しゃっくり（22.2%、0%）、口内炎（62.2%、40.0%）、歯肉炎（17.8%、0%）、便秘（26.7%、10.0%）、食欲減退（82.2%、70.0%）、色素沈着障害（11.1%、0%）であった。

感染に関して SOC でまとめると、感染症および寄生虫症の発現率は、EFC10262 試験の aflibercept 群では女性が 10%以上高かったが、国内試験の併合解析では男性が 10%以上高かった。

人種（[Module 2.7.4 の 5.1.2 項]）

EFC10262 試験の被験者の多くが白人（87.4%）であり、人種間の比較はできなかった。また、国内試験の併合解析の被験者はすべて日本人であり、比較はできなかった。

年齢（65 歳未満／65 歳以上）（[Module 2.7.4 の 5.1.3 項]）

EFC10262 試験の aflibercept 群では、65 歳未満は 406 名、65 歳以上は 205 名であった。

Aflibercept 群で、65 歳以上の発現率が 10%以上高かった TEAE は、体重減少（65 歳未満 27.3%、65 歳以上 41.0%）のみであった。

国内試験の併合解析では、65 歳未満は 44 名、65 歳以上は 31 名であった。

65 歳以上の発現率が 10%以上高かった TEAE は、疲労（61.4%、77.4%）、蛋白尿（25.0%、38.7%）、末梢性感覚ニューロパチー（0%、12.9%）、脱水（2.3%、12.9%）であった。65 歳未満が 10%以上高かった TEAE は、口内炎（63.6%、38.7%）、鼻咽頭炎（22.7%、3.2%）、頭痛（25.0%、6.5%）、嘔吐（38.6%、22.6%）、悪心（68.2%、54.8%）、便秘（25.0%、12.9%）、食欲減退（81.8%、71.0%）であった。

高齢者の被験者のデータベースは比較的症例数が少ないため、確固たる結論を導き出すには至らなかった。

体重（100 kg 以下／100 kg 超）（[Module 2.7.4 の 5.1.4 項]）

母集団 PK 解析で、aflibercept のクリアランス及び分布容積に対する体重のわずかな影響が認められた。Aflibercept を投与した 100 kg を上回る被験者では、曝露量が多かったにもかかわらず、有害事象の発現率が上昇する傾向はみられず、特定の事象グループの TEAE の発現率が上昇することもなかった。

EFC10262 試験の aflibercept 群では、100 kg 以下は 566 名、100 kg 超は 45 名であった。

Aflibercept 群で、100 kg 超の発現率が 10%以上高かった TEAE は、食欲減退（100 kg 以下 31.1%、100 kg 超 42.2%）、口腔咽頭痛（6.7%、17.8%）、疲労（47.0%、57.8%）であった。疲労は 100 kg 超の発現率が 10%以上高かったが、無力症（19.4%、4.4%）は 100 kg 以下の発現率が 10%以上高く、足し合わせると差はなかった。グループ化用語では、「高血圧」及び「急性薬剤反応」の発現率は 100 kg 超で 5%以上高く、これらのうち「高血圧」はプラセボ群でも同様の傾向がみられた。Aflibercept 群の神経系障害（SOC）では、100 kg 超の発現率が高く（44.2%、66.7%）、10%の差はないが頭痛、末梢性ニューロパチー、浮動性めまいなどの発現率が高かった。プラセボ群ではこのような傾向はみられなかった。

国内試験の併合解析では、体重 100 kg 超の被験者はなかった。

なお、EFC10262 試験で体重が 100 kg 超の被験者は少数（aflibercept 群 45 名、プラセボ群 40 名）であるため、この解析結果は慎重に解釈する 必要がある。

ECOG PS（0／1）（[Module 2.7.4 の 5.1.6 項]）

EFC10262 試験の aflibercept 群では、ECOG PS 0 は 351 名、ECOG PS 1 は 249 名、ECOG PS 2 は 11 名であり、PS 2 が少ないことから PS 0 と PS 1 を比較した。

Aflibercept 群で、ECOG PS 0 の発現率が 10%以上高かった TEAE は、高血圧（ECOG PS 0：45.9%、ECOG PS 1：34.5%）のみであった。ECOG PS 1 の発現率が 10%以上高かった TEAE はなかった。グループ化用語では、「高血圧」の発現率は ECOG PS 0 で 10%以上高かったが、この差の原因は不明であった。

