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－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 2

(electronic 2.0)

該当資料なし。

本剤は静脈内投与製剤であるため、溶出試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

Aflibercept の生体試料中濃度測定法及び抗 aflibercept の生体試料中濃度測定法は[Module 2.7.2 2.1 項]の「生体試料中濃度分析法」に記載した。

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－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 102

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 8

1　背景及び概観 10

1.1　背景 10

1.2　概観 10

2　個々の試験結果の要約 17

2.1　生体試料中濃度分析法 17

2.1.1　遊離形 aflibercept 濃度分析法 17

2.1.2　結合形 aflibercept（VEGF との結合形）濃度分析法 18

2.1.3　遊離形内因性 VEGF 濃度分析法 18

2.1.4　抗 aflibercept 抗体分析法 18

2.2　臨床試験 21

2.3　母集団 PK 解析 21

3　全試験を通しての PK 及び PD 29

3.1　健康被験者における PK 29

3.1.1　吸収 29

3.1.2　分布 30

3.1.3　代謝 30

3.1.4　排泄及び消失 31

3.1.5　定常状態への到達－蓄積比 31

3.1.6　用量比例性 31

3.2 患者における PK 31
3.2.1 吸収 34
3.2.2 分布 34
3.2.3 代謝 36
3.2.4 排泄及び消失 36
3.2.5 用量比例性 40
3.2.6 定常状態への到達ー蓄積比 42
3.2.7 全試験を通しての遊離形／結合形 aflibercept 比 44
3.2.8 用量設定をサポートするための PK モデリング 45
3.3 PK の変動要因 49
3.3.1 内因性要因 49
3.3.1.1 性別 49
3.3.1.2 年齢 50
3.3.1.3 人種 51
3.3.1.4 体重 53
3.3.1.5 腎障害 55
3.3.1.6 肝障害 57
3.3.1.7 アルブミン 59
3.3.2 Aflibercept の PK に及ぼすベースライン時の内因性 VEGF 濃度の影響 60
3.3.3 外因性要因 61
3.4 他の薬物に対する aflibercept の影響 62
3.4.1 オキサリプラチンの PK に対する aflibercept の影響 63
3.4.2 シスプラチンの PK に対する aflibercept の影響 63
3.4.3 イリノテカン（CPT-11）／SN-38 の PK に対する aflibercept の影響 64
3.4.4 5-FU の PK に対する aflibercept の影響 65
3.4.5 ドセタキセルの PK に対する aflibercept の影響 66
3.4.6 ゲムシタビンの PK に対する aflibercept の影響 67
3.4.7 エルロチニブの PK に対する aflibercept の影響 67
3.4.8 ペメトレキセドの PK に対する aflibercept の影響 68
3.5 薬力学（PD） 68
3.5.1 健康被験者の安全性に関連する PD 68
3.5.2 固形癌患者の安全性に関連する PD 68

3.6 PK／PD の関係 69
3.6.1 心血管系 PK/PD (QT) 69
3.6.2 第 III 相試験における PK／安全性及び有効性の関係 69
3.6.2.1 EFC10262/VELOUR 試験における PK／安全性及び有効性の関係 69
3.6.2.2 PK／安全性及び有効性の関係－結論 71

4 特別な試験 72

5 結論 73

6 参考文献 75

7 付録 77

7.1 臨床試験に用いた測定法の要約 77

7.2 臨床試験及び結果の要約 78

7.3 第 I 相試験における aflibercept の PK パラメータ 94

7.4 第 III 相試験における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形／結合形比 97

7.5 母集団 PK モデルパラメータの概要 99

7.6 EFC10262/VELOUR 試験における遊離形 aflibercept の PK パラメータ 101

7.7 POH0437 からの日本人を対象とした試験及び EFC10262/VELOUR 試験における PK パラメータ 102

表　目　次

表 1 - 臨床試験（患者及び健康被験者）及び母集団薬物動態解析試験 15

表 2 - 母集団 PK 試験の概要 22

表 3 - 健康被験者における遊離形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%） 30

表 4 - 健康被験者における結合形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%） 30

表 5 - 標準的な患者における遊離形 aflibercept の PK パラメータ 33

表 6 - 第 III 相試験及び EFC11885 試験における遊離形及び結合形の PK パラメータ（平均値及び CV%）の要約 34

表 7 - 標準的な患者の定常状態における遊離形 aflibercept の PK パラメータ 43

表 8 - 非日本人を対象とした第Ⅱ相試験における遊離形及び結合形 afliberceptのトラフ濃度の平均値（CV%）並びに定常状態における遊離形／結合形比 44

表 9 - POH0437 モデルから推定した日本人を対象とした 3 試験及び非日本人を対象とした EFC10262 試験における遊離形 aflibercept の PK パラメータ（平均値及び CV%） 53

表 10 - Aflibercept 4 mg/kg の投与を受けた患者におけるベースライン時の腎機能障害のの重症度別の遊離形 aflibercept $AUC_{0\text{-}336}$（μg･day/mL）の記述統計量（POH0265*） 56

表 11 - 肝障害の程度別の遊離形 afliberceptの患者別クリアランス推定値に関する記述統計量。平均値（CV%）[5～95 パーセンタイル]（POH0265） 58

表 12 - 第 III 相試験におけるベースライン時の内因性 VEGF 値（平均値±SD；中央値 [最小値-最大値]） 60

表 13 - 総プラチナの血漿中 PK パラメータの平均値（CV%）（オキサリプラチン 85 mg/m^2） 63

表 14 - 総プラチナの血漿中 PK パラメータの平均値 ± SD（CV%）（シスプラチン 75 mg/m^2） 64

表 15 - CPT-11 及び SN-38 の平均（CV%）PK パラメータ（TCD6118 及び EFC11885） 64

表 16 - 5-FU の血漿中全身クリアランスの平均値 ± SD 又は（CV%）あるいは範囲 65

表 17 - ドセタキセルクリアランスの平均値（± SD） 66

表 18 - ゲムシタビンのクリアランス及び dF dU の C_{max} の平均値（CV%） 67

表 19 - エルロチニブの血漿中全身クリアランスの平均値（± SD 又は CV%） 67

表 20 - ペメトレキセドの血漿中全身クリアランスの平均値（CV%） 68

表 21 -生体試料中濃度分析法 77

表 22 - 臨床試験の要約 78

表 23 - 第 I 相単剤投与試験及び併用投与試験における遊離形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%）（ノンコンパートメント解析 [NCA]） 94

表 24 -第 I 相試験の定常状態における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形／結合形比の平均値（CV%） 96

表 25 - EFC10262/VELOUR 試験（4 mg/kg q2w）における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ血漿中濃度及び比率の平均値（CV%） 97

表 26 - EFC11885 試験（日本人 4 mg/kg q2w）における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形/結合形比の平均値（CV%） 98

表 27 - 母集団 PK モデルパラメータの概要（遊離形 aflibercept） 99

表 28 - 母集団 PK モデルパラメータの概要（遊離形+結合形 aflibercept） 100

表 29 - VELOUR 試験の患者における人口統計学的共変量、腎機能及び肝機能別の遊離形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%）[5～95 パーセンタイル]（母集団 PK 解析－POH0265） 101

表 30 - POH0437 における最終母集団モデルからのベイズ推定により得られた患者別 PK パラメータ（第 1 サイクル）の記述統計量（平均値 (CV%)[5～95 パーセンタイル]） 102

図　目　次

図 1 -末梢コンパートメントにおける遊離形及び結合形 aflibercept（遊離形 aflibercept については 2 コンパートメント、結合形 aflibercept については 1 コンパートメント）の VEGF への結合に関するモデル 23

図 2 - 非日本人患者（TED6115）における遊離形（実線）及び結合形（点線）aflibercept PK プロファイルの平均値（SD） 32

図 3 - 日本人患者（TED10089）における遊離形（実線）及び結合形（点線）aflibercept PK プロファイルの平均値 33

図 4 - 各試験における遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積（L 及び mL/kg）のボックスプロット並びに日本人男性（実線）及び女性（点線）の集団値 - POH0437 35

図 5 - それぞれの用量における遊離形 aflibercept クリアランスの個別値及び平均値（TED6115） 37

図 6 - それぞれの用量における遊離形 aflibercept のクリアランス（POH0253） 37

図 7 - 各試験における遊離形 aflibercept クリアランスのボックスプロット並びに男性（実線）及び女性（点線）の集団値－POH0265 38

図 8 - 各試験における遊離形 aflibercept クリアランス（L/日及び mL/日/kg）のボックスプロット並びに日本人男性（実線）及び女性（点線）の集団値－POH0437 39

図 9 - 初回投与後の各用量での遊離形 aflibercept の C_{max} 及び AUC 値（POH0253） 41

図 10 - 日本人患者における用量別の遊離形 aflibercept の C_{max} 及び AUC 値（TCD10794） 42

図 11 - 4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w における予測遊離形 aflibercept C_{trough} の経時変化（POH0265） . 43

図 12 - Aflibercept を 1～6 mg/kg q2w で反復投与したときの遊離形（赤）及び結合形（黒）aflibercept の標準的な患者における予測濃度 45

図 13 - Aflibercept を 1～6 mg/kg q3w で反復投与したときの遊離形（赤）及び結合形（黒）aflibercept の標準的な患者における予測濃度 46

図 14 - Aflibercept 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を q2w（黒）又は q3w（赤）で反復投与したときの結合形 aflibercept の予測濃度 46

図 15 - 4 mg/kg q2w で投与したときの血漿中濃度シミュレーション、遊離形（黒）及び結合形（赤） ... 47

図 16 - 6 mg/kg q3w で投与したときの血漿中濃度シミュレーション 、遊離形（黒）及び結合形（赤） . 47

図 17 - 4 mg/kg q2w で投与したときの遊離形／結合形比のシミュレーション（5、50 及び 95 パーセンタイル） 48

図 18 - 6 mg/kg q3w で投与したときの遊離形／結合形比のシミュレーション（5、50 及び 95 パーセンタイル） 48

図 19 - 遊離形 aflibercept の患者別血漿中クリアランス（L/日）の予測値と性別の関係（POH0265） 50

図 20 - 遊離形 aflibercept の患者別血漿中クリアランス（L/日）の予測値と年齢の関係（POH0265） 51

図 21 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日及び mL/日/kg）の予測値と人種の関係（POH0437） 52

図 22 - Aflibercept 4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w の投与を受けた患者の体重別の遊離形 aflibercept の $AUC_{0\text{-}336}$ 及び $AUC_{0\text{-}504}$（最終モデルから）（POH0265） 54

図 23 - 体重カテゴリー別の $AUC_{0\text{-}336}$ のボックスプロット（POH0265） 55

図 24 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日）の予測値と腎機能の関係（POH0265*） 56

図 25 - Aflibercept 4 mg/kg の投与を受けた患者における遊離形 aflibercept の患者別 $AUC_{0\text{-}336}$（μg･day/mL）の予測値と腎機能の関係（POH0265*） 57

図 26 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日）の予測値と肝機能の関係（POH0265） 58

図 27 - Aflibercept 4 mg/kg の投与を受けた患者における遊離形 aflibercept の患者別 $AUC_{0\text{-}336}$（μg･day/mL）の予測値と肝機能の関係（POH0265） 59

図 28 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日）の予測値と補正したアルブミンの関係（POH0265） 60

図 29 - ベースライン時における内因性 VEGF 濃度別の遊離形 aflibercept のクリアランス 61

略号と用語の定義

5-FU： 5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil）
ADA： 抗 aflibercept 抗体（Anti-drug antibodies）
ALB： アルブミン（albumin）
ALK： アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
AUC： 血中濃度－時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}336}$：0 時間から 336 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to 336 hours ）
$AUC_{0\text{-}504}$：0 時間から 504 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to 504 hours）
AUC_{cumOS}：最終投与後 90 日又は死亡日若しくはカットオフ日のいずれか早い方までの累積 AUC（cumulative AUC up to last administration + 90 days + date of death or cutoff date whichever comes first）
AUC_{cumPFS}：最終投与後 90 日又は疾患進行若しくはカットオフ日のいずれか早い方までの累積 AUC（cumulative AUC up to last administration + 90 days or date of progression or cutoff date whichever comes first）
AUC_{SS}：定常状態の血中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve at steady state）
Bio-VGFT：ビオチン標識 aflibercept（Biotinylated aflibercept）
CL： クリアランス（clearance）
CL_{CR}： クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
C_{max}： 最高濃度
C_{trough}：トラフ濃度
CPT-11：イリノテカン
DBP： 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
ECG： 心電図（electrocardiogram）
ELISA：酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay）
FOLFIRI：ロイコボリン／5-FU／イリノテカン（leucovorin/5-FU/irinotecan）
FOLFOX：ロイコボリン／5-FU／オキサリプラチン（leucovorin/5-FU/oxaliplatin）
HLT： 高位用語（high level term）
ISR： 実試料の測定値における再現性評価（incurred sample reanalysis）
IV： 静脈内（intravenous）
K_D： 解離定数（dissociation constant）
LLOQ：定量下限（lower limit of quantification）
NADA：抗 aflibercept 中和抗体（neutralizing anti-drug antibodies）
NCA： ノンコンパートメント解析（non compartmental analysis）
NSCLA：非小細胞肺腺癌（non-small-cell lung adenocarcinoma）
OR： オッズ比（odd ratio）
OS： 全生存期間（Overall survival, overall survival）
PD： 薬力学（pharmacodynamic）

PFS：　無増悪生存期間（Progression free survival）
PK：　薬物動態（pharmacokinetic）
PlGF：胎盤増殖因子（placenta growth factor）
q2w：　2 週に 1 回（every 2 weeks）
q3w：　3 週に 1 回（every 3 weeks）
Ru-VGFT：ルテニウム標識 aflibercept（Ruthenium-labeled aflibercept）
SAEM：確率近似期待値最大化（Stochastic Approximation Expectation Maximization）
SBP：　収縮期血圧（systolic blood pressure）
SC：　皮下（subcutaneous）
SOC：器官別大分類（system organ class）
SN-38：イリノテカンの活性代謝物
TCF：　タキソテール®／シスプラチン／5-フルオロウラシル（Taxotere®/cisplatin/5-fluorouracil）
TMB：3,3',5,5'-テトラメチル-ベンジジン（3,3',5,5'-tetramethyl-benzidine）
TMDD：標的分子を介した薬物動態（Target-mediated drug disposition）
ULN：　正常値上限（upper limit of normal）
VEGF：血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor）

1　背景及び概観

1.1　背景

本薬の国際一般名（INN）は aflibercept である。本資料では医薬品一般的名称（JAN）である aflibercept を使用する。Aflibercept（AVE0005 又は VEGF Trap）は、ヒト IgG1 の Fc 部分にヒト VEGF 受容体細胞外ドメイン由来の配列を融合した遺伝子組換え蛋白質である。Aflibercept は、天然受容体より高い親和性で VEGF-A に結合するデコイ受容体として作用する。Aflibercept は VEGF-B 及び胎盤増殖因子（PlGF）にも結合する。Aflibercept は、種々の腫瘍モデルにおいて、単剤投与及び種々の化学療法剤との併用投与により、抗腫瘍活性及び抗血管新生活性を示した。Aflibercept の作用機序の詳細については、非臨床薬理試験概要文 [Module 2.6.2] に記載した。

2000 名を上回る進行固形癌の患者及び 76 名の健康被験者を対象とした 18 の臨床試験（第 I 相から第 III 相まで、単剤又は併用投与）の結果に基づく aflibercept の薬物動態（PK）及び PK/薬力学（PD）特性を本 Module に要約する。

1.2　概観

患者及び健康被験者を対象とした aflibercept の臨床開発試験の概要を以下の項に示す。また、本 Module で評価対象とした臨床試験及び母集団 PK 試験の一覧を表 1に示す。

単剤投与試験

進行固形癌又はリンパ腫の患者を対象とした 2 つの単剤投与用量漸増安全性及び PK 試験（TED6113/6114）において、当初は aflibercept の皮下（SC）投与を行った。しかし、aflibercept 製剤の 25 mg/mL では必要とされる投与容量が大きいため SC 投与は中止し、その後のすべての臨床試験は IV 投与で実施した。

第 I 相単剤投与用量漸増試験（非日本人患者を対象とした TED6115/TED6116 試験）では、種々の固形癌の患者を対象に安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価した。日本人患者を対象とした TED10089 試験においても、単剤投与期（初回投与後 2 週間）を設け、aflibercept 単剤投与時の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価した。第 II 相単剤投与試験は、卵巣癌（ARD6122、ARD6772 及び EFC6125）及び非小細胞肺腺癌（ARD6123）の患者を対象に、aflibercept の効果を評価した。

併用投与試験

固形癌の患者を対象に、安全性、PK 及び抗腫瘍活性を評価するため、併用投与による第 I 相用量漸増試験を実施した。これらの第 I 相併用投与試験より推奨される aflibercept の第 II 相用量（RP2D）は、化学療法剤の投与スケジュールに合わせて、2 週に 1 回投与（q2w）では 4 mg/kg、3 週に 1 回投与（q3w）では 6 mg/kg であった。

第 I 相及び第 III 相併用投与試験の q2w では、以下の標準用量の化学療法剤と aflibercept を併用投与した：オキサリプラチン／5-フルオロウラシル（5-FU）／ロイコボリン（FOLFOX4）、[TCD6117]、

イリノテカン／ロイコボリン／5-FU（イリノテカン／LV5FU2、[TCD6118]）、ゲムシタビン又はゲムシタビン／エルロチニブ（TCD6121）及びイリノテカン／5-FU／ロイコボリン（FOLFIRI、[EFC10262/VELOUR]）。

日本人患者では第I相試験（TCD10794）において、転移性結腸・直腸癌（mCRC）患者を対象にaflibercept（2 mg/kg及び4 mg/kg q2w）をFOLFIRIと併用投与し、安全性、忍容性及びPKを評価した。その後、日本人のmCRC患者を対象としてaflibercept 4 mg/kg q2wとFOLFIRIの併用による有効性及び安全性を評価するための単群第II相試験（EFC11885）を実施した。

第I相併用投与試験のq3wでは、標準用量のドセタキセル／シスプラチン／5-FU（TCF、[TCD6119]）及び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（TCD6120）とaflibercept を併用投与した。

健康被験者の安全性に関連するPD

VEGFは血圧調節において役割を果たすことから(1)、afliberceptを皮下投与したマウス及びラットでは、収縮期及び拡張期血圧の用量依存的な上昇が認められた [Module 2.6.2]。Afliberceptの誘発性の血圧上昇の用量効果及びメカニズムを検討するため、健康男性被験者を対象とした2つの臨床試験（PDY6655及びPDY6656）を実施した（PDY6656試験では1、2及び4 mg/kgの用量での単回IV投与、PDY6655試験では2 mg/kgの用量での単回SC及びIV投与をクロスオーバーで計2回）。

固形癌患者の安全性に関連するPD

Afliberceptの心室再分極への影響の有無を評価するため、併用投与第I相試験TES10897（aflibercept6 mg/kgの用量でのq3w点滴静注とドセタキセルの併用をプラセボと比較）を実施した。12誘導ホルター心電図を用いて、QTc間隔及び心血管系パラメータを評価した。

臨床試験におけるPK評価

健康被験者及び患者の血漿中において、VEGFと結合していない遊離形afliberceptおよび不活性形であるVEGFとafliberceptの結合体（結合形aflibercept）を、薬物のPK評価に十分な感度を有し良好な分析単位内及び分析単位間の真度及び精度を示す、バリデートされた生体試料分析法（ELISA）を用いて定量した。凍結ヒト血漿中における遊離形及び結合形afliberceptの長期安定性を、実試料の測定値における再現性（ISR）試験で評価したところ良好な結果であった。血漿中遊離形afliberceptの定量下限（LLOQ）は、当初の測定法では31.3 ng/mL（適用試験：TED6115/TED6116）であったが、その後の試験のLLOQは15.6 ng/mLであった。血漿中結合形afliberceptのLLOQは43.9 ng/mLであった。なお、結合形afliberceptは1分子の内因性VEGF（分子量：45390）と1分子のaflibercept（分子量：115000）が結合していることから、PK解析ではVEGF結合形afliberceptの濃度を、遊離形afliberceptと結合形afliberceptの分子量比を用いて遊離形に換算して表示した。PK解析に使用した遊離形に補正後（係数0.717を乗じて正規化）の結合形afliberceptのLLOQは31.5 ng/mLであった。

PDY6655/PDY6656試験（健康被験者）において内因性VEGF濃度を測定することによりin vivoでのK_D算出が可能になり、第III相試験のベースライン時のVEGF濃度に基づきafliberceptのPKに対する影響を評価することができた。

第 I 相試験において、遊離形及び結合形 aflibercept のノンコンパートメント解析（NCA）により PK 解析を行った。その後、第 II 相及び第 III 相試験において少数回（sparse）の採血により PK パラメータを評価するため、母集団 PK モデル解析を実施した。

質量作用の法則（K_D = [遊離形 aflibercept]×[遊離形 VEGF] / [結合形 aflibercept] = 0.5 pmol/L）より、[遊離形 aflibercept] > [結合形 aflibercept]のときに、VEGF 濃度は 0.5 pmol/L（20 pg/mL、VEGF 当量として表示、VEGF の分子量：45390）より低くなる。このことから、投与期間を通して遊離形 aflibercept 濃度を結合形 aflibercept 濃度より高く維持することにより、内因性 VEGF 濃度が 20 pg/mL（健康被験者で報告された中央値は 17 pg/mL）(2)未満に維持されると予想された。

また、非臨床試験では、投与期間を通して遊離形 aflibercept 濃度が結合形 aflibercept 濃度を上回る用量において、種々のモデルでの腫瘍退縮が示された [Module 2.6.2]。

このため、第 I 相臨床用量漸増試験では、投与期間を通して遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度を測定し、異なる臨床試験で用量設定の目安として遊離形／結合形比を算出した。投与期間中の遊離形／結合形比が 1 を上回る場合は、VEGF 濃度を最低レベルに維持するのに十分な用量であると判断した。

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、5 つの第 I 相併用投与試験及び日本人を対象とした第 II 相併用投与試験で得られた PK データを用いて、試験間比較又は文献データとの比較により、aflibercept と他の様々な抗癌剤の間の PK 相互作用を評価した。また、aflibercept の PK に及ぼす併用投与の影響についても、母集団 PK 解析を用いて検討した。

なお、性別、人種、体重、年齢、腎機能又は肝機能の影響を評価するための試験も実施しなかった。これらの影響については母集団 PK 解析により評価した。

Aflibercept は融合蛋白質であるため、代謝試験は実施しなかった(3)。なお、本薬及び結合形 aflibercept の代謝は、小ペプチド及び個々のアミノ酸への分解と推定される。

<u>母集団 PK</u>

母集団 PK 試験において、健康被験者又は患者における遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK の特徴づけ、人口統計学的要因（年齢、人種、性別、体重）、臨床検査値（肝機能及び腎機能を含む）及び併用化学療法剤が、患者における遊離形 aflibercept の PK に及ぼす影響を評価した。

Aflibercept を 2～9 mg/kg（q2w 又は q3w）の用量範囲で単剤又は種々の化学療法剤との併用により IV 投与した第 I 相及び第 II 相試験の患者のデータを用いて、遊離形 aflibercept 濃度の母集団 PK 解析を実施した。この解析において、遊離形 aflibercept の PK に及ぼす人口統計学的要因、臨床検査値及び併用化学療法剤の影響を検討した。検討した共変量は、年齢、性別、体重、人種（白人/黒人/アジア人）、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（CL_{CR}）であった。有意な共変量は、非線形混合効果モデルを基に一変数による解析を行い決定した。その際、異なるモデルを選択する為に尤度比検定を用いた。その後、それらをモデルに組み入れ、変数減少法により最終モデルを構築した（POH0253）。続いて、遊離形 aflibercept の更なる母集団 PK の検討を、

第 III 相の EFC10547/VANILLA（POH0262）、EFC10261/VITAL（POH0274）及び EFC10262/VELOUR（POH0265）試験データを順次追加して解析することにより行った。なお、これらのうち EFC10547/VANILLA 及び EFC10261/VITAL は併用薬剤の投与レジメンが今回の申請（FOLFIRI）とは異なるため、母集団 PK 解析においてのみ評価に含めた（表 1 参照）。最後に、日本人を対象とした試験（TED10089、TED10794 及び EFC11885）のデータを、母集団 PK に追加して解析した（POH0437）。

Aflibercept は、その作用機序に基づき、薬理学的標的分子との高い親和性で結合するが、そのことが aflibercept の PK に影響することから、標的分子を介した薬物動態（TMDD）を示す。よって aflibercept のメカニズムベースの PK モデルは、健康被験者にて、VEGF への結合及び PK の特性を説明するために構築された（POH0251）。その後、遊離形及び結合形 aflibercept を含むこの母集団 PK モデルを第 I 相及び第 II 相患者データ（POH0263）に適用し、次に第 III 相試験データ（POH0262、POH0274 及び POH0265）を順次追加解析するとともに、最後に日本人を対象とした試験データ（POH0437）を追加して解析した。

<u>患者における PK と PD の関係</u>

各第 III 相試験において、遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK 解析により以下の PK パラメータを算出した。

遊離形 aflibercept（遊離形 aflibercept モデルから算出）：

- クリアランス
- 第 1 サイクルの AUC（q2w 又は q3w で、それぞれ $AUC_{0\text{-}336}$ 又は $AUC_{0\text{-}504}$）
- AUC 外挿値（クリアランス及び第 1 サイクルの実際の用量に基づいてモデルから算出）
- 第 1 サイクルの C_{max}
- Aflibercept 最終投与後 90 日又は死亡日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（平均 AUC_{cumOS} と記載）。
- Aflibercept 最終投与後 90 日又は疾患進行（放射線学的に報告された疾患進行又は死亡）が記録された日、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（平均 AUC_{cumPFS} と記載）。
- 最初の 2 サイクルの累積 AUC

結合形 aflibercept（遊離形+結合形 aflibercept モデルから算出）：

- クリアランス（モデルから推定した見かけのクリアランス、結合形 aflibercept 曝露量と逆比例）

有害事象（AE）を伴う患者は、投与開始後の最初の 2 サイクルまでに AE（グレードを問わない）が発現した被験者を対象に、グループ化した TEAE：高血圧、VTE（静脈血栓塞症）、ATE（動脈血栓塞栓症）、蛋白尿（臨床検査値異常を含む）、発声障害、及び出血について解析した。また蛋白尿については、EFC10262/VELOUR 試験ではグレード 2 以上のみを対象とした。EFC10262/VELOUR 試験では腎不全（グループ化した TEAE）、グレード 3/ 4 の血清クレアチニン値上昇又は 30 mL/分未満

の CL_{CR}（臨床検査値及び Cokroft Gault 式により算出）についても解析した。さらに、EFC10262/VELOUR 試験ではグレード 3/4 の下痢、グレード 3/4 の頭痛、口内炎（上位用語 [HLT]）及び潰瘍形成（HLT）、感染症及び寄生虫症（SOC）についても解析した。

有効性評価項目は、全生存期間（OS）に加えて、EFC10262/VELOUR 試験については無増悪生存期間（PFS）を対象とした。各第 III 相試験では、上に定義した aflibercept の PK パラメータ並びに安全性及び有効性（OS 及び PFS）評価項目の間の関係を、ロジスティック（安全性について）及び Cox 回帰モデル（有効性について）を用いた一変量解析により評価した。人口統計学的特性／ベースライン特性といった共変量も含めた多変量解析も実施した。

免疫原性評価

免疫原性評価のための血清試料を、aflibercept の臨床試験に組み入れたすべての患者から採取した。第 I 及び第 II 相試験における試料採取は、ベースライン時、投与期間中並びに aflibercept 最終投与の 30 日後及び 60 又は 90 日後に行った。第 III 相試験における試料採取はベースライン時に行い、その後は 2 サイクル毎に 1 回（EFC10262/VELOUR）並びに少なくとも aflibercept 最終投与の 30 及び 90 日後に実施した。ヒト血清中の抗 aflibercept 抗体（ADA）を検出するため、2 つの測定法を開発してバリデーションを行った。最初の測定法は第 I 相試験で使用したサンドイッチ ELISA であった。次の測定法は第 II 相及び第 III 相試験で使用した、より高感度のブリッジングイムノアッセイであった。また、中和作用を有する ADA を検出するための方法も開発し、バリデーションを実施した。

臨床試験における免疫原性測定の結果は[Module 2.7.4] に示した。ADA の発現率が低かったこと、また aflibercept の PK に及ぼす ADA の影響が認められなかったことから（[Module 5.3.3.5-2: POH0262]、[Module 5.3.3.5-3: POH0274]、 [Module 5.3.3.5-4: POH0265]）、本 Module では考察せず ADA の検出に使用した分析方法のみを記述した。

表 1 - 臨床試験（患者及び健康被験者）及び母集団薬物動態解析試験

Study type	Study code	Dose and regimen	Number of patients treated (Total: per group)
Pharmacokinetics in Phase 1 single agent studies			
Safety	TED6115	0.3, 1 to 5, 7 mg/kg IV q2w, and 4 mg/kg SC q2w	57: 47 (IV q2w), 10 (SC q2w)
	TED6116 (extension study)	0.3, 1 to 5, 7 mg/kg IV q2w, and 4 mg/kg SC q2w	40: 36 (IV q2w), 4 (SC q2w)
	TED10089	2 to 4 mg/kg IV q2w	13: 10, 3
Pharmacokinetics and pharmacokinetics/pharmacodynamics in Phase 2 single agent studies			
Safety+efficacy	ARD6122	2 mg/kg and 4 mg/kg IV q2w	215
	ARD6123	4 mg/kg IV q2w	96
	ARD6772	4 mg/kg IV q2w	16
	EFC6125	4 mg/kg IV q2w	58
Pharmacokinetics and pharmacokinetics/pharmacodynamics in Phase 1 combination studies			
Safety	TCD6117 (FOLFOX4)	2, 4, and 5 mg/kg IV q2w	32: 4, 18, 10
	TCD6118 (irinotecan/LV5FU2)	2, 4, 5, and 6 mg/kg IV q2w	65: 4, 39, 10, 12
	TCD6120 (4 cohorts: VT75, VTC, VT100, and V-pemetrexed)	VT75: 2, 4, 5, 6, 7, and 9 mg/kg IV q3w VTC and VT100: 4, 5, and 6 mg/kg IV q3w V-pemetrexed: 6 mg/kg IV q3w	134: 54 (VT75), 30 (VTC), 31 (VT100), 19 (V-pemetrexed)
	TCD6119 (TCF)	2, 4, and 6 mg/kg IV q3w	44: 9, 14, 21
	TCD6121 (2 cohorts: GV and GEV)	GV: 4 and 6 mg/kg IV q2w GEV: 2 and 4 mg/kg IV q2w	61: 32 (GV) and 29 (GEV)
	TCD10794 (FOLFIRI)	2 and 4 mg/kg IV q2w	16: 3, 13
Pharmacodynamics in healthy subjects (Phase 1 studies)			
Pharmacodynamics	PDY6655	2 mg/kg IV or SC at 6 weeks interval	40 (20 per sequence)
	PDY6656	1, 2, and 4 mg/kg IVsingle dose	48 (36 aflibercept)
Pharmacodynamics related to safety in patients with a solid malignancy			
Safety	TES10897 (docetaxel)	6 mg/kg IV q3w	87 (43 aflibercept)
Pharmacokinetics and pharmacokinetics/pharmacodynamics in Phase 3 combination studies			
Efficacy	EFC10262 (FOLFIRI)	4 mg/kg IV q2w	1216 (611 aflibercept)
Efficacy	EFC11885 (FOLFIRI)	4 mg/kg IV q2w	62

Study type	Study code	Dose and regimen	Number of patients treated (Total: per group)
Population pharmacokinetics studies			
Population pharmacokinetic analyses (age, gender, weight, race, laboratory measurements) Combined Phase 1/2 studies and addition of Phase 3 studies, followed by addition of Japanese studies.	POH0251 (PDY6655, PDY6656)	1, 2 and 4 mg/kg (healthy subjects)	56
	POH0253 and POH0263 (TED6115/6116, TCD6120, TCD6118, ARD6122, ARD6123,EFC6125)	2 to 9 mg/kg	433 (POH0253) 416 (POH0263)
	POH0262 (TED6115/6116, TCD6120, TCD6118, ARD6122, ARD6123, EFC6125, VANILLA/EFC10547)	2 to 9 mg/kg	637
	POH0274 (TED6115/6116, TCD6120, TCD6118, ARD6122, ARD6123, EFC6125, VANILLA/EFC10547, VITAL/EFC10261)	2 to 9 mg/kg	1007
	POH0265 & POH0265-Amendment 01 (TED6115/6116, TCD6120, TCD6118, ARD6122, ARD6123, EFC6125, VANILLA/EFC10547, VITAL/EFC10261, VELOUR/EFC10262)	2 to 9 mg/kg	1507
	POH0437 (TED6115/6116, TCD6120, TCD6118, ARD6122, ARD6123, EFC6125, VANILLA/EFC10547, VITAL/EFC10261, VELOUR/EFC10262, TED10089, TCD10794, EFC11885)	2 to 9 mg/kg	1598

SC：皮下；IV：静脈内；q2w：2 週に 1 回；VT75：aflibercept + ドセタキセル 75 mg/m^2；VTC：aflibercept + ドセタキセル 75 mg/m^2 + シスプラチン 75 mg/m^2；V-ペメトレキセド：aflibercept 及びペメトレキセド 500 mg/m^2；q3w：3 週に 1 回；LV5FU2：5-FU／ロイコボリン

2　個々の試験結果の要約

2.1　生体試料中濃度分析法

ヒト血漿中の遊離形（内因性のリガンドである VEGF と結合していない）及び結合形（VEGF との結合体）aflibercept 濃度分析法、ヒト血漿中の遊離形 VEGF 濃度分析法、ならびにヒト血清中の抗 aflibercept 抗体（ADA）分析法をバリデートしたときの試験成績を、7.1 項、表 21に要約する。

これらの分析法を、単剤又は併用投与による臨床試験（第 I 相から第 III 相試験）における健康被験者及び患者の生体試料中濃度分析に使用した。

生体試料中での安定性を含め、各分析方法及び操作について以下 に述べる。遊離形及び結合形 aflibercept の ISR を、第 III 相試験（EFC10261 及び EFC10262 試験）の試料を用いて実施した結果、許容基準に適合した。このことから、両分析法により臨床試験における患者集団から頑健性のあるデータが得られたことが示された。これらの ISR データは、各臨床試験の分析報告書中に記載されている（[Module 5.3.5.1-1: EFC10262]）。

2.1.1　遊離形 aflibercept 濃度分析法

遊離形 aflibercept 濃度分析法として、ELISA 法を臨床試験用にバリデートし（[Module 5.3.1.4-1: VGFT-AS-01026-SA-01V2]）、その後、検出法の変更及び自動化を行い、バリデートした（[Module 5.3.1.4-2: VGFT-AV-01026-PV01-SA-01V2]）。

本分析法は、ヒト $VEGF_{165}$ でコートしたマイクロプレート及び標準品として aflibercept を用いた。試料中の aflibercept をマイクロプレート上の $VEGF_{165}$ に結合させ、これを検出するために一次抗体として aflibercept のヒト VEGFR-1 由来ドメインに特異的な マウスモノクローナル抗体、続いて二次抗体として西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識抗マウス IgG ヤギ抗体を添加して一次抗体に結合させた。初期の分析法では、HRP の発色基質として 3, 3’, 5, 5’- tetramethyl-benzidine（TMB）を用いてバリデートした。その後、検量線範囲の拡大、及び検出法として TMB の代りに HRP に特異的なルミノール基質を使用し改良を行った。

これらのバリデーションの結果を表 21に示した。血漿中遊離形 aflibercept 濃度の定量下限（LLOQ）は初期の分析法では 31.3 ng/mL（TED6115/TED6116 試験対象）であり、改良した分析法では 15.6 ng/mL であった。血漿試料中で遊離形 aflibercept は、少なくとも 9 回の凍結融解後において安定であり、また-80℃において 15 ヶ月までの長期安定性が確認された（[Module 5.3.1.4-1: VGFT-AS-01026-SA-01V2]、[Module 5.3.1.4-3: VGFT-AV-01026-PV01-FT07004-SA-01V2]）。

2.1.2　結合形 aflibercept（VEGF との結合形）濃度分析法

結合形 aflibercept 濃度分析法として、ELISA 法を臨床試験用にバリデートし（[Module 5.3.1.4-4: VGFT-AS-02016-SA-01V2]）、その後、検出法の変更及び自動化を行い、バリデートした（[Module 5.3.1.4-5: VGFT-AV-02016-PV01-SA-01V2]）。

本分析法では、抗ヒト $VEGF_{165}$ 抗体でコートしたマイクロプレート及び標準品として結合形 aflibercept（ヒト $VEGF_{165}$ との結合形）を用いた。試料中の結合形 aflibercept をマイクロプレート上に結合させ、これを検出するために一次抗体として aflibercept のヒト VEGFR-1 由来ドメインに特異的なマウスモノクローナル抗体、続いて二次抗体としてマウス IgG の Fc 領域に特異的な HRP 標識ヤギ抗体を添加して一次抗体に結合させた。初期の分析法では、HRP の発色基質として TMB を加えて結合形 aflibercept 濃度に比例するシグナル強度を比色検出した。その後、HRP に特異的なルミノール基質を用いる方法に改良した。

これらのバリデーションの結果を表 21に示した。血漿中結合形 aflibercept 濃度の LLOQ は 43.9 ng/mL（遊離形換算では 31.5 ng/mL）であった。血漿試料中で結合形 aflibercept は、少なくとも 10 回の凍結融解後において安定であり、また-70～-90℃において 24 ヶ月までの長期安定性が示された（[Module 5.3.1.4-4: VGFT-AS-02016-SA-01V2]、[Module 5.3.1.4-6: VGFT-AV-02016-PV01 -FT07013-SA-01V2]）。

結合形 aflibercept は、内因性ヒト $VEGF_{165}$（分子量：45390）と aflibercept（分子量：115000）を 1 分子ずつ含む結合体である。したがって、薬物動態（PK）解析を行ううえで、結合形 aflibercept 濃度は、遊離形及び結合形 aflibercept の分子量比を用いて遊離形に換算して表示した。遊離形に換算した場合（補正係数：0.717）の LLOQ は 31.5 ng/mL である。

2.1.3　遊離形内因性 VEGF 濃度分析法

遊離形の内因性 VEGF 濃度を測定するために、Quantikine ELISA Kit（R&D System）を用いた（[Module 5.3.1.4-7: DOH0457]）。本分析法は、モノクローナル抗体と酵素標識したポリクローナル抗体から成るサンドイッチ ELISA 法であり、VEGF の主要アイソフォームである $VEGF_{165}$ を用いて検量線を作成した。本法により、遊離形の内因性 VEGF を特異的に測定できることが確認された。バリデーションの結果を表 21に示した。血漿中遊離形内因性 VEGF 濃度の LLOQ は 15 pg/mL であった。クエン酸を添加した血漿試料中で遊離形 VEGF は、3 回の凍結融解後において安定であり、また-20℃及び-80℃においていずれも 12 ヶ月までの長期安定性が示された（[Module 5.3.1.4-8: SPH0215]）。

2.1.4　抗 aflibercept 抗体分析法

ADA を検出するために、2 種類の分析法を順次確立し、バリデートした。第 I 相及び初期第 II 相試験ではサンドイッチ ELISA 法（[Module 5.3.1.4-9: VGFT-AS-03019/03036-SA-01V6]）を用い、その後の臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）ではブリッジングイムノアッセイ法（[Module 5.3.1.4-10: VGFT-AV-08035-SA-01V2]）を用いた。両分析法の比較により、ブリッジングイムノアッセイ法の方がサンドイッチ ELISA 法よりも高感度であること示された（[Module 5.3.1.4-11: VGFT-MX-11003-

SA-01V3]）。さらに、抗 aflibercept 中和抗体（NADA）を検出する分析法を確立し、バリデートした（[Module 5.3.1.4-12: VGFT-AV-07023-SA-01V2]）。

初期の抗 aflibercept 抗体（ADA）分析法（[Module 5.3.1.4-9: VGFT-AS-03019/03036-SA-01V6]）：

本測定法は半定量的 ELISA 法であり、検出系として 2 通りの標識抗体と、ADA を捕捉するために aflibercept の細胞外 VEGFR 由来ドメイン含有タンパク でコートしたマイクロプレートを用いた。ヒト血清試料中の ADA をマイクロプレート上の VEGFR 由来ドメイン含有タンパクに結合させた。結合した ADA をヒト IgG の F(ab')2 領域に特異的な HRP 標識マウス抗体を用いて検出した。一方、検量線用の標準品は aflibercept のヒト VEGFR1 由来ドメインに特異的なマウスモノクローナル抗体を用いたため、マウス IgG の Fcγ 領域に特異的な HRP 標識ヤギ抗体を用いて検出した。HRP の発色基質として TMB を加え、試料中の ADA 濃度に直接的に比例する発色強度を測定した。抗体濃度は、物質量単位（ng/mL）として示した。バリデーションの結果を表 21に示した。ヒト血清試料中でのマウスモノクローナル抗体の長期安定性は、-70～-90℃ において 12 ヶ月まで確認された。

ブリッジングイムノアッセイによる ADA 分析法（[Module 5.3.1.4-10: VGFT-AV-08035-SA-01V2]）：

本測定法は非定量的な、力価に基づくブリッジングイムノアッセイ法であり、抗 aflibercept マウス抗体を陽性対照とし、ビオチン化 aflibercept（Bio-VGFT）及びルテニウム標識 aflibercept（Ru-VGFT）を架橋成分として用いた。分析におけるカットオフ値は患者から得たベースライン時の試料より決定した。本測定法では、測定前に血清試料の酸処理を行い、内因性 ADA と aflibercept の結合体を解離させ、抗体分析に対する試料中 aflibercept による妨害を最小限に抑えた。臨床血清試料及び陽性対照試料を酢酸で希釈後、抗 VEGF モノクローナル抗体とともに Bio-VGFT 及び Ru-VGFT を含有するトリス塩基溶液を加えて中和した。抗 VEGF 抗体の添加は、酸処理した試料中に存在する遊離 VEGF を結合させることにより、ADA と標識 aflibercept との架橋形成に対する VEGF による妨害を防ぐために行った。続いて、中和処理後の臨床血清試料及び陽性対照試料をストレプトアビジンでコートしたマイクロプレートに添加して、架橋複合体（Bio-VGFT:ADA:Ru-VGFT）の Bio-VGFT 成分を捕捉した。これにトリプロピルアミン緩衝液を加えて電気化学発光の強度を測定した。電気化学発光の強度は、試料中の陽性対照抗体又は ADA 量に直接的に比例する。最初のスクリーニングアッセイで陽性であった試料は、確認アッセイとして再分析を行い aflibercept 特異的反応であるか否かを調べた。この確認アッセイでは、臨床血清試料の酸中和過程で 100 µg/mL の非標識 aflibercept を添加した場合と添加しない場合について再分析し、その反応を比較した。Aflibercept 添加によってシグナルが 50%以上阻害された場合に当該試料は ADA 陽性とした。さらに ADA 陽性試料の抗体力価を測定するために希釈操作を行った。試料の最小希釈率から、ADA 陽性試料の最小力価は 30 であった。陽性対照の結果に基づく本 ADA 分析法の感度は aflibercept 非存在下では約 5.4 ng/mL 、20 µg/mL の aflibercept 存在下では約 25.2 ng/mL であった。陽性対照試料は、少なくとも 10 回の凍結融解後において安定であり、また-70～-90℃ において 24 ヶ月までの長期安定性が示された。

ADA 分析法の比較（[Module 5.3.1.4-11: VGFT-MX-11003-SA-01V3]）：

新たに確立したブリッジングイムノアッセイ法（[Module 5.3.1.4-10: VGFT-AV-08035-SA-01V2]）の ADA 検出感度を ELISA 法（[Module 5.3.1.4-9: VGFT-AS-03019/03036-SA-01V6]）と比較するため、ELISA 法で分析を行った臨床血清試料（ARD6122 試験由来の 663 検体及び ARD6123 試験由来の 216 検体）をブリッジングイムノアッセイ法を用いて再分析した。その結果、新たに確立したブリッジングイムノアッセイ法は、スクリーニングアッセイにおける偽陽性率が約 9% であり、偽陰性率を最小限とするためには偽陽性率を少なくとも 5%にすべきとの現行ガイドライン(4)に基づくと、十分な検出感度であった。また、アッセイの結果、抗体産生の程度は極めて低かったが（分析した全 879 検体のうち ADA 陽性であったのは 5 検体であった）、初期 ELISA 法に比べてブリッジングイムノアッセイ法で分析したときの ADA 反応率が高かった。すなわち、ブリッジングイムノアッセイ法により 5 検体が ADA 陽性反応を示したのに対して、初期 ELISA 法で陽性を示したものはなかった。このことから、新たに確立したブリッジングイムノアッセイ法は ELISA 法よりも高感度であり、aflibercept を投与した患者における抗体産生をより正確に評価できることが示された。

抗 aflibercept 中和抗体（NADA）分析法（[Module 5.3.1.4-12: VGFT-AV-07023-SA-01V2]）：

本法は、非定量的な競合的なリガンド結合アッセイであり、aflibercept への VEGF 結合を妨害しその生物活性を阻害すると推測される NADA を検出するため、ELISA による VEGF 分析法を間接的な測定系として利用した。本分析法では血清試料を aflibercept とインキュベートすることにより血清試料中に存在する抗体を aflibercept と結合させた後、VEGF とインキュベートした。血清試料中に NADA が存在すると、aflibercept の VEGF 結合を妨害するため、NADA 陰性試料又は NADA 無添加対照に比べて遊離 VEGF 濃度が高くなる。VEGF とインキュベートした後、試料を希釈し ELISA による VEGF 分析法を用いて遊離 VEGF を測定した。本分析は、血清マトリクスを 50%含む条件で行い、中和活性を有する抗 aflibercept マウスモノクローナル抗体を陽性対照として用いた。ELISA 法では、抗ヒト VEGF マウスモノクローナル抗体でコートしたマイクロプレートを用いた。マイクロプレート上に捕捉された VEGF をビオチン化抗ヒト VEGF ヤギポリクローナル抗体に結合させ、続いて HRP 標識したストレプトアビジンとインキュベートした後、ペルオキシダーゼに特異的なルミノール基質を添加し遊離 VEGF 量に直接的に比例するシグナル強度を測定した。各分析プレートには、4 種類の QC 試料、すなわち VEGF の QC 試料、VEGF との結合形 aflibercept の QC 試料、NADA の高濃度 QC 試料（HQC）及び低濃度 QC 試料（LQC）を設けた。VEGF の QC 試料は、200 ng/mL の VEGF を含有し（aflibercept 及び ADA のいずれも含まず）、遊離 VEGF による最大シグナル強度を与える。VEGF との結合形 aflibercept の QC 試料は、200 ng/mL の VEGF と共に 500 ng/mL の aflibercept（VEGF とほぼ等モル相当）を含有し、NADA の非存在下でほぼすべての VEGF が aflibercept に結合し、最小の VEGF シグナルを与える。この値は、分析ごとのカットオフ値を算出するのに用いた。NADA の HQC 及び LQC は異なる濃度の抗 aflibercept マウス抗体（NADA 陽性対照）を含有する（それぞれ 8000 及び 1500 ng/mL）。本 NADA 分析法の感度は、陽性対照の測定結果に基づくと、約 500 ng/mL の aflibercept 存在下で約 940 ng/mL であった。2 濃度の陽性対照試料（HQC 及び LQC）は、10 回の凍結融解、室温で 4 時間保存、又は 2

～8ºC で一晩保存後のいずれにおいても安定であった。さらに、ヒト血清中において陽性対照は、-10～-30°C 及び -70～-90℃のいずれの条件においても 24 ヶ月まで長期安定であることが示された。

2.2　臨床試験

臨床試験及びその主要な結果の要約を第 7.2 項、表 22に示す。

2.3　母集団 PK 解析

Aflibercept は、その作用機序に基づき、薬理学的標的分子（VEGF）との高い親和性で結合するが、そのことが aflibercept の PK に影響することから、標的分子を介した薬物動態（TMDD）を示す。最初に、PDY6655 及び PDY6656 第 I 相臨床試験において 1～4 mg/kg の用量で単回 IV 投与した健康被験者 56 名を対象として、遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK モデルを構築した（POH0251）。その後に実施した患者を対象とする第 I 相及び第 II 相試験では、aflibercept の IV 投与を、単剤投与又は種々の化学療法剤との併用により、2.0～6.0 mg/kg の用量で q2w 又は 2.0～9.0 mg/kg の用量で q3w で実施した。母集団 PK 解析には患者 433 名から得られたデータを使用した。このうち 151 名は第 I 相単剤投与試験（TED6115 及び TED6116）並びにドセタキセル（TCD6120 VT part）及びイリノテカン／LV5FU2（TCD6118）との併用投与試験、282 名は第 II 相単剤投与試験の患者であった。この 282 名のうち 175 名は進行卵巣癌（ARD6122）、77 名は NSCLC（ARD6123）、30 名は進行卵巣癌及び再発性症候性悪性腹水（EFC6125）の患者であった。最初に遊離形 aflibercept 濃度の母集団 PK 解析を実施した（POH0253）。この解析では、人口統計学的要因（年齢、性別、体重、人種）、臨床検査値（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 CL_{CR}）及び併用化学療法剤が遊離形 aflibercept の PK に及ぼす影響を検討した。有意な共変量は、非線形混合効果モデルを基に一変数による解析を行い決定した。その際、異なるモデルを選択する為に尤度比検定を用いた。その後、それらをモデルに組み入れ、変数減少法により最終モデルを構築した。その後、患者 416 名における遊離形及び結合形 aflibercept 濃度について、POH0251 で構築したモデルを用いて母集団 PK 解析（POH0263）を実施した。また、遊離形（共変量評価を含む）及び結合形 aflibercept の PK の更なる検討を行うため、EFC10547/VANILLA 試験（POH0262）の 204 名、EFC10261/VITAL 試験（POH0274）の 370 名及び EFC10262/VELOUR 試験（POH0265 & POH0265 - 修正 01）の 500 名の患者、並びに TED10089、TCD10794 及び EFC11885 試験（POH0437）の 91 名の日本人患者を追加した。母集団 PK 試験の概要を表 2に、これらの試験の母集団 PK モデルパラメータの概要を表 27 、表 28に示す。

表 2 - 母集団 PK 試験の概要

POH studies					Study	Doses	N/study[a]	Total N[b]
				POH0251 free+bound	PDY6655	2 mg/kg	20	56
					PDY6656	1, 2, 4 mg/kg	36	
POH0437 free alone and free+bound	**POH0265** free alone and free+bound	**POH0274** free alone and free+bound	**POH0262** free alone and free+bound	**POH0253** free alone and **POH0263** free+bound	TED6115	2, 3, 4, 5, 7 mg/kg q2w	37	433 (POH0253) 416 (POH0263)
					TED6116			
					TCD6120	2, 4, 5, 6, 7, 9 mg/kg q3w	53	
					TCD6118	2, 4, 5, 6 mg/kg q2w	61	
					ARD6122	2, 4 mg/kg q2w	175	
					ARD6123	4 mg/kg q2w	77	
					EFC6125	4 mg/kg q2w	30	
					EFC10547	4 mg/kg q2w	204	637
					EFC10261	6 mg/kg q3w	370	1007
					EFC10262	4 mg/kg q2w	500	1507
					TED10089	2, 4 mg/kg q2w	13	1598
					TCD10794	2, 4 mg/kg q2w	16	
					EFC11885	4 mg/kg q2w	62	

a：母集団 PK データに含まれる個々の試験における患者（又は健康被験者）の数

b：母集団 PK データにおける患者（又は健康被験者）の総数

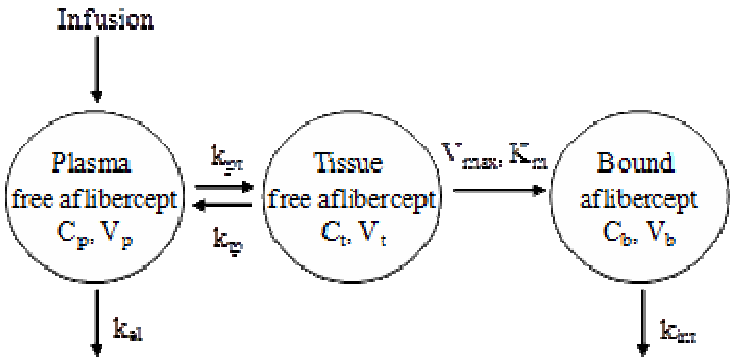
POH0251- 健康被験者を対象とした aflibercept の第 I 相 PDY6655 及び PDY6656 試験における母集団 PK／PD 解析