国内試験の併合解析で、ECOG PS 0 の発現率が 10%以上高かった TEAE は、発熱（28.6%、11.5%）、好中球減少症（81.6%、69.2%）、腹痛（22.4%、11.5%）、脱水（10.2%、0%）で、ECOG PS 1 の発現率が 10%以上高かった TEAE は、発疹（6.1%、26.9%）、口内炎（46.9%、65.4%）、高血圧（44.9%、61.5%）、悪心（57.1%、73.1%）、味覚異常（6.1%、19.2%）、咽頭炎（0%、11.5%）、食欲減退（73.5%、84.6%）であった。

高血圧の発現率は、EFC10262 試験の aflibercept 群では ECOG PS 0 で 10%以上高かったが、国内試験の併合解析では ECOG PS 1 で 10%以上高かった。

国／地域（[Module 2.7.4 の 5.2.1 項]）

EFC10262 試験の aflibercept 群では、北米は 64 名、欧州は 368 名、その他の地域は 179 名であった。

Aflibercept 群で、北米での発現率が欧州又はその他の地域と比べ 10%以上高かった TEAE は、脱水、疲労、体重減少（欧州及びその他の地域）、食欲減退、末梢性ニューロパチー、悪心、嚥下障害（欧州のみ）であり、そのうち脱水、疲労、体重減少、食欲減退、悪心はプラセボ群でも同様の傾向がみられた。

Aflibercept 群で、欧州での発現率が北米又はその他の地域と比べ 10%以上高かった TEAE は高血圧（北米）のみでプラセボ群でも同様の傾向がみられた。

Aflibercept 群で、その他の地域での発現率が欧州又は北米と比べ 10%以上高かった TEAE は、好中球減少症、頭痛、鼻出血、腹痛、脱毛症（北米及び欧州）、口内炎、皮膚色素過剰（欧州）であり、鼻出血を除きプラセボ群でも同様の傾向がみられた。

グループ化用語では、「高血圧」の発現率は欧州及びその他の地域で北米より 5%以上高く、「出血」は北米及びその他の地域で欧州より 5%以上高く、「急性薬物反応」は北米で高かった。「出血」はプラセボ群でも同様の傾向がみられた。

国内試験の併合解析の被験者は日本人のみであり、国／地域間の比較はできなかった。

ベバシズマブの投与歴（[Module 2.7.4 の 5.2.2 項]）

EFC10262 試験の aflibercept 群では、ベバシズマブの投与歴なしは 424 名、投与歴ありは 187 名であった。

Aflibercept 群で、ベバシズマブの投与歴ありが 10%以上高かった TEAE は、疲労（なし 44.3%、あり 55.6%）、食欲減退（28.8%、39.0%）であった。疲労について、無力症（20.5%、13.4%）では反対の傾向がみられ、足し合わせると差はなかった。ベバシズマブの投与歴なしの発現率が 10%以上高かった TEAE はなかった。

国内試験の併合解析では、ベバシズマブの投与歴なしは 17 名、投与歴ありは 58 名であった。

国内試験の併合解析で、ベバシズマブの投与歴ありの発現率が 10%以上高かった TEAE は、食欲減退（52.9%、84.5%）、悪心（41.2%、69.0%）、不眠症（0%、12.1%）、体重減少（0%、10.3%）であり、ベバシズマブの投与歴なしの発現率が 10%以上高かった TEAE は、高血圧（76.5%、43.1%）、鼻咽頭炎（35.3%、8.6%）、発疹（29.4%、8.6%）、発声障害（52.9%、34.5%）、味覚異常（23.5%、6.9%）、痔核、ストーマ部出血（各 17.6%、1.7%）、頭痛（29.4%、13.8%）、肛門出血（17.6%、3.4%）、しゃっくり（23.5%、10.3%）、胆管炎、皮膚乾燥、爪破損（各 11.8%、0%）、肺炎（11.8%、1.7%）、口唇炎、歯肉出血、非心臓性胸痛（各 11.8%、1.7%）であった。

Aflibercept 群で、ベバシズマブ投与歴なしと投与歴ありの間で臨床的に重要な安全性の差は認められなかった。

腎機能障害（クレアチニンクリアランス）（50 mL/分未満／50 mL/分以上 80 mL/分以下／80 mL/分超）（[Module 2.7.4 の 5.1.5 項]）