（母集団 PK 試験報告書 [Module 5.3.3.5-7: POH0251]）

目的及び方法：本試験において、健康被験者における aflibercept の VEGF への結合及び本薬の PK を特徴づけるため、メカニズムベースの PK モデルを構築した。第 I 相試験 PDY6655 及び PDY6656 において、1～4 mg/kg の用量での 1 時間点滴静注を 1 回受けた健康被験者 56 名から得られたデータを用いて、aflibercept の母集団 PK 解析を実施した。モデル構築には、のべ 1476 検体の濃度データを用いた。732 検体の濃度は遊離形 aflibercept、744 検体の濃度は結合形 aflibercept であり、結合形のうち 242 検体（32.5%）は定量下限（LLOQ=43.9 ng/mL、遊離形換算で 31.5 ng/mL）未満であった。母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（第 2.4 版、スタンドアローン又は第 3.1 版）の非線形混合効果モデル確率近似期待値最大化（SAEM）アルゴリズムを用いた。まず遊離形 aflibercept の濃度－時間データを用いて単独でモデル化した。次に、結合形の濃度－時間データを同時にモデルに当てはめる手順でモデル構築を行った 。

結果：最適なモデルは、遊離形 aflibercept については 2 コンパートメント及び結合形 aflibercept については 1 コンパートメントであり、末梢コンパートメントの遊離形 aflibercept がミカエリス・メンテン式に従って VEGF に結合した（図 1）。つまり、血漿中の遊離形 aflibercept はまず組織に分布し、その後 VEGF と結合して結合体を形成する。Aflibercept の VEGF への結合は質量作用の法則に従い、ミカエリス・メンテン式（V_{max}、K_m）を用いた非線形過程として記述できる。結合形 aflibercept は細胞への取り込み（k_{int}）を介して直接的に消失すると推測され、解離速度定数（k_{off}）を介して遊離形 aflibercept 及び遊離形 VEGF に戻ることはないと考えられる。これは、結合及び解離速度定数（k_{on} 及び k_{off}）を持つ一般的な TMDD モデルに当てはめたとき、k_{off} は極めて低い推定値 となったためである。

図 1 -末梢コンパートメントにおける遊離形及び結合形 aflibercept（遊離形 aflibercept については 2 コンパートメント、結合形 aflibercept については 1 コンパートメント）の VEGF への結合に関するモデル



最終モデルにおける遊離形及び結合形 aflibercept の標準的な推定クリアランスは、それぞれ 0.0367 L/時間（0.881 L/日）及び 0.00578 L/時間（0.139 L/日）であった。遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積は 4.94 L であった。最大結合能は 0.0412 mg/時間（0.989 mg/日）であり、最大結合能の半分に相当する aflibercept の濃度は 2.91 µg/mL であった。モデルパラメータに伴うランダム効果としての個体間変動は中等度であり、CV%は 13.6%（V_{max}）から 49.8%（Q）であった。残差誤差は遊離形又は結合形 aflibercept のいずれにおいても低く、比例誤差（proportional error）部分はそれぞれ 17.1%及び 12.6%であり、遊離形の付加誤差（additive residual error）部分は 0.0468 µg/mL であった。

POH0253：母集団 PK 解析：第 I/II 相試験の患者における遊離形 aflibercept の併合解析

（[Module 5.3.3.5-1: POH0253]）

目的及び方法：本試験では、遊離形 aflibercept の母集団 PK 解析を用いて人口統計学的要因及び併用する化学療法剤が PK に及ぼす影響について調べた。Aflibercept を 2～9 mg/kg の用量範囲で q2w 又は q3w 投与された固形癌を有する患者 433 名から得られたのべ 4040 検体の遊離形 aflibercept 濃度を、非線形混合効果モデリング法（NONMEM VI）により解析した。基本 PK モデルが得られた後、有意な

共変量は、非線形混合効果モデルを基に一変数による解析を行い決定した。その際、異なるモデルを選択する為に尤度比検定を用いた。その後、それらをモデルに組み入れ、変数減少法により最終モデルを構築した。最後に、aflibercept のクリアランスに対する併用化学療法剤の影響を評価した。

結果：遊離形 aflibercept の PK は、クリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積に個体間変動が認められ、混合誤差を伴う 2 コンパートメントモデルに最もよくあてはまった。最終モデルにおける､男性被験者における標準的なクリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積は、それぞれ 0.0446 L/時間（1.07 L/日、体重の中央値の 67 kg では 16.0 mL/日/kg）及び 4.79 L であった。終末相半減期は 139 時間（約 6 日）であった。検討した共変量のうち、遊離形 aflibercept のクリアランス及び分布容積の個体間変動に影響する最も有意な共変量は、性別、血清アルブミンであった。

POH0263：母集団 PK／PD 解析：第 I/II 相試験における遊離形及び結合形 aflibercept の併合解析

（[Module 5.3.3.5-8: POH0263]）

目的及び方法：本試験では、患者における遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK 解析を行った。患者 416 名（POH0253 のデータにおいて遊離形及び結合形 aflibercept の両方の濃度が得られた患者）から得られたのべ 3991 検体の遊離形 aflibercept 濃度及びのべ 3525 検体の結合形 aflibercept 濃度を、MONOLIX ソフトウェア（第 2.4 版、スタンドアローン）の非線形混合効果モデル確率近似期待値最大化（SAEM）アルゴリズムを用いて解析した。POH0251 で健康被験者において構築された PK/PD モデルを、患者を対象とした PK/PD の初期モデルとして用いた。

結果：遊離形及び結合形 aflibercept のモデルを図 1に示す。遊離形及び結合形 aflibercept の標準的な推定クリアランスは、それぞれ 0.0336 L/時間（0.806 L/日）及び 0.00883 L/時間（0.212 L/日）であった。

POH0262：EFC10547/VANILLA 試験における aflibercept の母集団 PK／PD 解析：「ゲムシタビン投与中の転移性膵臓癌の患者を対象に aflibercept2 週に 1 回投与時の有効性をプラセボと比較する多国間、ランダム化、二重盲検試験」

（[Module 5.3.3.5-2: POH0262]）

目的及び方法：本試験では、EFC10547/VANILLA 試験結果を POH0253 及び POH0263 データに追加し、母集団 PK 解析を用いて遊離形及び結合形 aflibercept の人口統計学的要因、臨床検査値及び併用する化学療法剤が遊離形 aflibercept の PK に及ぼす影響についてさらに検討した。

結果：最終モデルにおいて、男性被験者における標準的な遊離形 aflibercept のクリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積は、それぞれ 0.0441 L/時間（1.06 L/日、体重の中央値の 67 kg では 15.8 mL/日/kg）及び 4.48 L であった。終末相半減期は 138 時間（約 6 日）であった。ゲムシタビンの併用投与による aflibercept の PK への影響は認められなかった。

POH0274：EFC10261/VITAL 試験における遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK 解析：「プラチナベースの治療不成功後にセカンドラインドセタキセル投与中の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者を対象に aflibercept をプラセボと比較する多国間、ランダム化、二重盲検試験」

（[Module 5.3.3.5-3: POH0274]）

目的及び方法：本試験では、EFC10261/VITAL 試験結果を POH0262 データに追加し、母集団 PK 解析を用いて遊離形及び結合形 aflibercept の人口統計学的要因、臨床検査値及び併用する化学療法剤が遊離形 aflibercept の PK に及ぼす影響についてさらに検討した。

結果：最終モデルにおいて、男性被験者における標準的な遊離形 aflibercept のクリアランスは、0.0443 L/時間（1.06 L/日、体重の中央値の 67 kg では 15.9 mL/日/kg）であり、終末相半減期は 140 時間（約 6 日）であった。ドセタキセル化学療法による aflibercept のクリアランスへの影響は軽微であり、ドセタキセル投与患者ではクリアランスが 5.5%減少した。

POH0265：EFC10262 試験（EFC10262/VELOUR）における遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK 解析：「オキサリプラチン不応性のイリノテカン／5-FU／LV（FOLFIRI）併用投与中の転移性結腸・直腸癌（mCRC）患者を対象に aflibercept2 週に 1 回投与による有効性をプラセボと比較する多国間、ランダム化、二重盲検試験」

（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び [Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）

目的及び方法：本試験では、EFC10262/VELOUR 試験を POH0274 データに追加し、母集団 PK 解析を用いて遊離形及び結合形 aflibercept の人口統計学的要因、臨床検査値及び併用する化学療法剤が遊離形 aflibercept の PK に及ぼす影響をさらに検討した。

なお、本試験では患者 1507 名中 204 名（EFC10261 試験全集団の 14%）において、治験責任医師による CL_{CR} 値算出の間違いがみられたため、追加解析（[Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）を行った。しかしこれらの間違いは母集団又は各患者の遊離形 aflibercept PK パラメータ推定値に明らかな影響を与えなかった。したがって、POH0265 で最初に推定した各患者別の PK パラメータ（EFC10262/VELOUR PK パラメータを含む）は十分信頼できると考えられ、本追加解析による修正は行わなかった。よって、第 III 相試験のすべての表及び図並びに PK/PD 解析は、最初の POH0265 の結果を使用した。

結果：併合したデータを用いた解析（患者 1507 名）において、遊離形 aflibercept の PK は、クリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積に個体間変動が認められ、混合誤差を伴う 2 コンパートメントモデルに最もよくあてはまった。最終モデルにおいて、男性被験者における標準的なクリアランス及び分布容積は、それぞれ 0.0425 L/時間（1.02 L/日、体重の中央値の 67 kg では 15.2 mL/日/kg）及び 4.47 L であった。終末相半減期は 139 時間（約 6 日）であった。検討した共変量のうち遊離形 aflibercept のクリアランス及び分布容積の個体間変動に影響する最も有意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。血清アルブミン濃度の低値（ULN の 0.568 倍以下）又はアルカリホスファターゼ濃度の高値（ULN の 3.24 倍以上）の患者では、

標準的な患者と比較してクリアランスがそれぞれ 18.7%及び 12.9%増加した。体重のクリアランスに及ぼす影響は小さく、極端な体重（99.8 kg 以上）におけるクリアランスの増加は 8.47%であった。一方､体重の分布容積に及ぼす影響は 16.9%とやや大きかった｡Aflibercept のクリアランスに及ぼす CL_{CR} の影響の程度は小さく､47.8 mL/分において 6.48%の減少であった。人種及び年齢の影響は認められなかった。クリアランスの減少が 11.3%みられた TCD6118 試験におけるイリノテカン／LV5FU2 併用投与による化学療法の影響と比較して、EFC10262/VELOUR 試験における FOLFIRI 併用投与の影響は認められなかった。4 mg/kg q2w による定常状態到達時間は 70 日（1680 時間）と推定された。これは 6 回目の aflibercept 投与前に相当し､初回投与終了時のトラフ濃度は定常状態の 81%に相当する｡6 mg/kg q3w での定常状態到達時間は 84 日（2016 時間）で、5 回目の aflibercept 投与前に相当し、初回投与終了時のトラフ濃度は定常状態の 92%に相当する。クリアランス及び分布容積についてモデルに含めた共変量により説明できない残りの個体間変動（CV%）は、それぞれ 27.6%及び 20.1%であった。残差誤差（比例誤差部分についての CV%は 33.9%、付加誤差部分については 46.3 ng/mL）は中等度であった。

EFC10262/VELOUR 試験で検討した人口統計学的共変量、肝機能及び腎機能で層別した遊離形 aflibercept の PK パラメータを表 29に示す。

遊離形及び結合形濃度についての PK 解析を患者 1378 名で実施した。モデルは、遊離形 aflibercept については 2 コンパートメント及び結合形 aflibercept については 1 コンパートメントであり、遊離形の末梢コンパートメントから VEGF へは、ミカエリス・メンテン型で結合をした。最終モデルにおける遊離形及び結合形 aflibercept の標準的な推定クリアランスは、それぞれ 0.0366 L/時間（0.878 L/日）及び 0.00760 L/時間（0.182 L/日）であった。遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積は 4.02 L であった。最大結合能は 0.0317 mg/時間（0.761 mg/日）であり、最大結合能の半分に相当する aflibercept 濃度は 1.71 µg/mL であった。モデルパラメータにおけるランダム効果としての個体間変動は低度から中等度であり、得られた CV%は 14 %（V_{max}）から 65.8%（Vp）の範囲であった。遊離形及び結合形 aflibercept のいずれにおいても残差誤差は小さく､比例誤差部分の CV%はそれぞれ 33.4%及び 9.8%であり、付加誤差部分は、それぞれ 0.0359 及び 0.347 µg/mL であった。

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連性は認められなかった。

POH0437：臨床試験 EFC11885 における遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK 解析：「オキサリプラチンベースレジメンの実施中又は実施後に進行がみられた転移性結腸・直腸癌の患者を対象に、aflibercept の 2 週に 1 回投与と FOLFIRI の併用による有効性及び安全性を評価するための日本における単群第 II 相試験を含む日本人患者集団」

（[Module 5.3.3.5-6: POH0437]）

目的及び方法：日本人患者を対象とした 3 試験（TED10089、TCD10794 及び EFC11885；91 名）を POH0265（患者 1507 名）に追加して、遊離形及び結合形 aflibercept の母集団 PK 解析並びに人口統計

学的要因、臨床検査値及び併用する化学療法剤が遊離形 aflibercept の PK に及ぼす影響をさらに検討した。

結果：

併合したデータを用いた解析（患者 1598 名）において、遊離形 aflibercept の PK は、クリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積に個体間変動が認められ、混合誤差を伴う 2 コンパートメントモデルに最もよくあてはまった。最終モデルにおいて、標準的な日本人患者（すべての共変量が中央値）におけるクリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積は、男性でそれぞれ 0.0397 L/時間（0.953 L/日、体重の中央値の 67 kg では 14.2 mL/日/kg）及び 3.83 L であった。終末相半減期は 132 時間（5.5 日）であった。POH0265 の結果（日本人患者を組み入れる前）と同様、検討した共変量のうち、遊離形 aflibercept のクリアランス及び分布容積の個体間変動に影響する最も有意な共変量は性別であり、男性は女性よりクリアランスが 13.0%高く、分布容積は 19.7%高かった。一方、標準的な日本人患者（すべての共変量が中央値）における推定曝露量は男性と女性の間の差はわずかであり、AUC_{SS} 値はそれぞれ 281 及び 324 µg･day/mL であった。また、個別にベイズ推定から求めた日本人患者の AUC_{SS} の中央値は、男性が 309 µg･day/mL、女性が 295 µg･day/mL であり、遊離形 aflibercept の曝露量は男女で同程度であった。このことは、本薬の用量を体重あたりで設定しているためと考えられる。POH0265 の解析と同様、遊離形 aflibercept のクリアランスに対する体重の影響は大きなものではなく、極端な体重（99.0 kg 以上）によるクリアランスの増加は 12.2%である一方で、分布容積に対する体重の影響は 20.1%とより大きかった。患者における曝露量（$AUC_{0\text{-}14d}$）の推定値は、体重に伴って増加する傾向が認められた。

クリアランスに対して人種は有意な共変量とならなかったが、分布容積に対する人種の影響がみられ、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、非日本人男性患者と比較して 16%少なかった。しかし、日本人を対象とした試験間、非日本人を対象とした試験間、及び異なる人種での試験全体を通じて体重あたりに補正した PK パラメータ（クリアランス（L/日/kg）及び分布容積（L/kg））における差は、小さなものにすぎないことが示唆された。日本人を対象とした EFC11885 試験でみられた曝露量は、非日本人を対象とした EFC10262/VELOUR 試験でみられた曝露量と同程度であった（AUC_{SS} は EFC10262/VELOUR 試験で 313 µg･day/mL であったのに対して 305 µg･day/mL）。

POH0265 の成績と同様に、血清アルブミン濃度の低値（ULN の 0.575 倍以下）又はアルカリホスファターゼ濃度の高値（ULN の 3.16 倍以上）がみられた患者では、標準的な患者と比較して、クリアランスがそれぞれ 18.4%及び 13.1%増加した。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の程度は限定的であり、48.3 mL/分の患者において 4.9%の減少がみられたにすぎなかった。年齢の影響は認められなかった。TCD6118 試験ではイリノテカン／LV5FU2 併用投与による化学療法の影響がみられ、クリアランスが 8.9%減少した。しかし、この POH0437 試験では、FOLFIRI 併用投与の影響はみられなかった。4 mg/kg q2w による定常状態到達時間は 84 日（2016 時間）と推定された。これは 7 回目の aflibercept 投与前に相当し、初回投与終了時に $C_{troughSS}$ の 82.9%に到達した。クリアランス及びセントラルコンパートメントの分布容積についての残りの個体間変動（共変量の影響により

説明できない）は、それぞれ 27.4%及び 20.6%であった。残差誤差（比例誤差部分の CV%は 32.8%、付加誤差部分は 51.9 ng/mL）は中等度であった。

遊離形及び結合形濃度についての PK 解析を、患者 1469 名（日本人患者 91 名を含む）で実施した。モデルは、遊離形 aflibercept については 2 コンパートメント及び結合形 aflibercept については 1 コンパートメントであり、遊離形の末梢コンパートメントから VEGF との結合は、ミカエリス・メンテン型で記述した。最終モデルにおける遊離形及び結合形 aflibercept についての標準的な推定クリアランスは、それぞれ 0.804 L/日（12.0 mL/日/kg）及び 0.180 L/日（2.69 L/日/kg）であった。遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積は 3.82 L（57.0 mL/kg）であった。最大結合能は 0.780 mg/日であり、最大結合能の半分に相当する aflibercept 濃度は 1.81 µg/mL でランダム効果としての個体間変動は中等度から高度であり、CV%は 17.8%（V_{max}）から 139%（Q）の範囲であった。遊離形及び結合形 aflibercept のいずれにおいても残差誤差は低く、比例誤差部分はそれぞれ 31.8%及び 9.6%であり、付加誤差部分は、それぞれ 0.0405 及び 0.331 µg/mL であった。

POH0437 の最終母集団モデルからベイズ推定で得られた EFC10262/VELOUR 試験及び日本人を対象とした試験（TED10089、TCD10794 及び EFC11885）の第 1 サイクルにおける PK パラメータを表 30 に示す。

3　全試験を通しての PK 及び PD

本項では、種々の臨床試験における遊離形及び VEGF 結合形 aflibercept の重要な PK データについて考察する。すべてのデータは、それぞれの測定法における安定性の期間内に分析された試料から得られたものである。

3.1　健康被験者における PK

PDY6656 試験において、aflibercept を 1、2 及び 4 mg/kg の用量で健康被験者 12 名からなる 4 群に単回 IV 投与したときの PK を検討した。PDY6655 試験では、クロスオーバーにより、aflibercept 皮下投与液（100 mg/mL 投与液）を男性健康被験者 40 名に 2 mg/kg の用量で単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティを求めた。Aflibercept は、その薬理学的標的（VEGF）と飽和性かつ高親和性の結合をするため、遊離形 aflibercept の PK は非線形を示した。しかし、2～4 mg/kg の用量範囲における aflibercept 濃度は、飽和に必要な濃度を十分上回っていたため、遊離形 aflibercept の PK は線形を示した。

3.1.1　吸収

Aflibercept を 2 mg/kg の用量で単回 SC 及び IV 投与したとき（PDY6655）の結果より、遊離形 aflibercept の SC 投与時の絶対バイオアベイラビリティは 54.9%（PDY6655 試験の被験者 38 名から算出）であった。遊離形 aflibercept の最高濃度（C_{max}）は皮下投与の約 2 日後に到達し、1 時間点滴静注後の C_{max} の約 5 分の 1 であった。

大部分の健康被験者において、投与経路に関わらず、結合形 aflibercept 濃度は 28 日目にピークに達した。結合形 aflibercept の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$ の SC/IV 比は、それぞれ 0.85（90% CI: [0.75;0.97]）及び 0.81（90% CI: [0.71;0.91]）であった。

NCA により得られた遊離形及び結合形 aflibercept の平均 PK パラメータを、それぞれ表 3及び表 4 に示す。

表 3 - 健康被験者における遊離形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%）

Study	Dose (mg/kg)	Route	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	$t_{1/2\lambda z}$ (day)	V_{SS} (L)	CL (L/day)
PDY6656	1 (n=12)	IV	18.2 (18)	64.8 (20)	4.48 (35)	5.77 (25)	1.22 (22)
	2 (n=12)	IV	39.7 (27)	180 (20)	5.26 (6)	5.91 (15)	0.903 (19)
	4 (n=12)	IV	78.6 (15)	419 (21)	5.75 (18)	6.26 (23)	0.779 (19)
PDY6655 (period 1*)	2 (n=20)	IV	44.4 (36)	177 (33)	4.75 (10)	5.74 (29)	0.938 (27)
	2 (n=20)	SC	7.76 (39)	84.9 (30)	4.80 (15)	-	-
Ratio sc/iv (two periods, n=38)			0.207 (46)	0.549 (37)	-	-	-

- : データなし
* 第 1 期：1 日目の初回投与（結合形 aflibercept に合わせて第 1 期のみ報告）

表 4 - 健康被験者における結合形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%）

Study	Dose (mg/kg)	Route	t_{max}* (day)	C_{max} (µg/mL)	t_{last} (day)*	C_{last} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·day/mL)
PDY6656	1 (n=12)	IV	17.5 (14 - 28)	1.21 (12)	42 (14 - 42)	0.638 (24)	35.9 (11)
	2 (n=12)	IV	21 (21 - 28)	2.40 (16)	42 (42 - 42)	1.63 (23)	72.8 (14)
	4 (n=12)	IV	28 (7 - 35)	2.72 (31)	42 (42 - 42)	2.01 (26)	78.3 (21)
PDY6655 (period 1**)	2 (n=20)	IV	28 (14 - 28)	1.84 (22)	42 (42 - 42)	1.27 (31)	57.7 (19)
	2 (n=20)	SC	28 (14 - 28)	1.60 (27)	42 (28 - 42)	1.10 (44)	47.3 (27)
Ratio SC/IV (n=20)			-	0.85	-	-	0.81

- : データなし
* : 中央値（範囲）
** : 結合形 aflibercept の $t_{1/2}$ が長いため、第 1 期のみ報告

3.1.2　分布

遊離形 aflibercept の定常状態における分布容積は血液コンパートメントよりわずかに大きかった。NCA により得られた分布容積（約 6 L）はモデルを用いた母集団 PK 解析による推定値（約 7 L）と同程度であった。なお、セントラルコンパートメントの分布容積は 4.9 L、末梢コンパートメントの分布容積は 2.33 L であった（[Module 5.3.3.5-7: POH0251]）。

3.1.3　代謝

Aflibercept は融合蛋白質であるため、代謝試験は実施しなかった。なお、バイオテクノロジー応用医薬品で予想されている代謝は、小ペプチド及びアミノ酸への分解である（3）。

3.1.4　排泄及び消失

健康被験者における単回 IV 投与後の遊離形 aflibercept のクリアランスは、用量依存的（1 mg/kg の 1.22 L/日から 4 mg/kg の 0.779 L/日）であった。母集団 PK 解析を用いると、2 mg/kg を上回る用量における遊離形及び結合形 aflibercept の推定クリアランス（POH0251）は、それぞれ 0.88 L/日及び 0.14 L/日であった。IV 及び SC 投与後の遊離形 aflibercept の消失半減期は、いずれも約 5 日であった。健康被験者では結合形 aflibercept の消失半減期は十分に評価できなかった。これは健康被験者の試料採取期間、及び遊離形 aflibercept の存在下で標的（VEGF）が新たに合成されることにより、結合形が持続的に形成されるためである。

3.1.5　定常状態への到達－蓄積比

Aflibercept の定常状態における蓄積比は、健康被験者では評価しなかった。蓄積比は患者の反復投与後のデータより評価した（3.2.6項）。

3.1.6　用量比例性

遊離形 aflibercept の曝露量は、1～2 mg/kg の用量では用量比をわずかに上回って増加し、2～4 mg/kg の用量間ではほぼ用量に比例して増加した。遊離形 aflibercept の平均クリアランス値は 1 mg/kg の用量での 1.22 L/日から 4 mg/kg の用量での 0.779 L/日まで減少した。この用量依存的なクリアランスの低下は、動物試験で推定されたように、内因性に産生された VEGF と遊離形 aflibercept の結合による速やかなクリアランス経路の飽和と一致するものである [Module 2.6.4]。なお患者においては、単回及び反復投与でより広い用量範囲における情報が得られている（3.2項）。

3.2　患者における PK

癌患者に aflibercept を点滴静注したときの遊離形及び結合形 aflibercept の PK を調べるため、単剤投与試験（TED6115/TED6116）及び 5 つの併用投与試験（TCD6117、TCD6118、TCD6119、TCD6120 及び TCD6121）において NCA により解析を行った。その後、TED6115/TED6116、TCD6120-VT、TCD6118、ARD6122、ARD6123 及び EFC6125 試験を併合したデータセットを用いて、母集団 PK 解析を行った。さらに、遊離形及び結合形 aflibercept に関してこれらの母集団 PK モデルを用いて、第 III 相試験における PK パラメータの推定を行った。

日本人患者を対象とした単剤投与試験（TED10089）又は FOLFIRI との併用投与試験（TCD10794）において、点滴静注後に NCA により PK パラメータが得られた。EFC11885 試験では、最初の 10 名の患者から NCA により PK パラメータが得られた。その後、プールした母集団 PK データにこれらのデータを組み込んだ後、母集団 PK 解析により、TED10089、TCD10794 及び EFC11885 試験のすべての日本人患者における PK パラメータを推定した。

非日本人及び日本人患者における単剤の用量漸増 IV 投与試験の遊離形及び結合形 aflibercept 濃度の経時的推移を図 2及び図 3 に示す。

第 I 相試験において NCA により得られた PK パラメータを表 23に要約し、最終モデルにより得られた標準的な患者の母集団 PK パラメータを表 5 に示す。また非日本人を対象とした第 III 相試験及び日本人を対象とした第 II 相試験（EFC11885）から得られた PK パラメータを表 6に示す。

遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形／結合形比を表 24（第 I 相試験）及び表 25（第 III 相試験）並びに表 26（EFC11885）に示す。すべての試験における遊離形／結合形比については第 3.2.7項で考察する。

図 2 - 非日本人患者（TED6115）における遊離形（実線）及び結合形（点線）aflibercept PK プロファイルの平均値（SD）

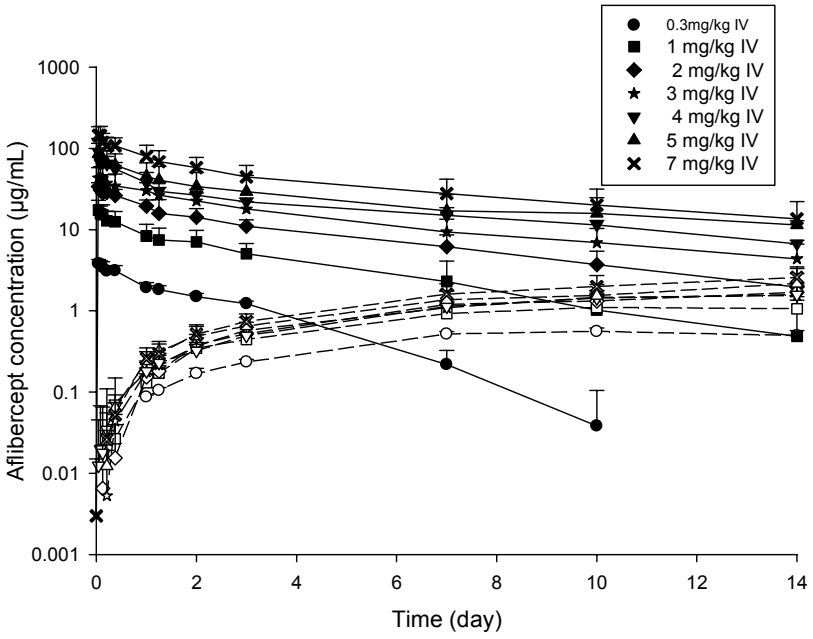


図 3 - 日本人患者（TED10089）における遊離形（実線）及び結合形（点線）aflibercept PK プロファイルの平均値

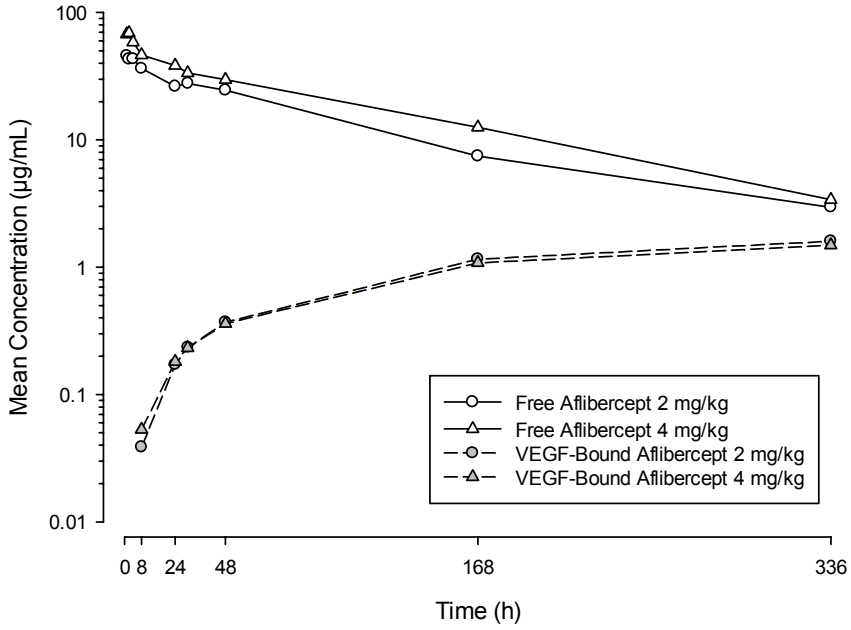


表 5 - 標準的な患者における遊離形 aflibercept の PK パラメータ

	CL (L/day)	V_{SS} (L)	$t_{1/2z}$ (day)	Cycle 1			Steady State		
				C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·day/mL)	C_{maxSS} (µg/mL)	$C_{troughSS}$ (µg/mL)	AUC_{SS} (µg·day/mL)
非日本人患者（POH0265 final model）									
4 mg/kg q2w	1.02	7.77	5.79	59.1	5.33	218	65.6	6.55	263
6 mg/kg q3w				88.6	3.45	365	92.4	3.76	394
日本人患者（POH0437final model）									
4 mg/kg q2w	0.953	6.78	5.50	69.0	5.38	239	75.4	6.50	281

標準的な患者：67 kg の男性；補正 ALB は 0.769；補正 ALK は 0.816；補正 TP は 0.866；CL_{CR} は 75.9 mL/分。投与間隔は、4 mg/kg q2w では 336 時間、6 mg/kg q3w では 504 時間

表 6 - 第 III 相試験及び EFC11885 試験における遊離形及び結合形の PK パラメータ（平均値及び CV%）の要約

		Free aflibercept						Bound
Studies	**N**	**C_{max} (μg/mL)**	**AUC $_{0-\tau}$ [a] (μg·day/mL)**	**AUC (μg·day/mL)**	**CL (L/day)**	**V_{SS} (L)**	**$t_{1/2z}$ (day)**	**CL_b (L/day)**
VELOUR 4 mg/kg, q2w (+FOLFIRI)	500 460	67.4 (19) -	245 (20) -	302 (25) -	1.04 (33) -	7.76 (14) -	6.04 (27) -	- 0.179 (11)
EFC11885 Japan 4 mg/kg, q2w (+FOLFIRI)	62	73.2 (15)	247 (17)	305 (21)	0.805 (22)	6.20 (18)	6.23 (25)	0.162 (9)

a：投与間隔は、4 mg/kg q2w では 336 時間、6 mg/kg q3w では 504 時間

本薬の作用機序より、VEGF に結合した後の aflibercept（結合形 aflibercept）は TMDD に従い、通常の蛋白と同様の代謝を受けると考えられる。

NCA により得られた PK パラメータを比較したとき、ばらつきは大きいもののいずれの試験においても一貫した PK パラメータが認められ、非日本人と日本人で大きな差はみられなかった。また母集団 PK 解析において、標準的な非日本人患者に 4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w で aflibercept を投与したとき、遊離形 aflibercept の PK は、1.02 L/日の低いクリアランス、6 日の終末相半減期及び約 8 L の定常状態における分布容積であり、標準的な日本人患者でも同様の PK パラメータが得られた。

非日本人患者集団（EFC10262/VELOUR）における平均 C_{max} 及び AUC は、同じ用量（4 mg/kg、q2w）の aflibercept を単剤投与（TED6115）又は FOLFIRI 併用投与（TCD6118）したときの値の範囲内であった。

表 6に示したように、日本人患者を対象とした EFC11885 試験における C_{max} 及び AUC 値は、EFC10262/VELOUR 試験で得られた値と同程度であり、図 8に示したように、クリアランスはわずかに低かったものの、体重で補正すると同程度であった。

3.2.1　吸収

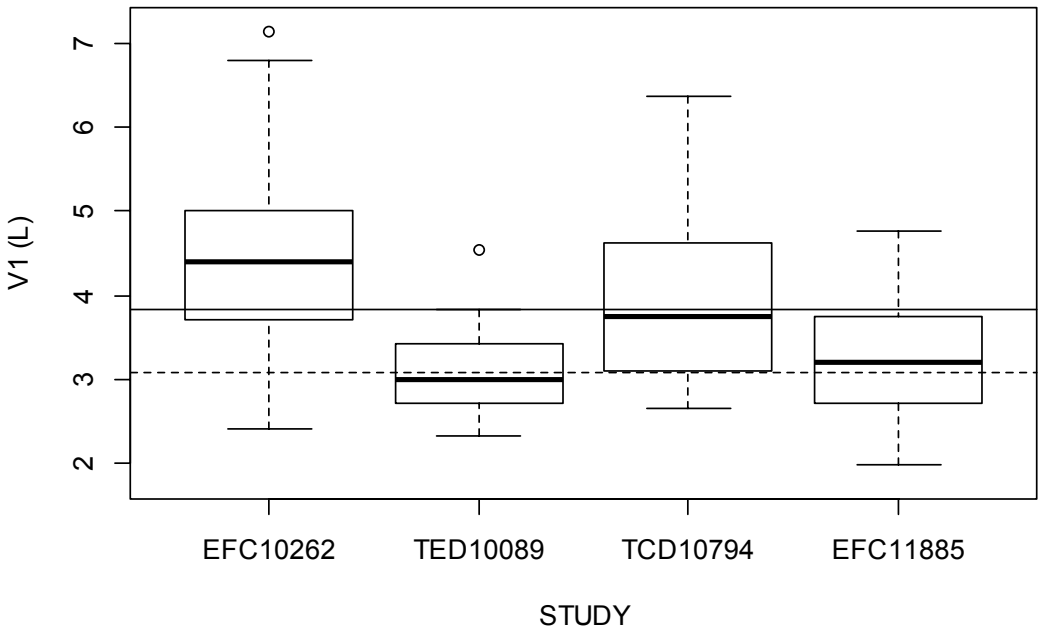
本薬の投与経路は IV であるため該当しない。

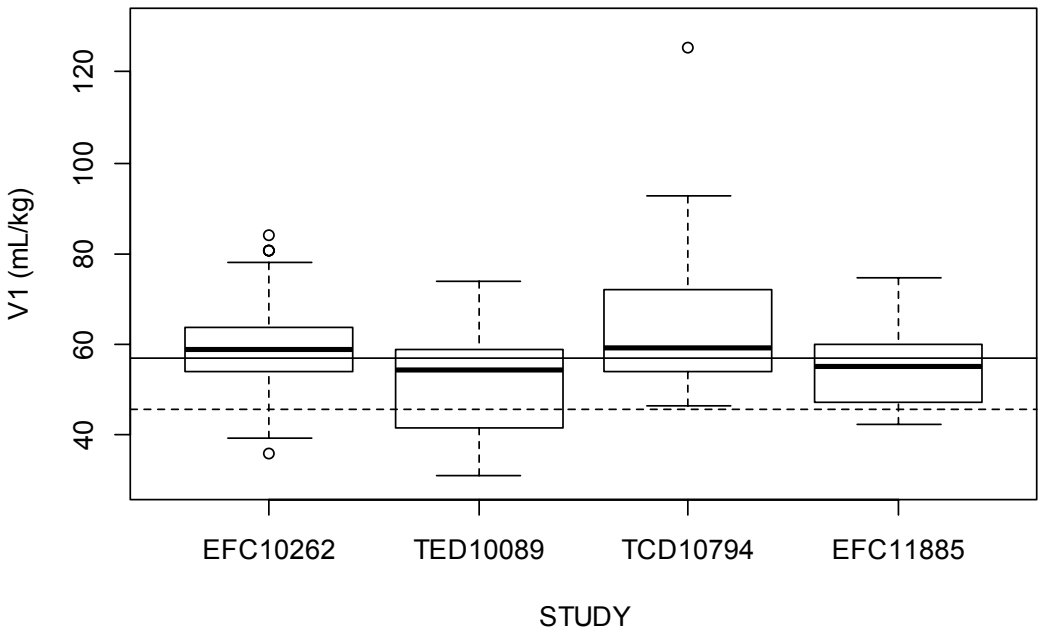
3.2.2　分布

Aflibercept は血液コンパートメントをわずかに上回る分布容積を示し、非日本人患者（POH0265）及び日本人患者（POH0437）での定常状態における分布容積の母集団推定値はそれぞれ 7.8 L 及び 6.8 L であった。

図 4に示したように、セントラルコンパートメントの分布容積は、個体あたりの値として L で表すと、日本人患者（TED10089、TCD10794 及び EFC11885）が非日本人患者（EFC10262/VELOUR）よりわずかに小さかったが、体重で補正した mL/kg で表すと、すべての試験で差は認められなかった。

図 4 - 各試験における遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積（L 及び mL/kg）のボックスプロット並びに日本人男性（実線）及び女性（点線）の集団値 - POH0437





3.2.3　代謝

Aflibercept は融合蛋白質であるため、代謝試験は実施しなかった。なお、バイオテクノロジー応用医薬品で予想されている代謝は、小ペプチド及びアミノ酸への分解である（3）。

3.2.4　排泄及び消失

癌患者における遊離形 aflibercept の平均クリアランスは 0.3 mg/kg の用量で 1.95 L/日であり、2 mg/kg の用量の 1.13 L/日まで徐々に減少し、その後、2～9 mg/kg の範囲ではほぼ一定した値であった（図 5 及び図 6）。これに伴い、終末相半減期は 0.3～2 mg/kg の範囲では徐々に延長し、その後はほぼ一定した値であった（表 23）。この用量範囲における遊離形 aflibercept の非線形の PK は、TMDD により説明される。これは内因性 VEGF に対する aflibercept の飽和性の結合によるものである。

標準的な非日本人患者の 4 mg/kg の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 日であった（POH0265）。標準的な日本人患者でも同程度の値が得られており、クリアランスは 0.953 L/日、終末相半減期は 5.5 日であった（POH0437）。

同じ用量（1、2 及び 4 mg/kg）での遊離形 aflibercept のクリアランスは、患者（TED6115）の方が健康被験者（PDY6655）よりわずかに高かった。一方、結合形 aflibercept 濃度は患者で高い傾向はみられず、患者における高クリアランスは母集団 PK 解析によっても認められなかった。したがって、患者と健康被験者の間でクリアランスの大きな違いは認められなかった。

2 mg/kg 以上の用量で遊離形 aflibercept のクリアランスは、EFC6125 を除く非日本人患者を対象としたすべての試験で同程度であった（図 7）。EFC6125 試験（進行卵巣癌及び再発性症候性悪性腹水を有する女性）でみられたより高い遊離形 aflibercept のクリアランスは、本試験では低い補正アルブミン値及びより高い補正アルカリホスファターゼ値がみられたことから、これらを合わせて説明することが可能である。これらはいずれも aflibercept のクリアランスにわずかに影響する共変量として確認されている（第2.3項）。

図 8に示したように、クリアランス値は、L/日で表すと、日本人患者（TED10089、TCD10794 及び EFC11885）が非日本人患者（EFC10262/VELOUR）よりわずかに低かったが、体重で補正した mL/日/kg で表すと、いずれの試験でもあまり差はみられなかった。

母集団 PK 解析（POH0265）によれば、結合形 aflibercept の消失は遊離型アフレベルセプトの消失よりかなり遅く、患者におけるクリアランスは 0.182 L/day、半減期は 15 日であった。

Aflibercept の腎消失は患者では検討していないが、本薬の分子量が大きいことから、腎消失は無視しうるものであると推定される。なお、ラットにおける aflibercept の腎排泄はわずかであった [Module 2.6.4]。

遊離形 aflibercept の消失は、VEGF への結合に加え、恐らく通常の蛋白質の代謝により消失するものと類推される。

図 5 - それぞれの用量における遊離形 aflibercept クリアランスの個別値及び平均値（TED6115）

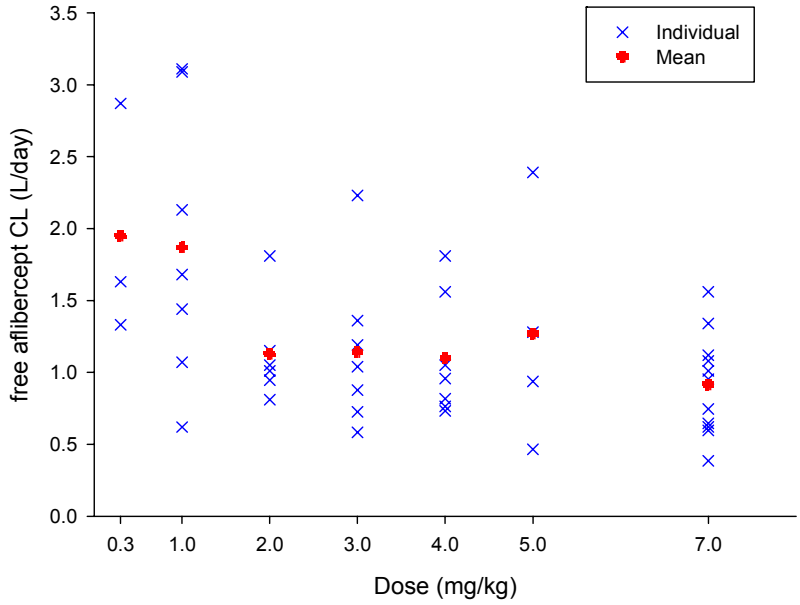


図 6 - それぞれの用量における遊離形 aflibercept のクリアランス（POH0253）

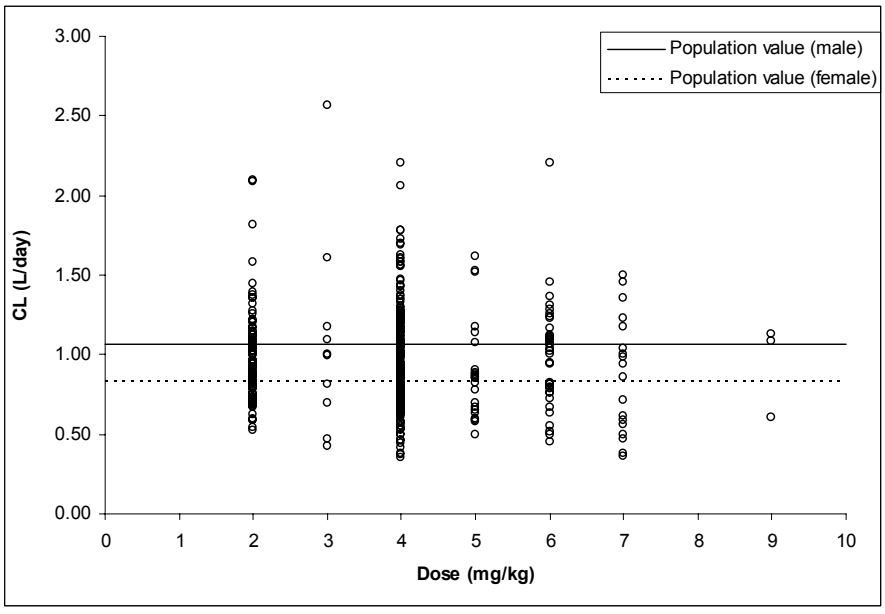
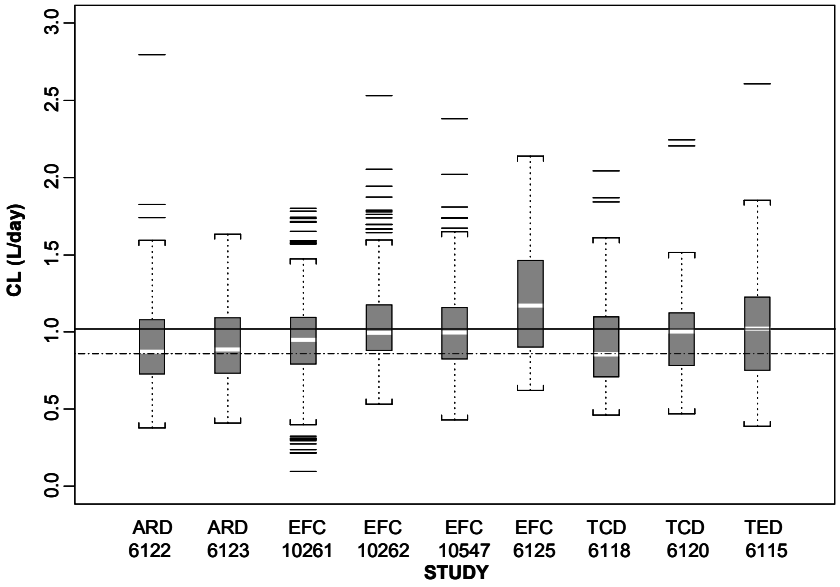
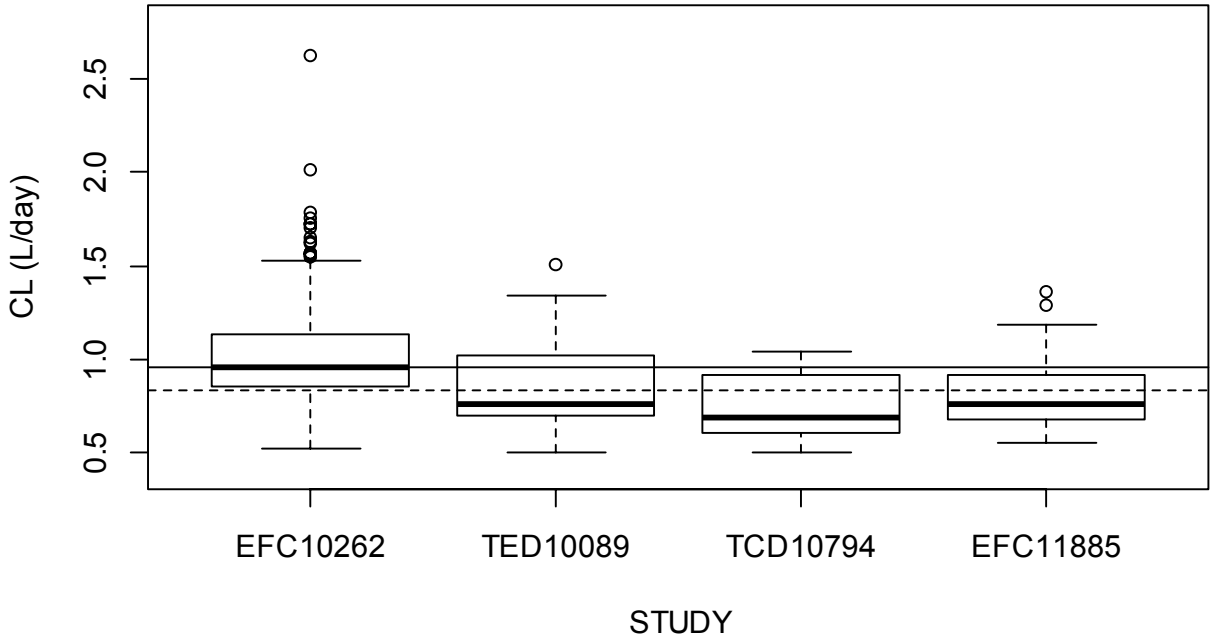


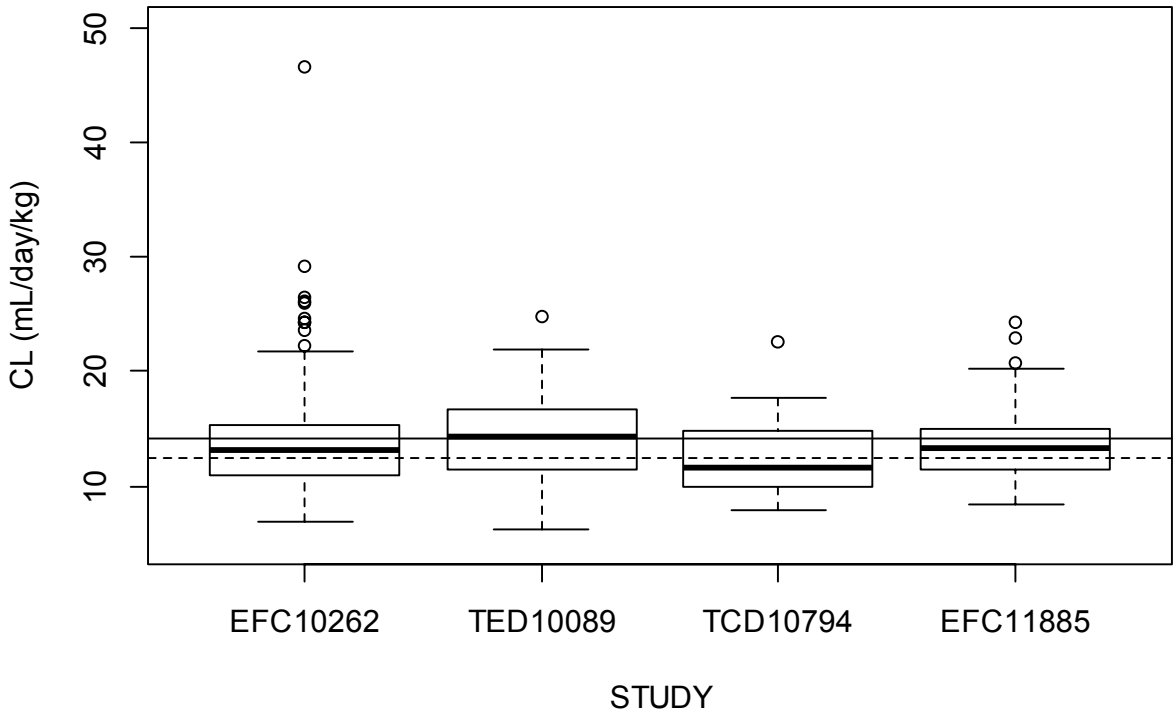
図 7 - 各試験における遊離形 aflibercept クリアランスのボックスプロット並びに男性（実線）及び女性（点線）の集団値－POH0265