EFC10262 試験及び国内試験の併合解析の被験者の多くは 50 mL/分を上回り（EFC10262 試験で 468 名、国内試験の併合解析で 72 名）、30 mL/分未満の被験者はおらず、30 mL/分以上 50 mL/分以下の被験者も少数（EFC10262 試験で 6 名、国内試験の併合解析で 2 名）であったため、クレアチニンクリアランスが低下した被験者での TEAE の発現傾向の検討には至らなかった。

5.10　QTc 間隔延長

ドセタキセルに aflibercept 6 mg/kg q3w 又はプラセボを併用したランダム化二重盲検試験（TES10897）は、aflibercept の QTc 間隔に対する影響の評価を特に目的とした試験であった。試験は ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」(21)の趣旨に従い実施した。ただし、進行がん患者に治療量を超える用量及び陽性対照薬を投与することが実行不可能であったため、E14 ガイドラインの意味での「綿密な（thorough）」QTc 試験ではなかった。

全体で、QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値差（aflibercept 対プラセボ）は+3.8 ms（90% CI [-1.6 - 9.2]）であった。QTcF のベースラインからの変化量の平均値の差の最大値は、サイクル 3 がサイクル 1 より大きく、サイクル 3 では+8.4 ms（90% CI の上限：+16 ms）に対し、サイクル 1

では+1.7 ms（90% CI の上限：+5.7 ms）であった。しかし、QTcF の最大平均差に関する 90% CI の上限は 20 ms 未満であり（サイクル 1 又はサイクル 3）、これは抗がん剤についての QTc 変化に関する最大許容可能範囲内であった。

TES10897 試験でホルター12 誘導心電図を評価した結果、aflibercept 6 mg/kg の投与でリスクーベネフィットのバランスの考慮を要する心室再分極への影響はなかった（[Module 2.7.4 の 4.2 項]）。

5.11　免疫原性

すべての臨床試験のすべての患者において、サイクル 1 又はサイクル 2 の各治験薬投与前と最終投与後 30 日及び 90 日（第 I 相及び II 相試験では 60 日目も）に抗 aflibercept 抗体（ADA）及び aflibercept の中和抗体（Nab）を調べた。ADA 測定にはバリデートされた ELISA 法を用いた。第 I 相試験の LLOQ は 238.4 ng/mL であったが、第 II 相及び III 相試験では非定量的に測定した。

全体的に、aflibercept を投与され、評価できた 1,671 名の非日本人において、63 名（3.8%）で ADA 陽性となり、17 名（1.3%）において Nab がみられた。EFC10262 試験においては、aflibercept 群の 1.5%（8 名）で ADA が陽性となり、0.2%（1 名）で Nab がみられた。プラセボ群では 3.4%（18 名）で ADA 陽性となり、0.4%（2 名）で Nab がみられた。ADA 陽性を示した患者のうち、それぞれ 4 名と 10 名はベースラインでみられた。Aflibercept 群の 3 サイクル目に Nab がみられた患者は 10 サイクルまで投与されたが、安定した良好な反応がみられ、189 日目（6.2 ヵ月）から増悪がみられた。プラセボ群に比べ aflibercept 群の類似あるいは低い ADA 陽性率から、薬剤由来の免疫原性が起こることは非常に低く、薬剤の機能的影響はないことが示唆された。日本人の EFC11885 試験では、62 名の患者で ADA 陽性がみられたのはベースラインの 1 名のみであり、それ以外、免疫原性はみられなかった。このことから非日本人に比べ日本人の免疫原性発生頻度は高くないことが示唆された。

5.12　薬物－薬物相互作用

薬物－薬物相互作用を評価することのみを目的とした試験は実施していない。消失経路が通常の蛋白質の分解と同様であること、並びに蛋白尿以外の腎臓への影響、及び肝臓への影響が低水準であることから、aflibercept に重大な薬物間相互作用はないと考えられた。

5.13　妊娠及び授乳時の使用

Aflibercept の発生への影響を、ウサギでの胚・胎児発生に関する試験で検討した。Aflibercept の母動物への毒性用量で胚毒性が誘発され、試験で検討したすべての用量で催奇形作用が認められた。臨床試験では、妊娠可能な女性に対し、治験薬の投与中に有効な方法で避妊を行うよう指示した。Aflibercept の臨床試験中に妊娠した被験者はなかった。

5.14　過量投与

海外の第 I 相試験（TCD6120 試験）では最高 9 mg/kg の用量を、ドセタキセル 75 mg/m^2 の併用下で 3 名に投与し、うち 1 名でサイクル 1 に血圧の異常高値がみられ、CCB で管理した。他のグレード 3/4 の TEAE は発現しなかった。国内の試験では、最高 4 mg/kg の用量を投与し、本概要に安全性データを示した。現在までに aflibercept を過量投与した事例は報告されていない。