それぞれのボックスのマトリックスは、上限値（外れ値を除く）、上位四分位数、中央値、下位四分位数及び下限値（外れ値を除く）を示す。四分位数範囲の 1.5 倍を超えるものを外れ値とみなした。EFC10262 試験では CL = 6.01 L/日の 1 例を外れ値としてグラフから除外した

図 8 - 各試験における遊離形 aflibercept クリアランス（L/日及び mL/日/kg）のボックスプロット並びに日本人男性（実線）及び女性（点線）の集団値－POH0437





3.2.5　用量比例性

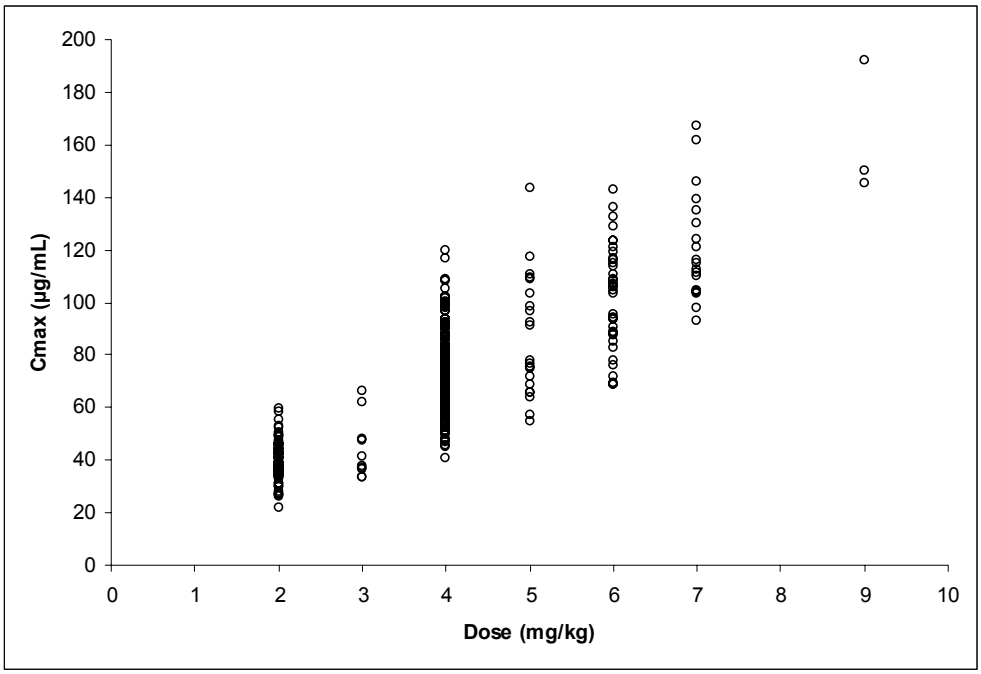
Aflibercept 単剤投与時の用量比例性を、TED6115/TED6116 試験（単剤投与）では 0.3～7 mg/kg の用量で、TCD6120 及び POH0253 試験（ドセタキセルとの併用投与）では 2～9 mg/kg の用量で検討した。ドセタキセルは aflibercept の PK に影響を及ぼさないため、遊離形 aflibercept の用量比例性は 9 mg/kg までの用量で評価可能であった。

Aflibercept を 0.3～7 mg/kg の漸増用量で単剤点滴静注したとき（TED6115）、第 1 サイクルにおける遊離形 aflibercept の AUC は 2 mg/kg 未満の用量で用量比を上回って増加し、その後 2～7 mg/kg の用量では遊離形 aflibercept の PK は線形であった（図 2）。同時に測定した結合形 aflibercept 血漿中濃度は低用量範囲では明らかに増加したが、高用量では結合形の更なる増加はほとんど又は全くみられなかった。このように、遊離形及び結合形 aflibercept はいずれも非線形の PK を示したことから、内因性 VEGF に対する aflibercept の高親和性結合及び用量の増加に伴う飽和が示された。

また、母集団 PK 解析（POH0253）によると、2～9 mg/kg の用量で遊離形 aflibercept の C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加を示した（図 9）。

TCD10794 試験の日本人患者では、2.0 及び 4.0 mg/kg の用量間で用量比例性からの逸脱は認められなかった。用量が 2 倍に増加すると、平均曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）はそれぞれ 1.8 及び 2.3 倍に増加した（図 10）。

図 9 - 初回投与後の各用量での遊離形 aflibercept の C_{max} 及び AUC 値（POH0253）



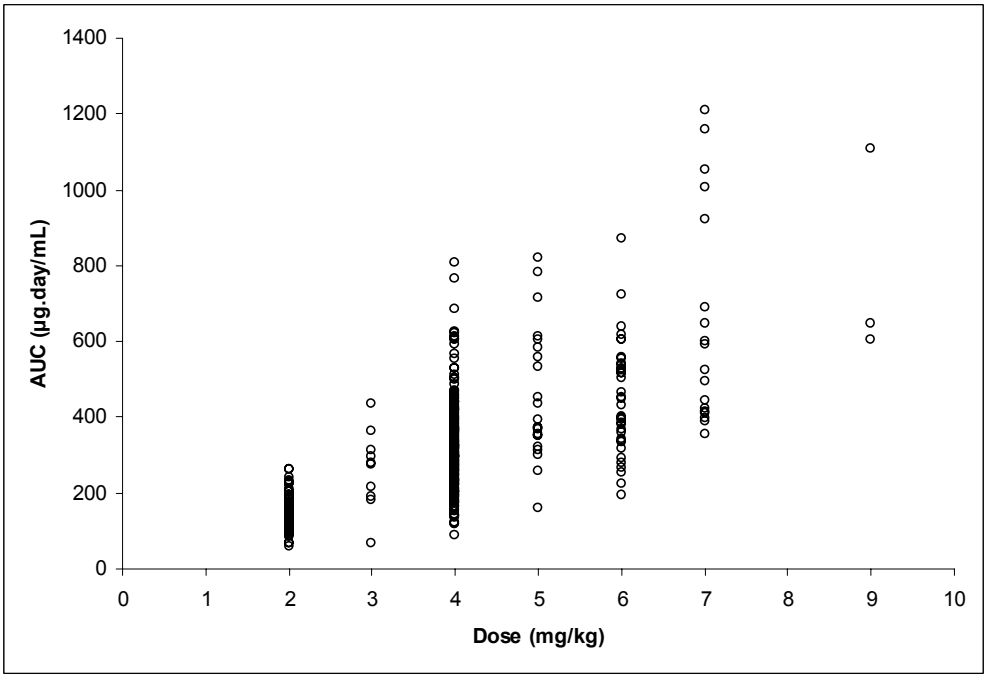
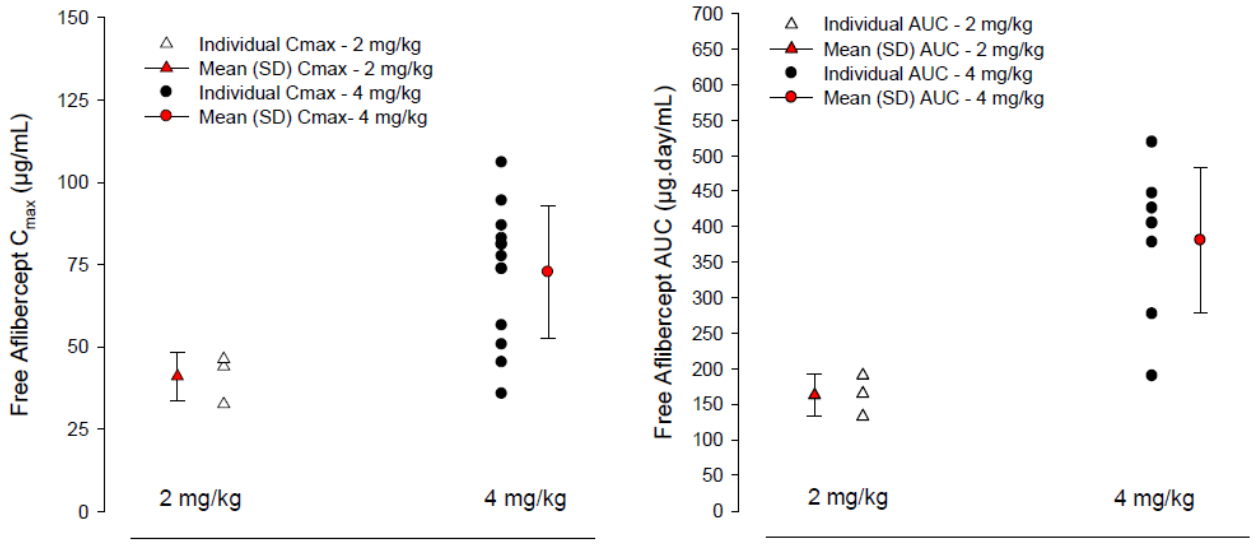


図 10 - 日本人患者における用量別の遊離形 aflibercept の C_{max} 及び AUC 値（TCD10794）



3.2.6　定常状態への到達－蓄積比

遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度を、それぞれの患者で投与期間を通して測定した。定常状態における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度並びに遊離形／結合形比を、第3.2.7項に要約する。

q2w の第 2 サイクルでみられた遊離形 aflibercept のトラフ濃度は、0.3～4 mg/kg の用量では単回投与後にみられた最終濃度と同程度であったことから、第 2 サイクルでは既に定常状態に到達することが示唆された（TED6116）。より高い用量（5～7 mg/kg）では、第 2 サイクルの遊離形 aflibercept のトラフ濃度は軽度の蓄積（約 1.5～1.8 倍）が認められた。一方、結合形 aflibercept 濃度は、初回点滴静注後 1～2 ヵ月で定常状態に到達した。遊離形 aflibercept のトラフ濃度より、反復投与（q3w）による定常状態は第 3 サイクルと第 5 サイクルの間で到達すると推定された（TDC6119）。

第 II 相試験（ARD6122、ARD6123、ARD6772 及び EFC6125）における遊離形 aflibercept のトラフ濃度は投与 1 ヵ月目に増加し、その後は投与終了時までプラトーであった。結合形 aflibercept の定常状態のトラフ濃度には、投与 1 ヵ月目（ARD6122、ARD6123）又は 2 ヵ月目（ARD6772、EFC6125）に到達した。

母集団 PK 解析に基づくと、標準的な非日本人患者（POH0265）における 4 mg/kg q2w 及び 6 mg/kg q3w の用量での遊離形 aflibercept の蓄積比（それぞれ AUC_{SS}/AUC_{0-336} 及び AUC_{SS}/AUC_{0-504}）は、それぞれ 1.2 及び 1.1 であった。4 mg/kg q2w での定常状態到達時間は 70 日（1680 時間）と推定された。これは 6 回目の aflibercept 投与前に相当するものであり、初回投与終了時に到達したトラフ濃度は定常状態の 81%に相当する。6 mg/kg q3w での定常状態到達時間は 84 日（2016 時間）と推定された。これは 5 回目の aflibercept 投与前に相当するものであり、初回投与終了時に到達したトラフ濃度は定常状態の 92%に相当する（表 7、図 11）。

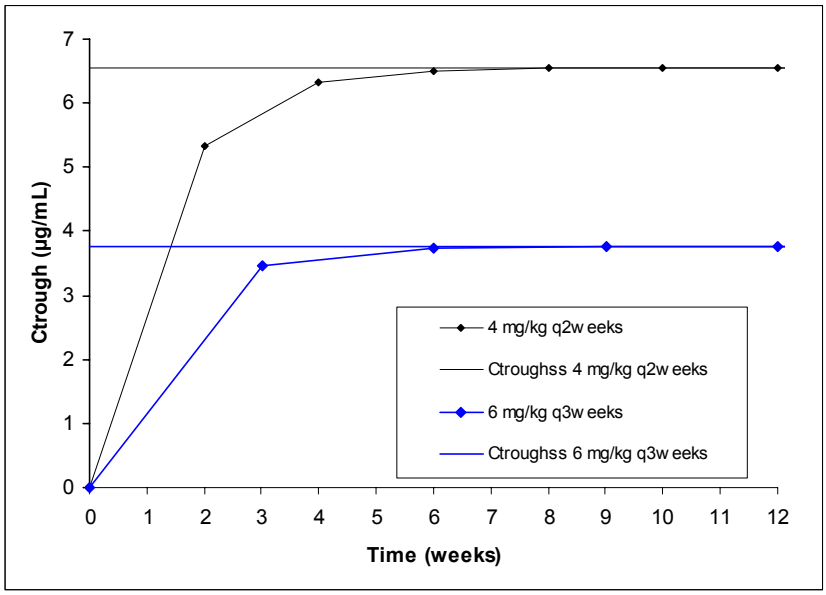
標準的な日本人患者（POH0437）に 4 mg/kg を q2w で投与したときの遊離形 aflibercept の蓄積比（AUC_{ss}/AUC_{0-336}）は 1.2 であり、定常状態到達時間は 84 日（2016 時間）と推定された。これは 7 回目の aflibercept 投与前に相当するものであり、初回投与終了時に到達したトラフ濃度は、定常状態のトラフ濃度（$C_{troughSS}$）の 83%であった。

表 7 - 標準的な患者の定常状態における遊離形 aflibercept の PK パラメータ

	Cycle 1			Steady state		
	$AUC_{0-\tau}$ (µg·day/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{SS} (µg·day/mL)	C_{maxSS} (µg/mL)	$C_{troughSS}$ (µg/mL)
Typical Non Japanese patient (from the POH0265 final model; CL=1.02 L/day and V1=4.47 L)						
4 mg/kg q2w	218	59.1	5.33	263	65.6	6.55
6 mg/kg q3w	365	88.6	3.45	394	92.4	3.76
Typical Japanese patient (from the POH0437 final model; CL=0.953 L/day and V1=3.83 L)						
4 mg/kg q2w	239	69.0	5.38	281	75.4	6.50

標準的な患者：男性 67kg、ALB 0.769、ALK 0.816、TP 0.866、CL_{CR} 75.9 mL/min； τ= 336 時間（4 mg/kg q2w）及び 504 時間（6 mg/kg q3w）

図 11 - 4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w における予測遊離形 aflibercept C_{trough} の経時変化（POH0265）



3.2.7　全試験を通しての遊離形／結合形 aflibercept 比

第1.2項で説明した通り、非臨床薬理データ及び健康被験者における生理的条件下での VEGF の血漿中濃度と比較したときの aflibercept の VEGF に対する K_D 親和性より、投与期間を通して遊離形／結合形 aflibercept 比が 1 を上回る状態を維持することで、内因性 VEGF と aflibercept の結合率が最大となる。

このため、薬剤開発における用量設定の指針とする目的で、すべての第 I 相試験における定常状態の遊離形／結合形 aflibercept 比を算出した。また、aflibercept の開発を通して、設定した aflibercept の用量が様々な臨床試験において内因性 VEGF と aflibercept の結合率が最大であったかを調べるため、第 II 相及び第 III 相試験においてもトラフにおける遊離形／結合形 aflibercept 比を算出した。

表 24に示したように、第 I 相試験におけるトラフの平均遊離形／結合形比は 2 mg/kg q2w を超える用量、及び 4 mg/kg q3w を超える用量で 1 を上回っていたことから、今後の試験における 4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w の選択は妥当と考えられた。第 II 相試験（表 8）において、トラフの平均遊離形／結合形 aflibercept 比はすべての試験で投与期間を通して 1 を上回っており、それを満たした被験者の割合は ARD6122 試験では 4 mg/kg q2w で 85%であり、2 mg/kg q2w の 57%より高かった。これらのデータより、患者集団の定常状態において、4 mg/kg の q2w で十分に結合形を上回る遊離形 aflibercept 濃度が得られることが示唆された。

表 25に示したように、第 III 相試験（EFC10262/VELOUR）におけるトラフの平均遊離形／結合形比は、投与期間を通して 1 を上回っていた（2.2～4.6）。日本人を対象とした EFC11885 試験における第 2 サイクル及び第 3 サイクル前に評価されたトラフ時の平均遊離形／結合形比は 1 を上回っていた（表 26）。

表 8 - 非日本人を対象とした第 II 相試験における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度の平均値（CV%）並びに定常状態における遊離形／結合形比

Study (q2w)		Dose (mg/kg)	N	C_{trough} free aflibercept [a] (µg/mL)	C_{trough} bound aflibercept [a] (µg/mL)	Free/bound aflibercept ratio
ARD6122	-	2	78	3.82 (62)	3.08 (26)	1.19 (55)
		4	63	10.2 (62)	3.49 (28)	2.93 (55)
ARD6123	-	4	61	9.53 (66)	3.48 (30)	2.80 (71)
ARD6772	-	4	8	4.54 (64)	4.70 (36)	1.10 (81)
EFC6125	DB	4	16	5.53 (69)	3.02 (43)	1.86 (70)
-	OL	4	19	5.10 (104)	3.42 (42)	1.52 (68)

-：データなし
a：第 3 サイクル（ARD6122、ARD6772 及び EFC6125）又は第 2 サイクル（ARD6123）より後で、それぞれの患者について中央値から算出した平均値
DB：二重盲検期間；OL：オープンラベル期間

3.2.8　用量設定をサポートするための PK モデリング

図 12及び図 13に POH0262（204 名の非日本人患者）で得られた PK モデルを用いて、aflibercept の 1、2、4 又は 6 mg/kg q2w 及び q3w で 1 時間点滴静注を受けた標準的な患者における遊離形及び結合形 aflibercept 濃度の経時的推移を推定した。q2w 及び q3w 後の結合形 aflibercept 濃度は 4 mg/kg 以上の用量で最高値に達し、4 mg/kg q2w 及び 6 mg/kg q3w の濃度は同程度であった（図 14）。

4 mg/kg q2w 及び 6 mg/kg q3w で推定した遊離形及び結合形 aflibercept の血漿中濃度の経時的推移を図 15及び図 16に、遊離形／結合形 aflibercept 比を図 17及び図 18に示す。これらのシミュレーションの結果、遊離形／結合形 aflibercept 比がすべての投与期間を通して 1 を上回るのは、4 mg/kg q2w の患者集団の 89%及び 6 mg/kg q3w の患者集団の 69%であった。これらのシミュレーションの結果から、4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w において、大部分の患者で内因性 VEGF と aflibercept の結合率が最大となることが示されたことから、臨床試験においてこれらの用法用量は妥当であると考えられた。

図 12 - Aflibercept を 1～6 mg/kg q2w で反復投与したときの遊離形（赤）及び結合形（黒）aflibercept の標準的な患者における予測濃度

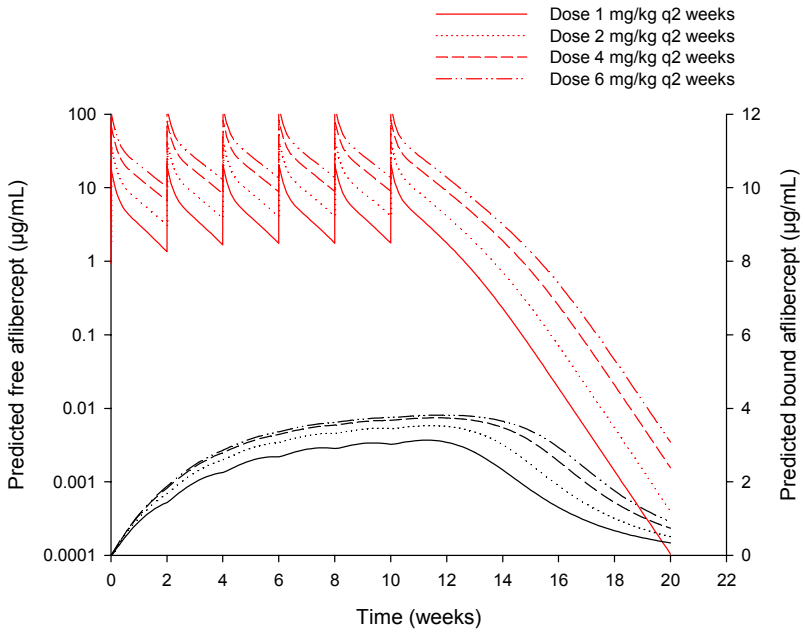


図 13 - Aflibercept を 1～6 mg/kg q3w で反復投与したときの遊離形（赤）及び結合形（黒）aflibercept の標準的な患者における予測濃度

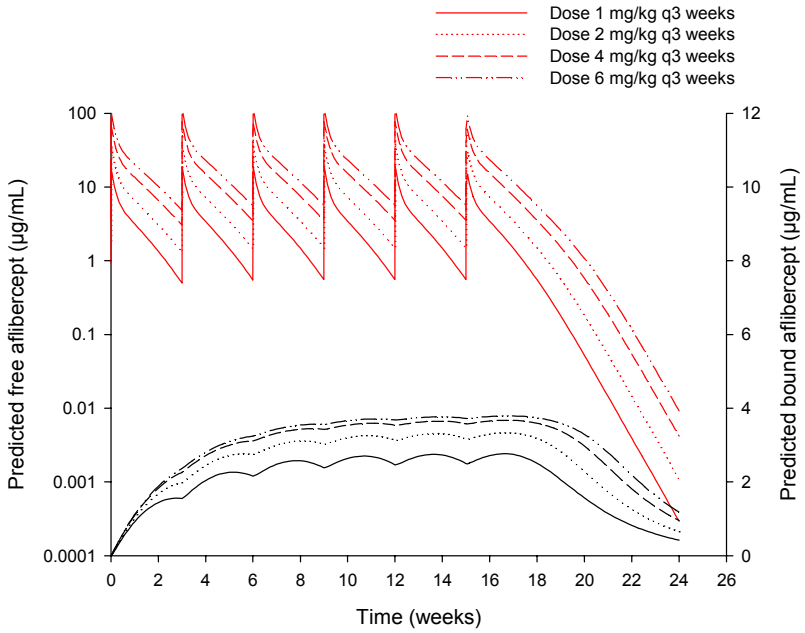


図 14 - Aflibercept 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を q2w（黒）又は q3w（赤）で反復投与したときの結合形 aflibercept の予測濃度

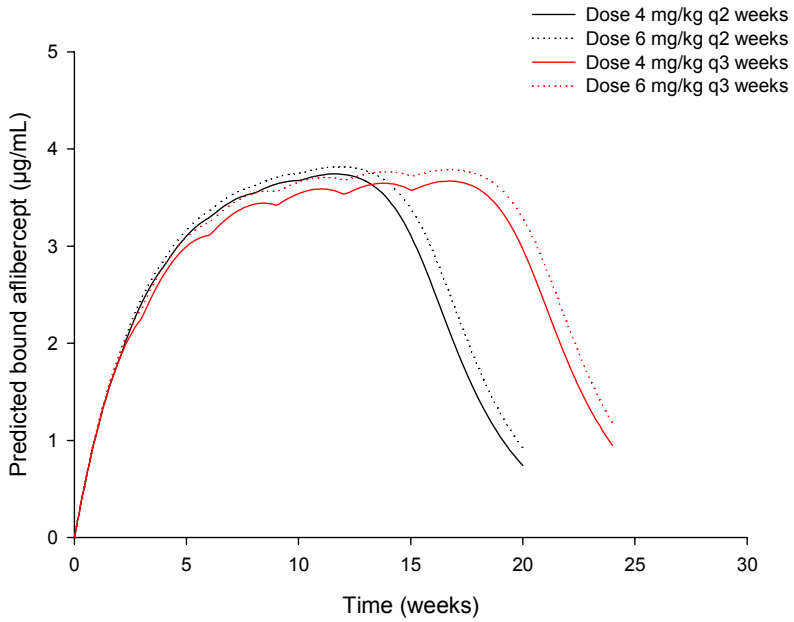


図 15 - 4 mg/kg q2w で投与したときの血漿中濃度シミュレーション、遊離形（黒）及び結合形（赤）

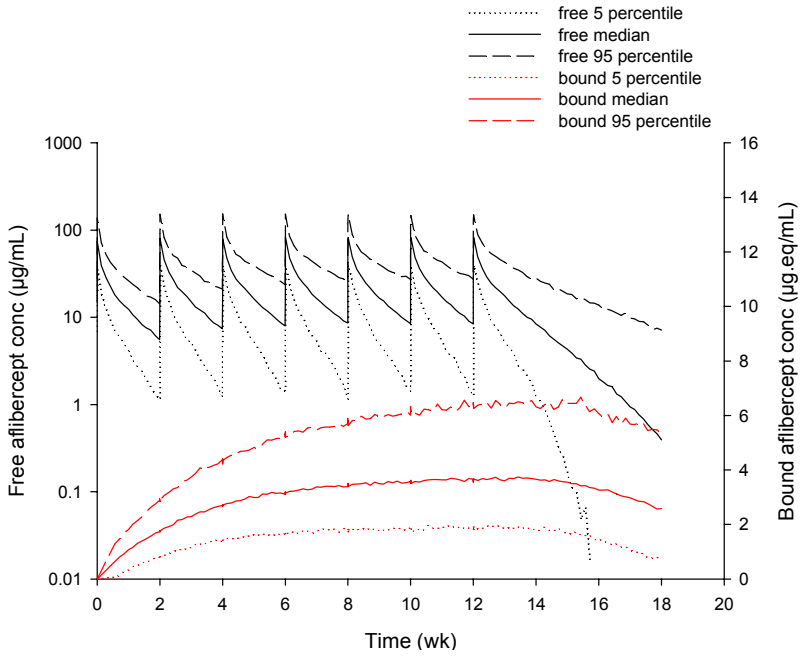


図 16 - 6 mg/kg q3w で投与したときの血漿中濃度シミュレーション 、遊離形（黒）及び結合形（赤）

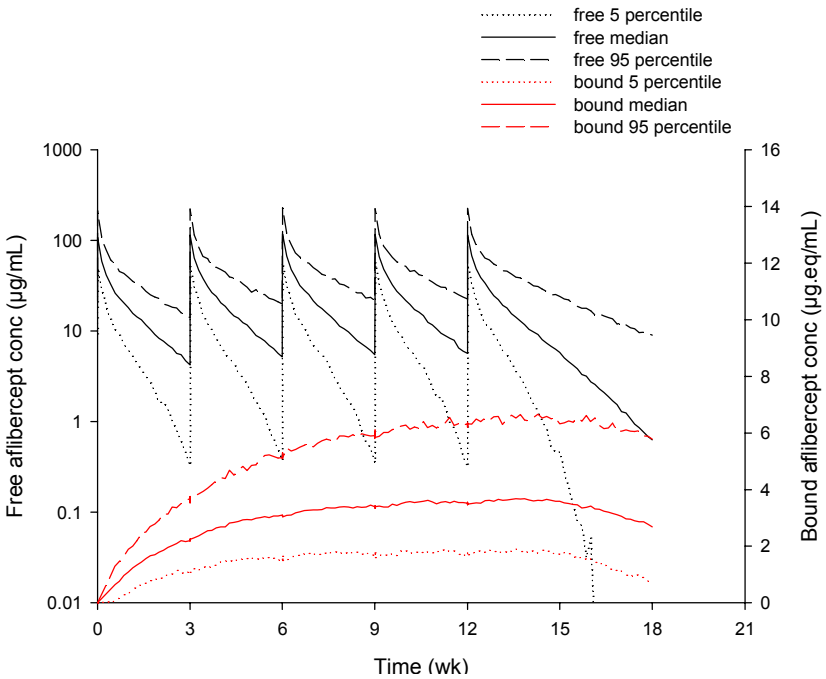


図 17 - 4 mg/kg q2w で投与したときの遊離形／結合形比のシミュレーション（5、50 及び 95 パーセンタイル）

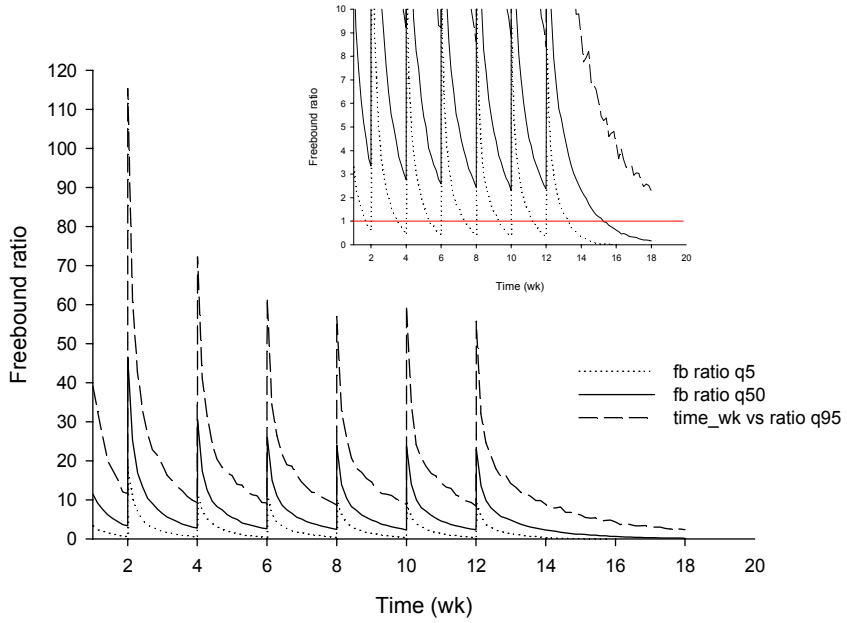
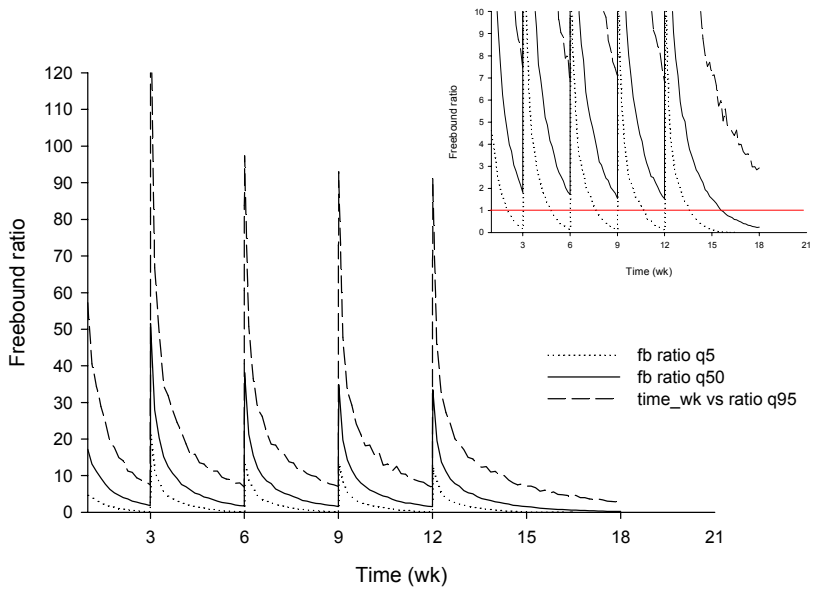


図 18 - 6 mg/kg q3w で投与したときの遊離形／結合形比のシミュレーション（5、50 及び 95 パーセンタイル）



3.3　PK の変動要因

第 I 相試験のクリアランス及び分布容積における患者全体の変動は中等度で、CV%は約 20～40%の範囲であった。EFC10262/VELOUR 試験における変動は中等度で、クリアランス及び分布容積の CV%はそれぞれ 33%及び 14%、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336}$ の CV%はそれぞれ 19%及び 20%であった。日本人患者（EFC11885）でも同程度の変動がみられ、クリアランス及び分布容積の CV%はそれぞれ 22%及び 18%、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336}$ の CV%はそれぞれ 15%及び 17%であった。

母集団 PK 解析により、遊離形 aflibercept のクリアランス及び分布容積の個体間変動に影響する有意な内因性の共変量は性別、血清アルブミン濃度、アルカリホスファターゼ濃度であることが示唆された（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び [Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]、1507 名の患者）。

91 名の日本人患者を POH0265 に追加した後の母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-6: POH0437]、1598 名の患者）では、最も有意な共変量について同様の結論が得られ、EFC11885 及び EFC10262/VELOUR 試験を含めた日本人患者と非日本人患者の比較が可能となった。

また、aflibercept の PK に対するベースライン時の内因性 VEGF 濃度の影響は認められなかった。

外因性の変動要因について検討した結果、aflibercept と併用投与した種々の化学療法剤（オキサリプラチン、シスプラチン、5-FU、イリノテカン、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビン及びエルロチニブを含む）の影響は限定的であった。

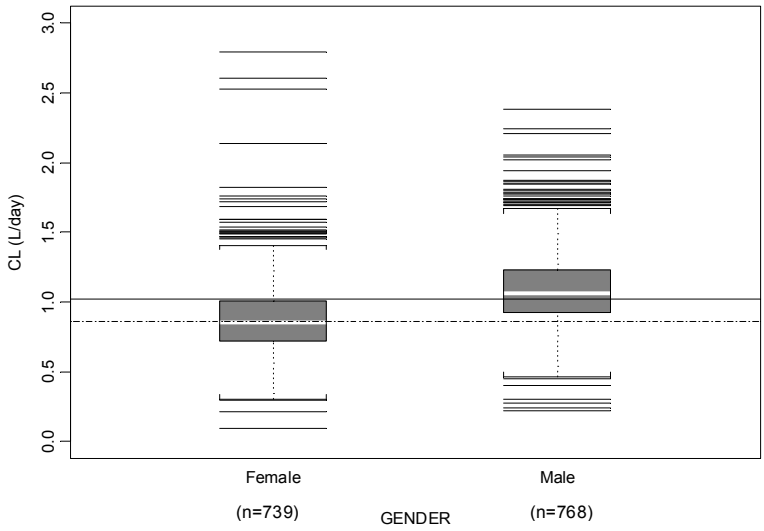
3.3.1　内因性要因

遊離形 aflibercept の PK に及ぼす内因性要因を以下に示す。サブグループ解析における有効性及び安全性をそれぞれ [Module 2.7.3]、[Module 2.7.4] 及び[Module 2.5]に示す。

3.3.1.1　性別

母集団 PK 解析に用いた患者 1507 名のうち、739 名（49%）は女性、768 名（51%）は男性であった。母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び [Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）において、遊離形 aflibercept のクリアランス及び分布容積の個体間変動の主な共変量は性別であり、男性はクリアランスが 15.5%高く（図 19）、分布容積は 20.6%高かった。POH0265 試験の男性及び女性における aflibercept のクリアランスの平均値（CV%）は、それぞれ 1.09（25%）及び 0.894（36%）L/日であった。一方、EFC10262/VELOUR 試験で母集団 PK 解析に含まれた患者の 201 名が女性、299 名が男性であったが、aflibercept の平均曝露量（CV%）は男女で同程度であり、それぞれ 304（26%）µg･day/mL 及び 301（25%）µg･day/mL であった。同様に、EFC11885 試験では 26 名が女性、36 名が男性であったが、aflibercept の平均曝露量（CV%）は男女で同程度であり、それぞれ 245（17%）µg･day/mL 及び 248（17%）µg･day/mL であった。これはいずれの試験においても女性の体重が男性より少なく、平均値 [5～95 パーセンタイル] が EFC10262/VELOUR 試験ではそれぞれ 66 [48～92] kg 及び 82 [59～115] kg、EFC11885 試験ではそれぞれ 54 [43～68] kg 及び 64 [49～86] kg であることから、体重補正して投与したことにより類似した曝露量になったものと考えられる。

図 19 - 遊離形 aflibercept の患者別血漿中クリアランス（L/日）の予測値と性別の関係（POH0265）

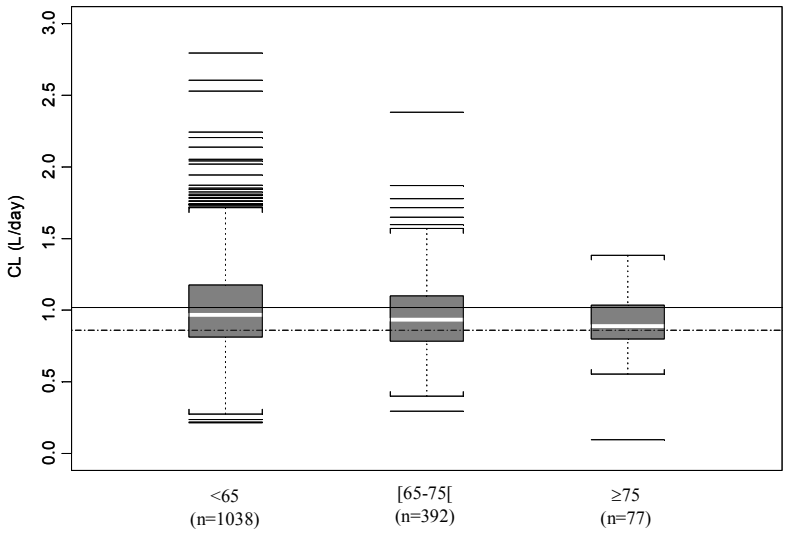


標準的な男性（実線）及び女性（点線）の CL。それぞれのボックスについて、上限値（外れ値を除く）、上位四分位数、中央値、下位四分位数及び下限値（外れ値を除く）を示す。女性の 1 名（CL = 6.01 L/日）は外れ値としてグラフから除外した

3.3.1.2　年齢

母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び [Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）において、年齢は aflibercept の PK に影響を及ぼす有意な共変量ではないことが示された。本解析に用いた患者 1507 名のうち、母集団 PK モデルにより推定された遊離形 aflibercept のクリアランスは、以下のいずれの年齢グループでも同程度であった。遊離形 aflibercept の平均クリアランス（CV%）は、「65 歳未満」、「65～74 歳」及び「75 歳以上」の年齢グループで、それぞれ 1.01（30%）、0.964（37%）及び 0.905（22%）L/日であった。患者別の血漿中遊離形 aflibercept のクリアランス（L/日）の予測値と年齢の関係を図 20に示す。

図 20 - 遊離形 aflibercept の患者別血漿中クリアランス（L/日）の予測値と年齢の関係（POH0265）



標準的な男性（実線）及び女性（点線）の CL 値。それぞれのボックスについて、上限値（外れ値を除く）、上位四分位数、中央値、下位四分位数及び下限値（外れ値を除く）を示す。 [65～75 歳] の 1 名（CL = 6.01 L/日）は外れ値としてグラフから除外した

3.3.1.3　人種

母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-6: POH0437]）に用いた患者 1598 名のうち、1378 名（86%）が白人、27 名（1.7%）が黒人、166 名（10%）がアジア人であった。アジア人患者のうち 91 名（全体の患者集団の 5.7%）が日本人であった。27 名（1.7%）の「その他」に含まれるのは、混合色、褐色、ヒスパニック、及び南アフリカ人などであった。本母集団 PK 解析において、人種は aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積に影響を及ぼす共変量であることが示され、日本人の男性患者の分布容積は非日本人男性患者より 16%小さかった。しかし、日本人及び非日本人を対象とした試験において分布容積に若干の違いは見られたものの、遊離形 aflibercept のクリアランス（図 21）は人種間において影響は認められず、また、表 9に示した様に EFC11885 を含めた日本人を対象とする試験と非日本人の EFC10262/VELOUR 試験では、用量を体重補正したことにより曝露量に大きな差は見られなかったことから、人種間における薬物動態に大きな差はないと類推された。

図 21 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日及び mL/日/kg）の予測値と人種の関係（POH0437）

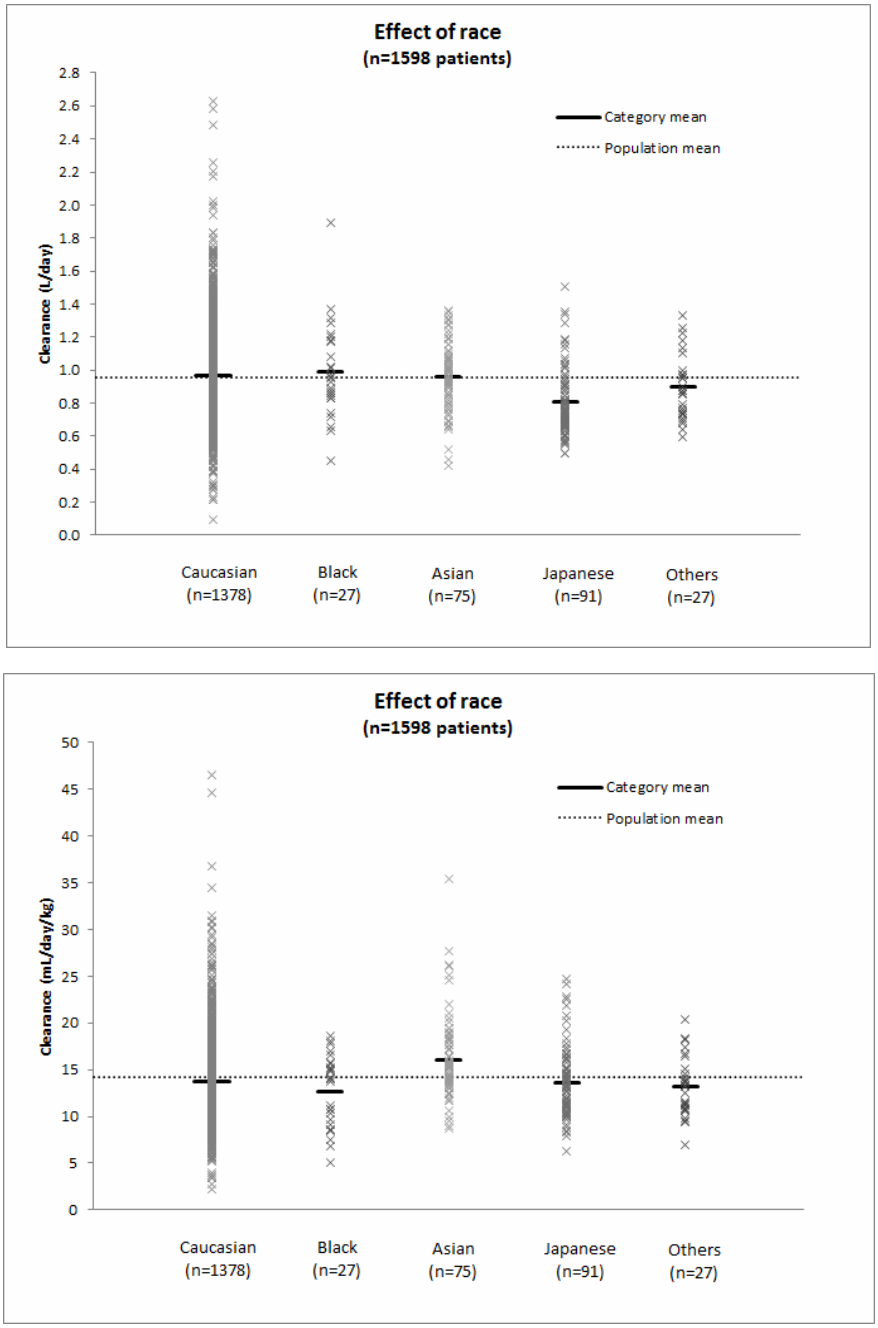


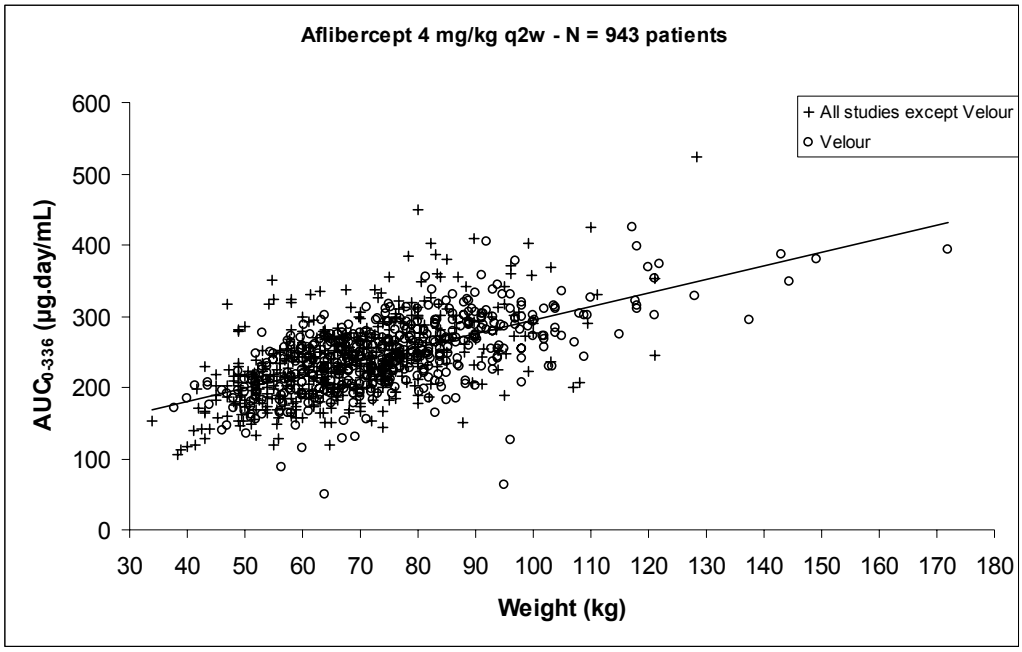
表 9 - POH0437 モデルから推定した日本人を対象とした 3 試験及び非日本人を対象とした EFC10262 試験における遊離形 aflibercept の PK パラメータ（平均値及び CV%）

Studies	N	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (µg·day/mL)	AUC_{SS} (µg·day/mL)	CL (L/day)	CL (mL/day/kg)	V_{SS} (L)	V_{SS} (mL/kg)
TED10089								
2 mg/kg q2w	10	42.7 (27)	143 (31)	167 (38)	0.879 (34)	14.5(34)	5.26 (18)	86.9 (23)
4 mg/kg q2w	3	64.8 (8.7)	204 (21)	233 (27)				
TCD10794								
2 mg/kg q2w	3	35.3 (6.7)	121 (14)	141 (20)	0.739 (23)	12.5(31)	6.72 (23)	112 (25)
4 mg/kg q2w	13	62.6 (24)	268 (22)	363 (26)				
EFC11885 4 mg/kg, q2w	62	73.2 (15)	247 (17)	305 (21)	0.805 (22)	13.7(23)	6.20 (18)	105 (17)
EFC10262 (Velour) 4 mg/kg, q2w	500	67.8 (15)	255 (19)	313 (24)	0.995 (25)	13.5(27)	7.35 (14)	100 (17)

3.3.1.4　体重

母集団 PK 解析に用いた大部分の患者（1344 名、89%）は、体重が 50～100 kg であった。88 名（6%）の患者は体重が 50 kg 未満であり、75 名（5%）は 100 kg を上回った。この 75 名のうち 40 名は EFC10262/VELOUR 試験の患者であった。遊離形 aflibercept のクリアランスに及ぼす体重の影響は小さく、極端な体重（99.8 kg 以上）におけるクリアランスの増加は 8.47%であったが、分布容積に及ぼす影響は 16.9%とやや大きかったことから（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び [Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）、体重に基づく用量調節は妥当と考えられる。一方、4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w の投与後における患者曝露量の推定値（$AUC_{0\text{-}336}$ 又は $AUC_{0\text{-}504}$）は体重に伴って増加する傾向がみられ（図 22）、50 kg 未満、50～100 kg 及び 100 kg 以上の体重グループにおける $AUC_{0\text{-}336}$ の平均値（CV%）は、それぞれ 185（22%）、241（20%）及び 311（19%）µg·day/mL であった。（図 23）。

図 22 - Aflibercept 4 mg/kg q2w 又は 6 mg/kg q3w の投与を受けた患者の体重別の遊離形 aflibercept の $AUC_{0\text{-}336}$ 及び $AUC_{0\text{-}504}$（最終モデルから）（POH0265）



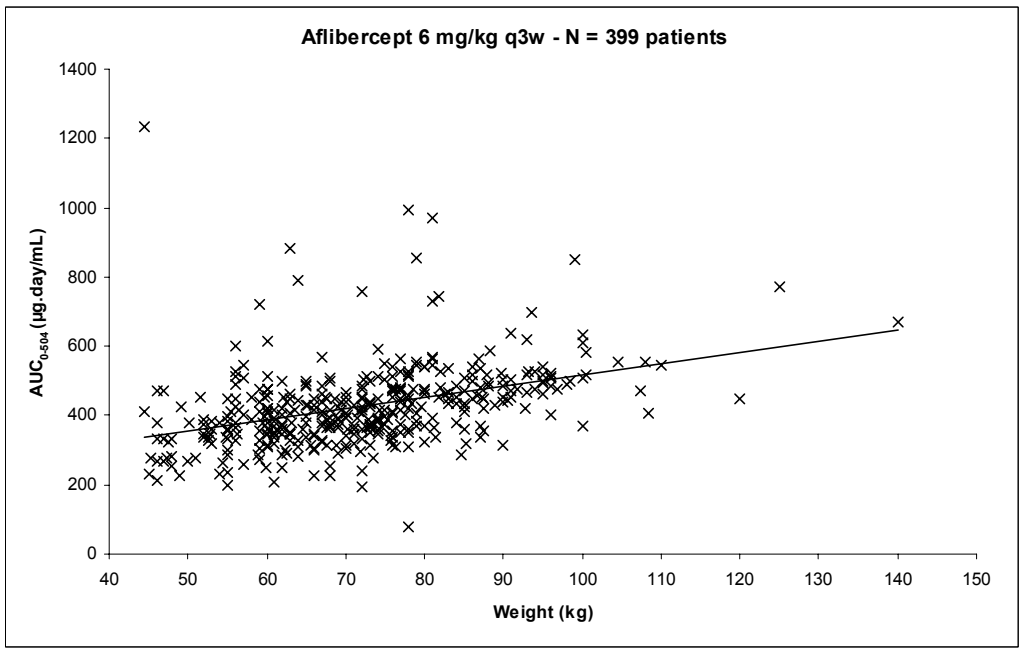
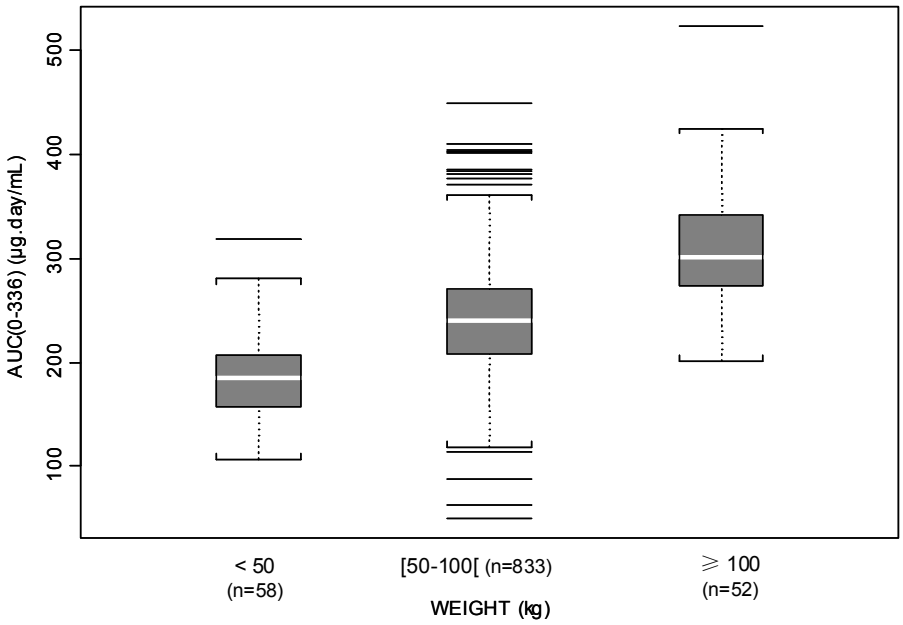