5.15　依存性又は薬物乱用

該当せず。

5.16　反跳現象

該当せず。

5.17　市販後の使用経験

Aflibercept は 2012 年 8 月にアメリカで癌領域の適応で初めて承認され、2016 年 1 月 1 日時点で、ヨーロッパを含む 65 ヵ国で承認されている。

[redacted] データによる（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）全世界における販売量から算出した本剤の累積推定使用患者数は約 22,702 名である。

[Module 2.7.4 表 44] に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに海外において市販後（文献を含む）に報告された副作用の SOC 別例数を示す。報告例数が多い順に、「胃腸障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」「血管障害」「呼吸器、胸郭および縦隔障害」「神経系障害」であった。

海外において市販後に報告された副作用の PT 別件数を [Module 2.7.4 表 166] に示す。

5.18　安全性に関する考察及び結論

EFC10262 試験で、オキサリプラチンを主体とする治療法での治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者の安全性プロファイルを評価した。国内試験は少数の被験者を対象とした非盲検試験ではあったが、EFC10262 試験と同様の対象患者で同じ用法・用量で実施した。国内試験の結果、個々の事象の発現率に差はみられるものの、EFC10262 試験の結果と類似し、海外試験に参加した被験者と国内試験に参加した被験者で FOLFIRI の併用下で aflibercept を投与したときの安全性プロファイルに大きな違いはなく、民族的要因の影響はほとんどないと考えられ、国内試験で新たな安全性上の懸念はみられなかった。転移性結腸・直腸癌患者に FOLFIRI の併用下で aflibercept を投与したときに発現する可能性のある TEAE は、添付文書の使用上の注意を現在の標準的な治療法や既存のガイドラインとともに参照することで、概ね管理可能と考えられる。さらに、口内炎、下痢、好中球減少症などの化学療法剤で誘発される副作用のモニタリングと、対症療法（水分補給、止痢薬の使用、及び顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］の投与）の迅速な開始及び用法・用量の変更（次サイクル投与の延期、休薬及び／又は減量）を行うことで、これらの副作用の早期検出と管理が可能と考える。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

イリノテカンをベースとする化学療法は、一次治療後の転移性結腸・直腸癌に対する化学療法の主要な選択肢と考えられている。Aflibercept と FOLFIRI との併用療法は、転移性結腸・直腸癌の二次治療における標準化学療法と分子標的薬の併用での新たな選択肢となり得る。

Aflibercept は様々な腫瘍モデルにおいて、単剤療法あるいは種々の化学療法との併用療法で抗腫瘍及び血管新生阻害活性を示した。結腸・直腸癌での臨床における効果が、aflibercept と標準用量のイリノテカン／LV5FU2 の併用（「Douillard」レジメン）時の用量漸増第 I 相（TCD6118）試験において示された（推奨用量決定）。

これらに基づいて、オキサリプラチンを含むレジメンの治療中又は治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に aflibercept（4 mg/kg）と FOLFIRI の併用療法が有用であることを検証する目的で、前向き、多施設、国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の EFC10262 試験（VELOUR）を実施した。

FOLFIRI レジメンに aflibercept を追加することによる主要なベネフィットは、FOLFIRI 単独投与と比較して統計学的に有意であり、かつ臨床的に意味のある OS の改善である。このベネフィットは事前に規定したサブグループ解析（ベバシズマブ前治療ありのサブグループを含む）及び計画した感度解析でも頑健、かつ一貫して認められ、さらに有効性の副次評価項目（PFS 及び奏効率）における肯定的な結果によって裏付けられた。

- OS のハザード比は（層別因子［ベバシズマブ前治療の有無及び ECOG PS］による調整後）0.817 [95.34% CI : 0.713-0.937]、層別ログランク検定 : p = 0.0032 となり、FOLFIRI に併用する aflibercept の効果が示された。プラセボ群で認められた OS の中央値 12.06 ヵ月 [95.34% CI : 11.072-13.109] に対し、aflibercept 群では 13.50 ヵ月 [95.34% CI : 12.517-14.949] であった。生存曲線は 2 群間で明確に分離しており、aflibercept 投与の効果は時間が経過しても維持されることが示された。