図 23 - 体重カテゴリー別の AUC_{0-336} のボックスプロット（POH0265）

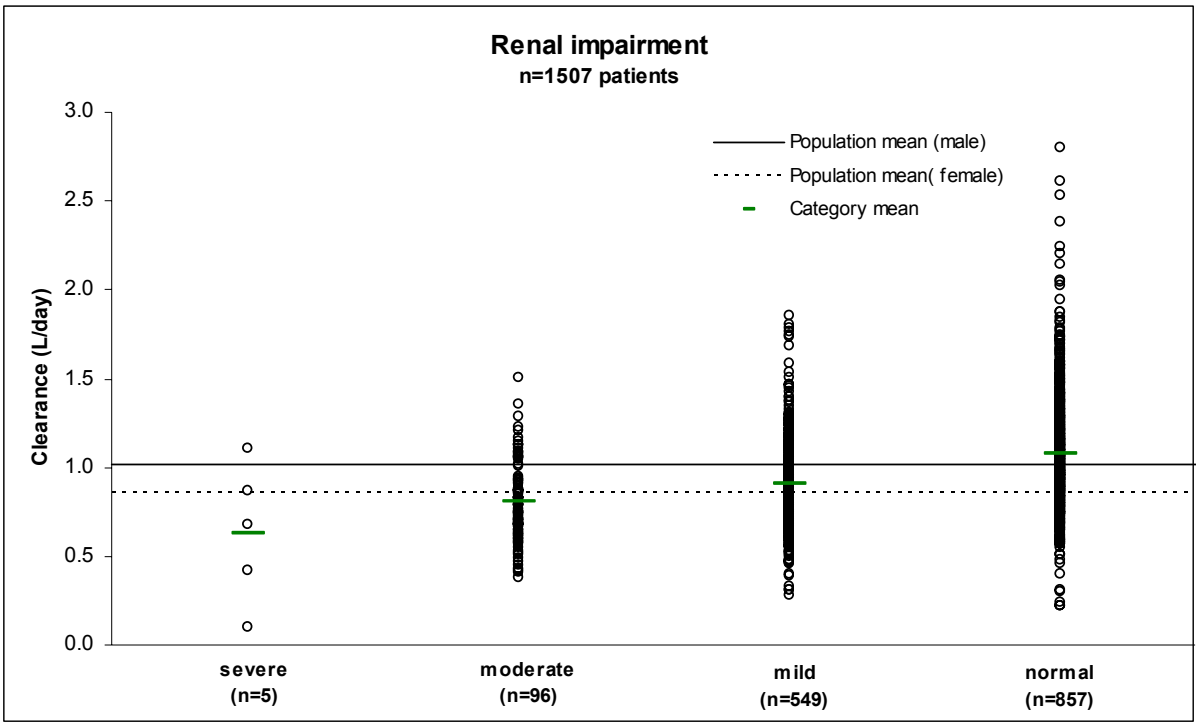


それぞれのボックスについて、上限値（外れ値を除く）、上位四分位数、中央値、下位四分位数及び下限値（外れ値を除く）を示す。

3.3.1.5　腎障害

母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び [Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）に用いた患者 1507 名のうち、549 名（36%）が軽度の腎障害（CL_{CR} が 50 mL/分以上、80 mL/分以下）、96 名（6%）が中等度の腎障害（CL_{CR} が 30 mL/分以上、50 mL/分未満）、5 名（1%未満）が重度の腎障害（CL_{CR} が 30 mL/分未満）であった。Aflibercept のクリアランスに対する CL_{CR} の影響は小さく、CL_{CR} が 47.8 mL/分（データセットの 5 パーセンタイル）における、遊離形 aflibercept のクリアランスの減少は 6.48%であった。腎障害の重度別の遊離形 aflibercept のクリアランスの個別値及び平均値の分布を図 24に示す。遊離形 aflibercept のクリアランスの平均値（CV%）は、正常患者の 1.08（32%）L/日に比べて、重度の腎障害患者では 0.633（62%）L/日、中等度の腎障害患者では 0.803（28%）L/日、軽度の腎障害患者では 0.907（26%）L/日であった。また、表 10及び図 25に示したように、4 mg/kg 群の腎障害患者では AUC_{0-336} の変化は認められなかった。以上のことから、腎障害患者における用量調節の必要はないと考えられる。

図 24 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日）の予測値と腎機能の関係（POH0265*）



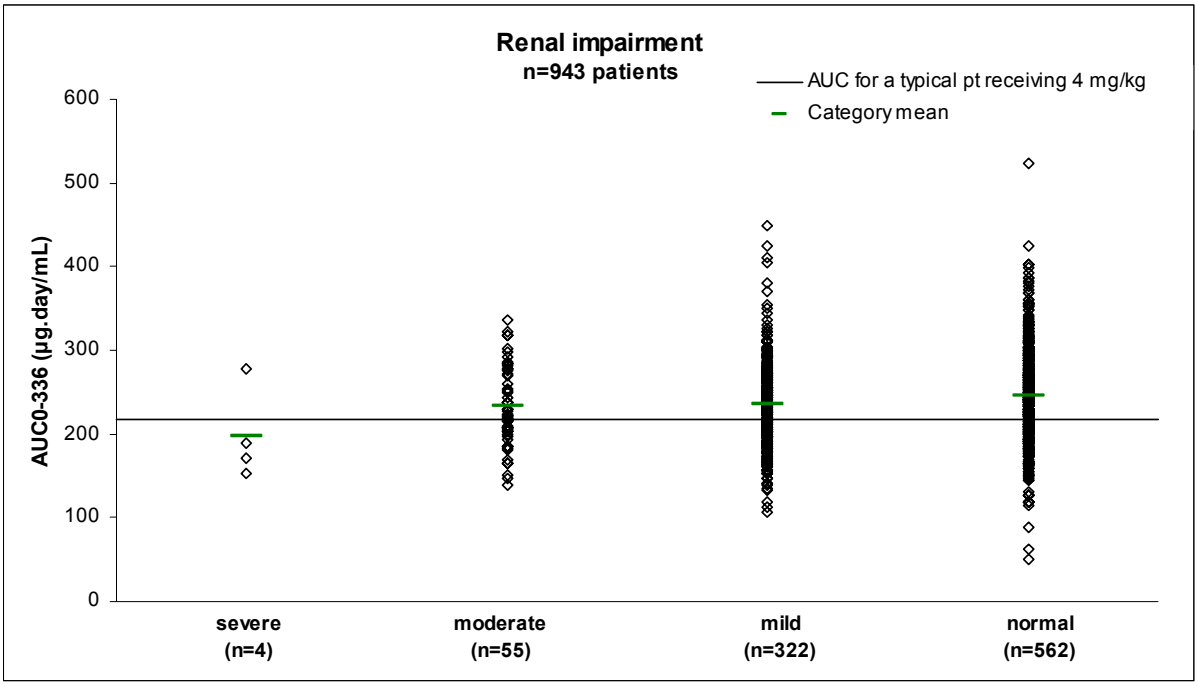
* ：CL_{CR} カテゴリーは POH0265-修正 01 に基づいて補正

表 10 - Aflibercept 4 mg/kg の投与を受けた患者におけるベースライン時の腎機能障害のの重症度別の遊離形 aflibercept AUC_{0-336}（μg･day/mL）の記述統計量（POH0265*）

Baseline renal status *	N	Mean AUC_{0-336} (μg･day/mL)	CV(%)
Normal	562	246	22.4
Mild	322	235	21.5
Moderate	55	233	20.5
Severe	4	198	28.0

* CL_{CR} カテゴリーは POH0265-修正 01 に基づいて補正

図 25 - Aflibercept 4 mg/kg の投与を受けた患者における遊離形 aflibercept の患者別 AUC_{0-336}（μg･day/mL）の予測値と腎機能の関係（POH0265*）



* : CLCR カテゴリーは POH0265-修正 01 に基づいて補正

3.3.1.6　肝障害

母集団 PK 解析（POH0265 及び POH0265-修正 01）において、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は、遊離形 aflibercept のクリアランスに影響しなかった。補正アルカリホスファターゼ値が高い患者（ALK が ULN の 3.24 倍以上、データセットの 95 パーセンタイル）ではクリアランスが 12.9%増加した。肝障害を反映する共変量と遊離形 aflibercept のクリアランスの推定平均値の間の関係を、表 11及び図 26に示す。Aflibercept 4 mg/kg 群の患者において、肝機能と AUC_{0-336} の個別値及び平均値を図 27に示す。軽度の肝障害を有する患者 63 名及び中等度の肝障害を有する患者 5 名から得られたデータより、これらの患者集団における用量調節の必要はないものと考えられた。なお、重度の肝障害患者のデータは得られなかった。

図 26 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日）の予測値と肝機能の関係（POH0265）

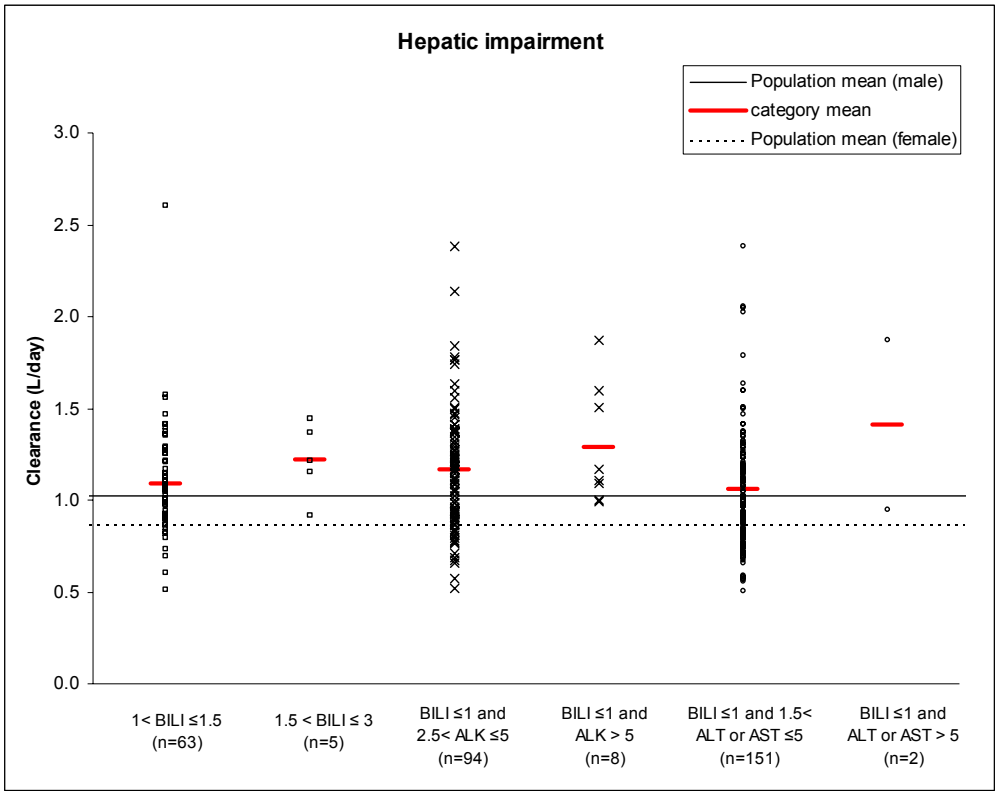
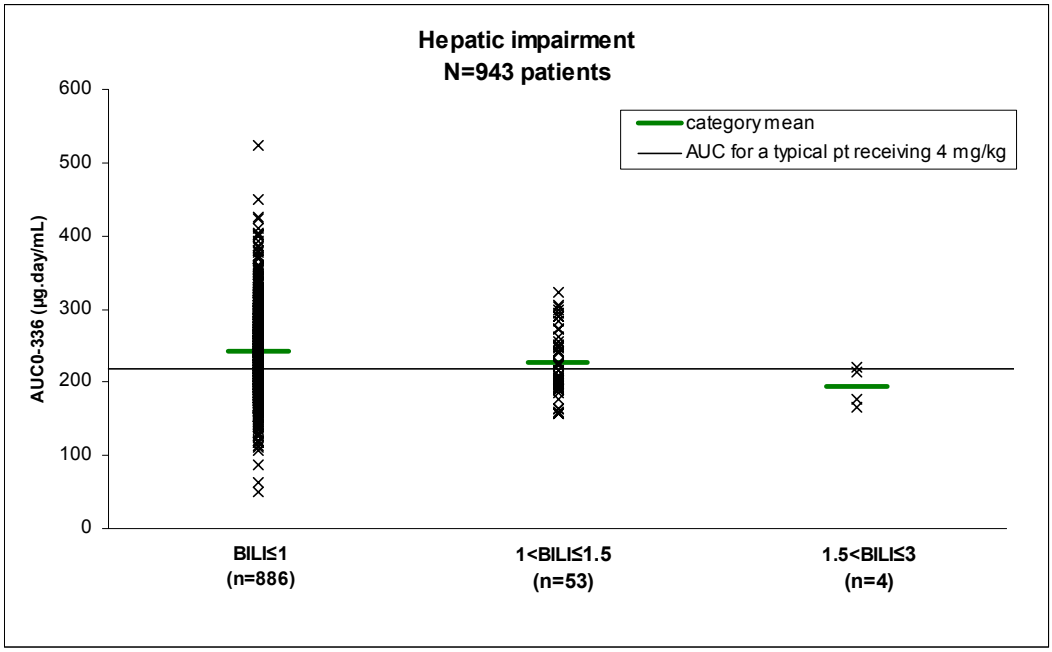


表 11 - 肝障害の程度別の遊離形 aflibercept の患者別クリアランス推定値に関する記述統計量。平均値（CV%）[5～95 パーセンタイル]（POH0265）

	1< BILI ≤1.5	1.5 < BILI ≤ 3	BILI ≤1 and 2.5< ALK ≤5	BILI ≤1 and ALK > 5	BILI ≤1 and 1.5<ALT or AST ≤5	BILI ≤1 and ALT or AST > 5
N	63	5	94	8	151	2
CL (L/day)	1.09 (27) [0.733-1.47]	1.22 (17) [0.919-1.45]	1.17 (28) [0.69-1.76]	1.29 (25) [0.99-1.87]	1.06 (29) [0.67-1.59]	0.948-1.87

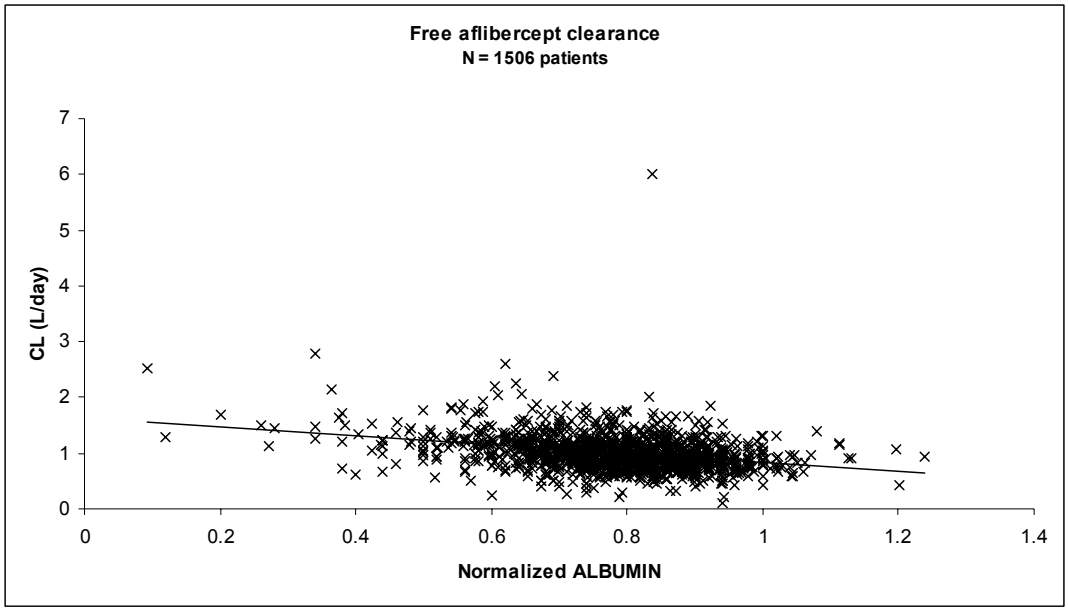
図 27 - Aflibercept 4 mg/kg の投与を受けた患者における遊離形 aflibercept の患者別 AUC_{0-336}（μg･day/mL）の予測値と肝機能の関係（POH0265）



3.3.1.7　アルブミン

母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び[Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）より、血清アルブミンは遊離形 aflibercept のクリアランスに影響を及ぼす共変量であることが示された。遊離形 aflibercept のクリアランスと補正血清アルブミン値（ALB）の関係を図 28に示す。補正 ALB が ULN の 0.769 倍（データセットの中央値）における遊離形 aflibercept のクリアランスと比較して、補正 ALB が ULN の 0.568 倍（データセットの 5 パーセンタイル）の場合には 18.7%増加し、補正 ALB が ULN の 0.966 倍（データセットの 95 パーセンタイル）の場合には 12.1%減少した。

図 28 - 遊離形 aflibercept の患者別クリアランス（L/日）の予測値と補正したアルブミンの関係（POH0265）



3.3.2　Aflibercept の PK に及ぼすベースライン時の内因性 VEGF 濃度の影響

第 III 相試験の患者において、ベースライン時の血漿中内因性 VEGF 濃度を測定した（表 12）。その後、ベースライン時の VEGF と aflibercept のクリアランスとの関係を調べた（図 29）。

表 12 - 第 III 相試験におけるベースライン時の内因性 VEGF 値（平均値±SD；中央値 [最小値-最大値]）

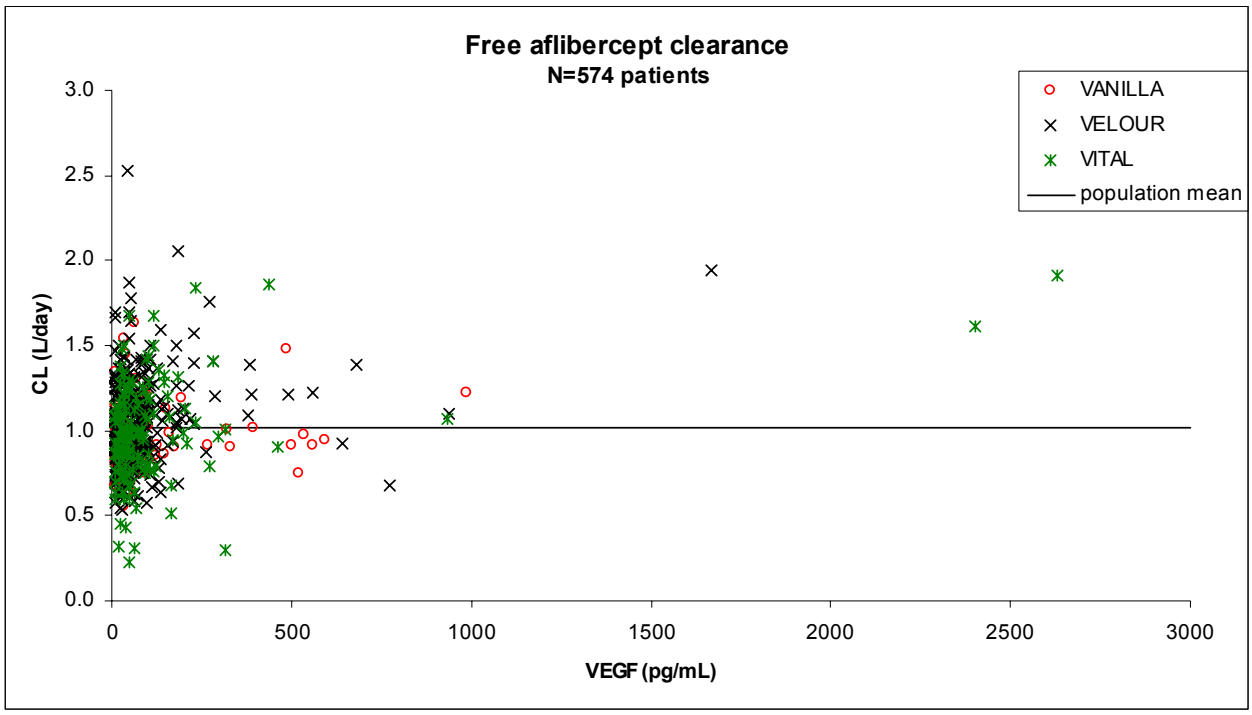
	N	VEGF (pg/mL)
POH0262 (EFC10547/VANILLA)	88 [a]	128 ± 175 ; 59.1 [<LLOQ-985]
	75 [b]	121 ± 178
POH0274 (EFC10261/VITAL)	164 [a]	137 ± 320 ; 50.6 [<LLOQ-2630]
	144 [b]	117 ± 305
POH0265 (EFC10262/VELOUR)	413 [a]	73.9 ± 125 ; 43.0 [<LLOQ-1670]
	356 [b]	75.8 ± 132

a：VEGF データが得られた患者の総数
b：VEGF ベースライン値及び PK データがいずれも利用可能な患者の数
<LLOQ：定量限界（15 pg/mL）未満

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（図 29）。

このことから、第 III 相試験で用いた VEGF を飽和させる用量では、ベースライン時の内因性 VEGF 濃度による aflibercept の PK への影響はないと考えられる。

図 29 - ベースライン時における内因性 VEGF 濃度別の遊離形 aflibercept のクリアランス



3.3.3　外因性要因

Aflibercept の PK に対する種々の抗癌剤の影響を、5 つの第 I 相併用投与試験（TCD6117、TCD6118、TCD6119、TCD6120 及び TCD6121）及び第 III 相試験（EFC10262/VELOUR）で評価した。

第 I 相試験で検討した併用化学療法剤は以下の通りであった：

- 標準用量の FOLFOX4（オキサリプラチン／LV5FU2、TCD6117）
- 標準用量のイリノテカン／LV5FU2（TCD6118）
- 標準用量の TCF（ドセタキセル、シスプラチン及び 5-FU、TCD6119）
- 標準用量のドセタキセル（TCD6120-VT75 コホート）
- 標準用量のドセタキセル／シスプラチン（TCD6120-VTC コホート）
- ドセタキセル 100 mg/m^2（TCD6120-VT100 コホート）
- 標準用量のペメトレキセド（TCD6120、V-ペメトレキセドコホート）
- 標準用量のゲムシタビン（TCD6121、 GV パート）
- 標準用量のゲムシタビン／エルロチニブ（TCD6121、GEV パート）

第 III 相試験で使用した併用化学療法剤は以下の通りであった：

- 標準用量の FOLFIRI（EFC10262/VELOUR）

第 I 相試験において、併用薬の aflibercept の PK に対する影響は、試験間比較に基づいて評価した。さらにイリノテカン／LV5FU2（TCD6118）及び FOLFIRI（EFC10262/VELOUR）の影響は、母集団 PK 解析（POH0265）でも評価した。

試験間比較により、併用投与試験でみられた遊離形及び結合形 aflibercept 濃度は、単剤投与試験（TED6115）でみられた値と同程度であったことから、これらの併用薬（オキサリプラチン、シスプラチン、5-FU、イリノテカン、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビン及びエルロチニブを含む）は、aflibercept の PK に大きな影響を与えないと考えられた（詳細は第3.2項参照）。

Aflibercept を併用投与したときの PK パラメータは、本薬を単剤投与したときと同程度であった。しかし一部の併用投与試験では、単剤投与と比較して遊離形 aflibercept のクリアランスが低下する傾向がみられた。これは、これらの試験において VEGF 濃度が低下したことにより、結合形 aflibercept 濃度が低下したことに起因する可能性が考えられた。この「相互作用」は、蛋白質と細胞毒性を有する薬剤間のでみられるような典型的な PK 的相互作用ではなく、TMDD の変化によるものと類推される。この結果に一致して、癌治療中の患者（併用投与試験の標準的な患者）で報告された VEGF 濃度は、癌治療を受けない患者（aflibercept 単剤投与試験の標準的な患者）と比較して低いことが報告されている（2）。

母集団 PK 解析（[Module 5.3.3.5-2: POH0262]、[Module 5.3.3.5-4: POH0265] 及び[Module 5.3.3.5-5: POH0265 - 修正 01]）において、ドセタキセル又はイリノテカン／LV5FU2 との併用投与時に、遊離形 aflibercept のクリアランスの軽度の減少（それぞれ 4.7%及び 11.3% [TCD6118 試験]）がみられた。母集団 PK 解析では、POH0265（非日本人患者）及び POH0437（日本人患者）のいずれにおいても、遊離形 aflibercept のクリアランスに対する FOLFIRI の影響はみられなかった。

3.4　他の薬物に対する aflibercept の影響

Aflibercept と種々の抗癌剤との PK 的相互作用を、5 つの併用投与試験（TCD6117、TCD6118、TCD6119、TCD6120 及び TCD6121）で得られたデータと背景データ又は文献に公表されたデータとの比較に基づいて評価した（第 1 サイクルで得られたパラメータに基づく）。日本人患者のイリノテカン、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）及び 5-FU の PK データは EFC11885 試験の最初の 10 名より得た。

Aflibercept は、オキサリプラチン、シスプラチン、5-FU、イリノテカン、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビン及びエルロチニブの PK に影響を及ぼさなかった。これらの結果から、aflibercept は EFC10262/VELOUR 及び EFC11885 試験で使用した FOLFIRI レジメンに影響を及ぼさないと推定された。