- Aflibercept 群ではプラセボ群に比べ PFS が有意に延長し、OS の主解析で確認された有効性のベネフィットが裏付けられた（層別ログランク検定 : p = 0.00007、層別ハザード比 : 0.758 [99.99% CI : 0.578-0.995]）。プラセボ群で認められた PFS の中央値 4.67 ヵ月 [99.99% CI : 4.074-5.552] に対し、aflibercept 群では 6.90 ヵ月 [99.99% CI : 5.881-7.852] であった。

- 奏効率は FOLFIRI に aflibercept を追加することによって顕著に増加し（aflibercept 群 19.8%、プラセボ群 11.1%、p = 0.0001）、PD の割合は aflibercept 群（10.4%）よりもプラセボ群（21.5%）の方が高かった。

- OS 及び PFS に関して、ベバシズマブ前治療ありを含む、人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ解析の結果、治療効果が対象集団全体で一貫していることが立証された。ベースラインの転移部位として肝転移のみの被験者は、サブグループ間で OS 及び PFS の差が示された唯一の疾患特性であった（肝転移のみは治療効果が大きいことを確認）。原発腫

瘍部位が直腸 S 状部―その他では治療効果が低いと示されたものの、有意な交互作用は検出されなかった。

日本人において、EFC10262 試験と同様の対象患者による単群第 II 相試験（EFC11885）を実施した。

- 奏効率は 8.3%（5/60 名）と EFC10262 試験（19.8%）より低かった。これは、EFC10262 試験ではベバシズマブ前治療ありの奏効率が低く（EFC10262 試験 ; あり : 11.7%、なし : 23.3%）、前治療ありの割合（EFC10262 試験：約 30%、EFC11885 試験：約 80%）が奏効率の差に影響した可能性が考えられた。また、4 週後の PR の確定には至らなかったが、PRin が 5 名にみられた。
- OS は 15.59 ヵ月、PFS は 5.42 ヵ月であり、EFC10262 試験と同程度の値を示した。

安全性に関しては、FOLFIRI 併用下で aflibercept 4 mg/kg q2w 投与により、下記の副作用のリスクが上昇した。

- 高血圧は aflibercept 投与により高頻度に発現する有害事象であり、投与期間を通じて発現する可能性がある。EFC10262 試験（有害事象）では高血圧の発現率は 41.2%（プラセボ群 10.7%）であり、そのうち Grade 3 以上の発現率は高血圧の病歴がない被験者より高血圧の病歴を有する被験者が高かった。
- 出血、特に鼻出血が現れることがある。また、胃腸出血、頭蓋内及び肺出血などの重度の事象が報告されている。EFC10262 試験（有害事象）では出血は 37.8%（プラセボ群 19.0%）に発現し、鼻出血は 27.7%（プラセボ群 7.4%）に発現した。
- 蛋白尿は高頻度で発現する有害事象であり、少数例に腎機能低下を伴わないネフローゼ症候群が報告された。EFC10262 試験では蛋白尿は 62.2%に発現し、2 名に腎機能低下を伴わないネフローゼ症候群が発現した。
- 頻度は低いが特定の重度の有害事象が発現する可能性がある：動脈血栓塞栓事象（< 3%）、瘻孔（<2%）、消化管穿孔（< 1%）、骨壊死（< 1%）、心機能障害（< 1%）、創傷治癒障害（< 1%)、可逆性後白質脳症症候群（< 1%）。
- 化学療法と関連する一部の毒性の頻度及び重症度が上昇する可能性がある。EFC10262 試験（有害事象）では下痢（69.2%、プラセボ群 56.5%）、好中球減少症（臨床検査値異常：67.8%、プラセボ群 56.3%）、口内炎（50.1%、プラセボ群 32.9%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（11.0%、プラセボ群 4.3%）の頻度が上昇した。
- Aflibercept 及び FOLFIRI レジメンの構成薬剤により、過敏症反応が発現する可能性がある。EFC10262 試験（有害事象）では過敏症（薬物過敏症を含む）が 2.5%（プラセボ群 3.0%）に発現した。

- 日本人では、aflibercept に特徴的な有害事象である高血圧（50.7%）、出血（特に鼻出血［46.7%］）、蛋白尿（30.7%）が高頻度にみられた。また、FOLFIRI でも発現する有害事象である食欲減退、好中球減少症（各 77.3%）、下痢（72.0%）、疲労（68.0%）、悪心（62.7%）、口内炎（53.3%）、脱毛症（50.7%）の発現頻度も高かった。しかし、海外試験と比べて国内試験で新たな安全性上の懸念はみられず、日本人の安全性プロファイルは EFC10262 試験のものと同様であった。

薬物相互作用は確認されていない。

小児、妊婦又は授乳婦でのリスクに関する臨床情報はない。非臨床データに基づくと、aflibercept は胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性は、投薬中避妊すること、また妊娠した場合は投薬の中止をすること。授乳婦においては、治療上の重要性を考慮した上で、授乳の中止あるいは投薬の中止の必要を検討すること。

Aflibercept は主として蛋白質分解を介して消失すると考えられるため、投与された患者以外の人に対するリスクはないと考えられる。

Aflibercept の投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施する。

過量投与は報告されていない。

結論として、イリノテカン及び 5-FU と併用した aflibercept は、オキサリプラチン主体の一次治療後の転移性結腸･直腸癌において OS のベネフィットが立証された最初の VEGF 阻害分子標的薬である。FOLFIRI 単独と比較した有効性（OS、PFS 及び奏効率）の改善は頑健であり、臨床的に意味のあるものである。有害事象の綿密なモニタリング及び適切な支持療法の迅速な開始により、aflibercept は安全に投与することができると考えられる。Aflibercept の安全性プロファイルは他の VEGF 阻害分子標的薬と類似性がある。特定の有害事象の頻度が増加するものの、問題なく必要量の化学療法を必要な期間にわたり投与することが可能であり、aflibercept 併用により FOLFIRI 単独を優越する成績が得られた。以上はすべて、転移性結腸・直腸癌における全体的な有益性を示す aflibercept のベネフィット／リスク比を裏付けている。

EFC11885 試験を含む国内試験と EFC10262 試験の結果から、日本人においても海外と同様の有効性と安全性が期待できるものと考えられる。

以上より、aflibercept はオキサリプラチン主体の化学療法の前治療を受けた日本人の転移性結腸・直腸癌患者にとって重要な新規の治療選択肢となり得ると考えられる。

7　参考文献

1. 国立がん研究センター がん対策情報センター．全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告．http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/mcij2011_report.pdf
2. 平成 26 年（2014）人口動態統計（確定数）の概況（第 7 表）（厚生労働省大臣官房統計情報部編）．http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html
3. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1209-14. [Module 5.4-1]
4. 大腸癌研究会編, 大腸癌治療ガイドライン医師用 2014 年版. 金原出版株式会社. 28-35 ページ. [Module 5.4-2]
5. NCCN Clinical Guideline in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Colon Cancer, Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
6. NCCN Clinical Guideline in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Rectal Cancer, Version 1.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
7. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. [Module 5.4-3]
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42. [Module 5.4-4]
9. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1539-44. [Module 5.4-5]
10. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):29-37. [Module 5.4-6]
11. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 May;16(5):499-508. [Module 5.4-7]

12. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311-9. [Module 5.4-8]
13. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4706-13. [Module 5.4-9]
14. Folkman J. Addressing tumor blood vessels. Nat Biotechnol. 1997 Jun;15(6):510. [Module 5.4-10]
15. Dvorak HF, Dvorak AM, Manseau EJ, Wiberg L, Churchill WH. Fibrin gel investment associated with line 1 and line 10 solid tumor growth, angiogenesis, and fibroplasia in guinea pigs. Role of cellular immunity, myofibroblasts, microvascular damage, and infarction in line 1 tumor regression. J Natl Cancer Inst. 1979 Jun;62(6):1459-72. [Module 5.4-11]
16. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol. 2003 Jun 1;21(11):2059-69.[Module 5.4-12]
17. Hess GP, Wang PF, Quach D, Barber B, Zhao Z. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Patterns of Chemotherapy and Biologic Therapy Use in US Medical Oncology Practice. J Oncol Pract. 2010 Nov;6(6):301-7. [Module 5.4-13]
18. Suenaga M, Nishina T, Mizunuma N, Yasui H, Ura T, Denda T, et al. Multicenter phase II study of FOLFIRI plus bevacizumab after discontinuation of oxaliplatin-based regimen for advanced or recurrent colorectal cancer (CR0802). BMC Cancer, 2015;15:176 [Module 5.4-14]
19. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. Ann Oncol. 2015;26 (7): 1427-33. [Module 5.4-15]
20. アバスチン添付文書（2015 年 12 月改訂 第 16 版）[Module 5.4-16]
http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_4291413A1022_1_17
21. International Conference on Harmonization, Topic E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005. [Module 5.4-17]