3.4.1　オキサリプラチンの PK に対する aflibercept の影響

TCD6117 試験の第 1 サイクルで aflibercept 投与後に FOLFOX4 を投与した患者 31 名で得られたオキサリプラチンの PK データと、過去の単剤投与試験（INT3010）で得られたオキサリプラチンの PK データを比較した。いずれの試験においてもオキサリプラチンを 1 日目に 85 mg/m^2 の用量で 2 時間かけて投与した（TCD6117 試験では aflibercept 点滴静注の直後）。両試験で推定された総プラチナの平均 PK パラメータを表 13に示す。

プラチナの曝露量は 2 試験間で同程度であったことから、aflibercept を 2～5 mg/kg の用量で併用投与してもオキサリプラチンの PK に影響を及ぼさないことが示された。

表 13 - 総プラチナの血漿中 PK パラメータの平均値（CV%）（オキサリプラチン 85 mg/m^2）

Study	Number of patients	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)
TCD6117	31	1.92 (21)	29.8 (18)
Historical data-INT3010 [a]	17	2.07 (14)	26.6 (10)

a：オキサリプラチンの臨床 PK、社内報告書 CSR-BDY-INT3010-EN-E01

3.4.2　シスプラチンの PK に対する aflibercept の影響

シスプラチン 75 mg/m^2 を aflibercept の 4、5、6 mg/kg 及びドセタキセルと併用投与したとき（TCD6120、VTC コホート）、または aflibercept の 2、4、6 mg/kg 及びドセタキセル／5-FU と併用投与したとき（TCD6119）のシスプラチンの PK を評価した。表 14に示したように、シスプラチンを aflibercept と併用投与（TCD6120 では+ドセタキセル 75 mg/m^2、TCD6119 では+ドセタキセル 75 mg/m^2、5-FU 750 mg/m^2）したときのプラチナ曝露量は、過去の試験で aflibercept なしでシスプラチン 75 mg/m^2 とドセタキセル 75 mg/m^2 又はドセタキセル 75 mg/m^2 +5-FU 750 mg/m^2 を 5 日間併用投与したときと同程度であったことから、aflibercept はシスプラチンの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 14 - 総プラチナの血漿中 PK パラメータの平均値 ± SD（CV%）（シスプラチン 75 mg/m^2）

Study	Number of patients	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)
TCD6120 [b] **(VTC cohort)**	29	3.40 (16)	42.1 (21) [a] 42.1 ± 8.78 [a]
TCD6119 [c]	43	3.43 (15)	40.3 ± 7.50 (19) [a]
Historical data -XRP6976E/1001 [d]	12	-	42.7 ± 5.39 (TCF) 45.8 ± 8.13 (TC)

a：AUC_{0-25h}
b：ドセタキセル 75 mg/m^{2}との併用投与
c：ドセタキセル 75 mg/m^2、5-FU 750 mg/m^{2}との併用投与
d：再発性又は転移性固形癌患者を対象としたドセタキセル 75 mg/m^2（RP56976）、シスプラチン（75 mg/m^2）及び 5-FU（750 mg/m^2/日の用量で 5 日間）の併用投与による PK 相互作用試験（社内臨床試験報告書 XRP6976E-1001）

3.4.3　イリノテカン（CPT-11）／SN-38 の PK に対する aflibercept の影響

TCD6118 試験（非日本人患者 38 名）及び EFC11885 試験（日本人患者 10 名）の第 1 サイクルにおいて、1 日目の aflibercept 点滴静注直後にイリノテカンを 180 mg/m^2 の用量で約 1 時間かけて IV 投与したときのイリノテカン及び SN-38 の平均 PK パラメータを表 15に示した。

表 15 - CPT-11 及び SN-38 の平均（CV%）PK パラメータ（TCD6118 及び EFC11885）

Analyte	t_{max} * (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)
Non Japanese patients (TCD6118)						
CPT-11 (N=38)	1.25 (0.92 - 3.0)	1970 (28)	14.7 (32)	15.4 (32)	5.20 (16)	12.6 (28)
SN-38 (N=37)	1.5 (0.92 - 4.08)	24 (40)	0.224 (64)	-	-	-
Japanese patients (EFC11885)						
CPT-11 (N=10)	1.58 (1.48 - 1.80)	2220 (24)	16.9 (35)	17.7 (36)	5.19 (14)	11.1 (28)
SN-38 (N=10)	1.84 (1.50 - 2.42)	32.2 (36)	0.344 (50)	-	-	-

-：データなし
*：中央値（範囲）

Aflibercept 存在下でのイリノテカンのクリアランスの平均値（CV%）は、TCD6118 試験においては 12.6（28%）L/h/m^2（範囲：6.57～21.8 L/h/m^2）、EFC11885 試験においては 11.1（28%）L/h/m^2（範囲：5.55～15.1 L/h/m^2）であった。SN-38 の AUC_{0-24} の平均値（CV%）は、TCD6118 試験においては 224（64%）ng·h/mL（範囲：29.4～696 ng·h/mL）、EFC11885 試験においては 344（50%）ng·h/mL（範囲：

148～729 ng.h/mL）であった。これらの値は、文献値(5)の、イリノテカンを 145 mg/m^2（n=40；白人 25 名、黒人 14 名、アジア人 1 名）の用量で 90 分間点滴静注したときと同程度であった。

- イリノテカン のクリアランスの平均値（±SD）は 14.6 ± 6.4 L/h/m^2（範囲：5～32.5 L/h/m^2）であった。
- イリノテカンの C_{max} 及び AUC の平均値（±SD）は、それぞれ 1.85 ± 0.59 µg/mL 及び 11.9 ± 5.3 µg･h/mL であった。
- SN-38 の C_{max} 及び AUC の平均値（±SD）は、それぞれ 30.2 ± 12.4 ng/mL 及び 372 ± 374 ng･h/mL であった。

以上、aflibercept は非日本人患者におけるイリノテカン／SN-38 の PK に大きな影響を及ぼさず、日本人患者と非日本人患者の間で差は認められなかった。

3.4.4　5-FU の PK に対する aflibercept の影響

5-FU の PK データは、TCD6117 試験の第 1 サイクルにおいて 31 名の患者から、また TCD6118 試験の 38 名及び TCD6119 試験の 38 名の患者から得られた（表 16）。

Aflibercept を投与後、オキサリプラチン／ロイコボリン（TCD6117）、イリノテカン（TCD6118）又はドセタキセル／シスプラチン（TCD6119）を投与し、その直後に 5-FU を以下のスケジュールに従って投与した： 5-FU を 1 日目に 400 mg/m^2 の用量で IV ボーラス投与した後に 600 mg/m^2 の用量で 22 時間かけて点滴静注し、2 日目に 400 mg/m^2 の用量で IV ボーラス投与した後に 600 mg/m^2 の用量で 22 時間かけて点滴静注（TCD6117 及び TCD6118）又は 1～5 日目に 750 mg/m^2 の用量で点滴静注（TCD6119）。

表 16 - 5-FU の血漿中全身クリアランスの平均値 ± SD 又は（CV%）あるいは範囲

Study	Number of patients	CL (L/h)	CL (L/h/m²)
TCD6117 (FOLFOX4)	31	145 ± 214	80.1 ± 125
TCD6118 (irinotecan/5-FU/Leucovorin)	38	-	169 ± 323
TCD6119 (docetaxel/cisplatin/5-FU)	38	290 (77)	154 (81)
EFC11885 (FOLFIRI)	10	122 ± 76.2	72.6 ± 40.4
Literature (6) (5-FU alone)	21	100-350	-

-：データなし

5-FU の PK における大きい個体間変動を考慮すると、FOLFOX4（TCD6117）、イリノテカン／LV5FU2

（TCD6118）又はドセタキセル／シスプラチン／5-FU（TCD6119）を aflibercept と併用投与したときにみられた 5-FU のクリアランスは、過去に公表された 5-FU のクリアランスと一致するものであった。このことから、5-FU の PK は aflibercept の併用投与によって影響を受けないと考えられた。

EFC11885 試験（5-FU の注入速度は 2400 mg/m^2 の 46 時間投与であり、1250 mg/m^2/日に相当）の日本人患者において、aflibercept 及びイリノテカンを併用投与したときの定常状態での 5-FU のクリアランス（122 L/時間）は、持続注入による公表データ（注入速度は 300～1000 mg/m^2/日の範囲）と同程度であり、このデータにおける 5-FU のクリアランスは 100～350 L/時間であった。

3.4.5　ドセタキセルの PK に対する aflibercept の影響

Aflibercept を投与直後にドセタキセルを以下の用量で投与したときのドセタキセルの PK を評価した：

- 患者 54 名に 75 mg/m^2 の用量のドセタキセルを aflibercept の 2、4、5、6、7 又は 9 mg/kg の用量での 3 週に 1 回投与と併用投与（TCD6120-VT75 コホート）
- 患者 30 名に 100 mg/m^2 の用量のドセタキセルを aflibercept の 4、5 及び 6 mg/kg の用量と併用投与（TCD6120-V100 コホート）
- 患者 29 名に 75 mg/m^2 の用量のドセタキセルを aflibercept の 4、5 及び 6 mg/kg 並びにシスプラチン 75 mg/m^2 の用量での 3 週に 1 回投与と併用投与（TCD6120-VTC コホート）
- 患者 44 名に TCF を aflibercept の 2、4 及び 6 mg/kg の用量と併用投与（TCD6119）

Aflibercept と併用投与したとき（TCD6120）にみられたドセタキセルのクリアランスは、ドセタキセルを単剤投与した数種類の腫瘍の患者から得られた公表データと同程度であったことから（表 17）、ドセタキセルの PK は aflibercept の併用投与により影響を受けないと考えられた。

しかし、ドセタキセルを aflibercept 及びシスプラチン／5-FU と併用投与したとき（TCD6119）、ドセタキセルのクリアランスにわずかな増加が認められた。

表 17 - ドセタキセルクリアランスの平均値（± SD）

Study		N	CL (L/h)	CL (L/h/m²)
TCD6120 (cohort VT75)		54	43.4±16.0	24.3±8.23
TCD6120 (cohort VT100)		30	37.8 ±13.5	21.7 ± 6.59
TCD6120 (cohort VTC)		29	40.6±12.5	24.3±7.92
TCD6119		44	58.0±16.2	30.2±8.3
Literature (7) (8)	Docetaxel 75 mg/m²	52	43.7±14.1	24.7±7.42
	Docetaxel 75/100 mg/m²	569	-	21.0±6.40

- ：データなし

3.4.6　ゲムシタビンの PK に対する aflibercept の影響

Aflibercept を投与直後にゲムシタビンを 1000 mg/m^2 の用量で単独（TCD6121 GV）又はエルロチニブとともに（TCD6121 GEV）併用投与したときのゲムシタビン及びゲムシタビンウラシル体（dF dU）の PK を評価した。表 18に示したように、これらの試験でみられたゲムシタビンクリアランス及び dF dU の用量補正した C_{max} は、文献(9、10)で報告された値と同程度であったことから、aflibercept はゲムシタビン及び dF dU の PK を変化させないと考えられた。

表 18 - ゲムシタビンのクリアランス及び dF dU の C_{max} の平均値（CV%）

Article	Gemcitabine dose (mg/m²)	Aflibercept dose (mg/kg)	Gemcitabine CL (L/h/m²)	dF dU C_{max} (ng/mL)/(mg/m²)
TCD6121 GV (Day 1)	1000 (Combination with Afilbercept)	4	153 (90) [n=14]	36.7 (20) [n=19]
		6	128 (49) [n=11]	39.8 (13) [n=12]
TCD6121 GEV (Day 1)	1000 (Combination with aflibercept and erlotinib)	2	92.6 (65) [n=4]	38.4 (26) [n=6]
		4	122 (41) [n=19]	36.2 (27) [n=21]
Literature (9) (10)	1000 (single agent)	-	408 (123) [n=5] 255 (91) [n=3]*	31.3 (53) [n=5]
	500 to 1000 (single agent)	-	114 (19.3) [n=9]	37 (16) [n=8]

* ：2 つの外れ値を除いて推定したゲムシタビンの平均クリアランス値

3.4.7　エルロチニブの PK に対する aflibercept の影響

前項（3.4.6）の試験において、エルロチニブの 100 mg を aflibercept の 2 及び 4 mg/kg 並びにゲムシタビンの 1000 mg/m^2 との併用で単回経口投与したときのエルロチニブの PK を評価した。表 19に示したように、エルロチニブの C_{max} 及び AUC は健康被験者における過去の公表値(11、12)と一致していたことから、ゲムシタビンの存在下で aflibercept を 2 及び 4 mg/kg の用量で投与しても、エルロチニブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

表 19 - エルロチニブの血漿中全身クリアランスの平均値（± SD 又は CV%）

Study	Number of patients	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg･h/mL)
TCD6121 (GEV part)	28	802 (55)	12.6 (50)
Literature (11) (12)	12	804 ± 358	11.84 ± 4.8
	5	943 ± 660	13.2 ± 11.8

3.4.8　ペメトレキセドの PK に対する aflibercept の影響

ペメトレキセドの 500 mg/m^2 を aflibercept の 6 mg/kg との併用で患者 19 名に単回投与したとき（TCD6120）、表 20に示したように、ペメトレキセドのクリアランスはペメトレキセドを 600 又は 500 mg/m^2 の用量で単独投与して得られた過去の公表値と一致していたことから、aflibercept を 6 mg/kg の用量で投与してもペメトレキセドの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

表 20 - ペメトレキセドの血漿中全身クリアランスの平均値（CV%）

Study	Number of patients	CL (L/h)	CL (L/h/m²)
TCD6120	19	5.14 (34)	2.81 (34)
Literature, 600 mg/m² (13)	20	-	2.40
Literature, 500 mg/m² (14)	12	5.95 (32)	2.89 (25)

-：データなし

3.5　薬力学（PD）

3.5.1　健康被験者の安全性に関連する PD

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験（PDY6656）において、24 時間平均収縮期血圧（SBP）の統計学的に有意な上昇が、aflibercept の 1、2 及び 4 mg/kg の用量での単回 IV 投与後に認められた（表 22）。いずれの用量においても、24 時間平均 SBP のピークは aflibercept 投与の 2 週間後にみられた（1、2 及び 4 mg/kg でのプラセボ補正値は、それぞれ+6.57、+7.91 及び+14.54 mmHg）。4 mg/kg 群の患者でみられた 24 時間平均 SBP の上昇は長時間持続した（6 週目で+5.47 mmHg）。同様に、24 時間平均 DBP のピークも投与 2 週間後に認められた（1、2 及び 4 mg/kg でのプラセボ補正値は、それぞれ+6.17、+8.34 及び+14.55 mmHg）。Aflibercept は静脈閉塞性プレチスモグラフィーパラメータ、脈波速度及び脈波解析を変化させなかった。内膜マーカーの変化は検出されなかった。血漿中活性レニン及びアルドステロン濃度は血圧の変化に逆比例して減少したため用量関連性はみられず、高血圧のメカニズムにはレニン依存性は認められなかった。また、脈圧の変化は認められなかったため、小動脈緊張度への影響が示唆された。

IV 投与時と比較して、SC 投与後の血管薬力学作用は全体に弱く、遊離形 aflibercept の低いバイオアベイラビリティと一致していた。

3.5.2　固形癌患者の安全性に関連する PD

TES10897 試験における 12 誘導ホルター心電図検査の目的は、心室再分極に対する aflibercept の影響の有無を評価することである。患者には、aflibercept（6 mg/kg）又はプラセボをドセタキセルの併用により 3 サイクル以上投与した。ランダム化及び投与を行った患者 84 名で評価可能なホルターECG が得られた（表 22）。

ベースライン値で補正した QTc 及び RR 区間の予測値の散布図とモデルによって推定された傾きとその 95%信頼区間の検討の結果、いずれのサイクルにおいても、フリデリシア法は、心拍数に対して QT 間隔を適切に補正していた。

全体として、QTcF についてのプラセボ（第 1 又は第 3 サイクル）と比較したベースライン時からの変化の最小二乗（LS）平均値の差は、+3.8 ms（90% CI 限界 [-1.6 ; 9.2]）であった。

ベースライン時からの変化についての QTcF の最大の平均差は、第 3 サイクル（+8.4 ms、上限 90% CI [+16 ms]）が第 1 サイクル（+1.7 ms、上限 90% CI [+5.7 ms]）より大きかった。しかし、aflibercept 投与患者で評価可能な例数は、第 1 サイクルの 41 名に対し第 3 サイクルでは 28 名のみであった。いずれにおいても、QTcF の最大平均差に関する 90% CI の上限は 20 ms 未満であり（第 1 又は第 3 サイクル）、これは抗癌剤についての QTc 変化に関する最大許容可能値であった（15、16）。

安全性解析対象集団のカテゴリカル解析では、500 ms を上回る QTcF はみられず、ベースライン時と比較した 60 ms 以上の一過性の QTcF 変化が 1 件みられたのみであった（心筋梗塞の既往歴を有する患者）。

以上、TES10897 試験の 12 誘導ホルター心電図検査では、aflibercept を 6 mg/kg の用量で投与しても、大幅なリスク・ベネフィットバランスの変更が必要となるヒトにおける心室性再分極への影響は認められなかった。

3.6　PK／PD の関係

3.6.1　心血管系 PK/PD (QT)

TES10897 試験における最も有意なパラメータは QTcF と考えられたことから、ベースライン補正した QTcF の変化と遊離形 aflibercept 血漿中濃度の関係を評価した。確認された QT 反応関係によると、遊離形 aflibercept が 100 µg/mL 増加したときの QTcF の増加は、ないか又は小さい（5 ms）ものであった。

3.6.2　第 III 相試験における PK／安全性及び有効性の関係

EFC10262/VELOUR 試験における臨床結果（有効性及び安全性評価項目）と PK パラメータの関係を評価した（方法の記述については第1.2項を参照）。

3.6.2.1　EFC10262/VELOUR 試験における PK／安全性及び有効性の関係

遊離形 aflibercept の PK パラメータ値が得られた合計 500/611 名の aflibercept 投与患者及び結合形 aflibercept のクリアランス値が得られた患者 460 名について、PK/PD 解析を実施した（詳細な結果については Module 5.3.5.1-1: EFC10262/ VELOUR 試験 [第 10.3 項]、第 13.4 項 [表 118]及び [添付資料 14.2.5.5] を参照）。

PK／安全性関係

EFC10262/VELOUR 試験では、第 2 サイクルまでの TEAE グループの発現頻度について評価した：高血圧、出血、蛋白尿、発声障害、静脈血栓塞栓症、グレード 3/4 の腎不全、グレード 3/4 の下痢、グレード 3/4 の頭痛、口内炎及び潰瘍形成（HLT）、感染症及び寄生虫症（SOC）。

第 2 サイクルまでの高血圧の発現頻度には、第 1 サイクルの遊離形 aflibercept の C_{max}、AUC 並びに第 2 サイクルまでの AUC 外挿値及び累積 AUC との有意な相関が認められた。第 1 サイクルの AUC が最も重要な要因と考えられ、1000 µg･h/mL の増加に伴って高血圧発現のオッズ比（OR）が 31%増加した。推定 OR、95%CI 及び p 値は以下の通りであった：

- C_{max} について、10 µg/mL 当たりの推定 OR：1.201、95% CI：1.005～1.434、p=0.0437
- 第 1 サイクルの AUC について、1000 µg･h/mL 当たりの推定 OR : 1.312、95%CI : 1.097～1.568、p=0.0029
- AUC 外挿値について、1000 µg･h/mL 当たりの推定 OR : 1.163、95%CI : 1.039～1.301、p=0.0086
- 第 2 サイクルまでの AUC_{cum} について、1000 µg･h/mL 当たりの推定 OR：1.191、95%CI：1.029～1.378、 p=0.0193

第 2 サイクルまでの出血の発現頻度には、第 2 サイクルまでの遊離形 aflibercept AUC 外挿値及び累積 AUC との間に相関が認められた（p 値はそれぞれ 0.0577 及び 0.0351）。第 2 サイクルまでの AUC_{cum} が最も重要な要因と考えられ、1000 µg･h/mL の増加に伴って出血発現の OR が 19%増加した。

高血圧及び出血については、一変量解析で示された有意な相関が多変量解析でも認められた。PK が評価可能でベースライン時の内因性 VEGF 値を有する 356 例の患者について、多変量解析にベースライン時の VEGF を追加したとき、PK パラメータと高血圧又は出血の間の関係には、依然として 10%水準の有意差がみられた。

蛋白尿については、有意な相関が 1 つの PK パラメータのみ（第 2 サイクルまでの AUC_{cum}）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た。すなわち、2000 µg･h/mL の増加に伴って蛋白尿発現の OR が 51%減少した（一変量解析での p=0.0006）。

発声障害、静脈血栓塞栓症、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（HLT）、感染症及び寄生虫症（SOC）の発現頻度とは、第 2 サイクルまで、いずれの遊離形 aflibercept の PK パラメータとも有意な相関は認められなかった。結合形 aflibercept のクリアランスは、グレード 3/4 の下痢（p=0.0779）及び静脈血栓塞栓症（p=0.0936）を除いていずれの安全性評価項目とも有意な相関はみられなかった。動脈血栓塞栓症及びグレード 3/4 の頭痛は発現頻度が低かったため、これらの事象についてはモデリングを実施できなかった。

PK／有効性関係

<u>OS：</u>

全生存期間との有意な相関が、遊離形 aflibercept のクリアランス（p=0.0147）、C_{max}（p=0.0005）、AUC 外挿値（p<0.0001）、第 1 サイクルの AUC（p<0.0001）及び平均 AUC_{cumOS}（p<0.0001）に認めら

れた。有意な相関は、結合形 aflibercept のクリアランスにもみられた（p<0.0001）。平均 AUC_{cumOS} の 1000 μg･h/mL の増加に伴って、生存確率が 13%増加した。

PFS：

OS と同様の結果が PFS についても認められた。PFS との間の有意な相関が、遊離形 aflibercept のクリアランス減少（p<0.0001）、AUC 外挿値増加（p<0.0001）、平均 AUC_{cumPFS} 増加（p=0.0001）及び第 1 サイクルの AUC 増加（p<0.0001）にみられた。結合形 aflibercept のクリアランスにも、より高い PFS との間の有意な相関（p=0.0048）が認められた。

OS 及び PFS についての多変量解析の結果は、一変量解析の結果と一致していた。多変量モデル（患者 356 名）にベースライン時の内因性 VEGF を追加したとき、PK パラメータと有効性評価項目の間には依然として有意な相関がみられ、ハザード比推定値はこのモデルで VEGF を因子としない場合と同じ範囲であった。

3.6.2.2　PK／安全性及び有効性の関係－結論

EFC10262/VELOUR 試験において、高血圧の発現頻度には遊離形 aflibercept の PK パラメータとの相関がみられ、C_{max} 又は AUC の増加及びクリアランスの減少に伴って高血圧発現率の増加が認められた。この結果は、ベースライン／人口統計学的特性について補正した後にもみられた。蛋白尿については、EFC10262/VELOUR 試験を通して一貫した結果は認められなかった。出血の発現頻度については、EFC10262/VELOUR 試験において遊離形 aflibercept の PK パラメータとの相関が認められた（第 2 サイクルまでの AUC 外挿値及び累積 AUC）。

EFC10262/VELOUR 試験の第 2 サイクルまで、遊離形 aflibercept の PK パラメータと下痢（グレード 3/4）、口内炎及び潰瘍形成（HLT）、感染症及び寄生虫症（SOC）の間に有意な相関は認められなかった。結合形 aflibercept のクリアランスには、いずれの安全性評価項目についても有意な相関はみられなかった。

有効性パラメータについては、すべての遊離形 aflibercept の PK パラメータと結合形 aflibercept のクリアランスとの有意な相関がみられ、クリアランスの減少及び AUC 又は C_{max} の増加に伴って生存確率の増加が認められた。同じパターンは PFS についても認められた。

全体として、遊離形 aflibercept のクリアランス及び AUC には、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。遊離形 aflibercept のクリアランスが低いほど（また遊離形 aflibercept の AUC が高いほど）、OS 及び PFS は長くなったが、高血圧及び出血の発現頻度は高くなった。しかしながら、これらの事象は医学的な管理が概ね可能と考えられる。これらの所見及び EFC10262/VELOUR 試験の臨床成績を考慮すると、mCRC を対象とした FOLFIRI との併用投与時における aflibercept の 4 mg/kg q2w は十分な用量と考えられる。

4　特別な試験

該当しない。

5　結論

本薬の作用機序より、aflibercept は薬理学的標的である VEGF との高い親和性を持つことにより、標的分子を介した PK（TMDD）を示すと考えられ、遊離形 aflibercept は 2 つのメカニズムにより消失する。すなわち VEGF と結合した結合形 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。

Aflibercept の PK を説明する最適のモデルは、遊離形 aflibercept については 2 コンパートメント及び結合形 aflibercept については 1 コンパートメントであり、遊離形の末梢コンパートメントから VEGF へは、ミカエリス・メンテン型で結合した。血漿中の遊離形 aflibercept はまず組織に分布し、VEGF に結合して結合形を形成する。その後、結合形 aflibercept は直接的に消失すると推測され、可逆的解離により遊離形 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。

Aflibercept は非線形の PK を示し、クリアランスは低用量の方が高かった。遊離形 aflibercept の PK は 2～9 mg/kg の用量範囲において線形であった。これは高用量では内因性 VEGF が飽和することによるものと考えられる。

母集団 PK 解析より、非日本人患者での 2 mg/kg を上回る用量での遊離形 aflibercept のクリアランスは 1.0 L/日、終末相半減期は 6 日であり、分布容積（V_{SS}=7.8 L）は血液コンパートメントをわずかに上回った。試験間比較において、体重補正したクリアランス及び分布容積は、日本人患者と非日本人患者の間で同程度であった。結合形 aflibercept の消失は遊離形 aflibercept の消失より遅く、クリアランスは 0.182 L/日、半減期は 15 日であった。

健康被験者において算出した平衡解離定数 K_D 値（0.62 ± 0.30 pmol/L）は、in vitro K_D 値（約 0.5 pmol/L）と一致していた。この K_D 値に基づくと、癌患者における遊離形 aflibercept 濃度を結合形濃度より高く維持することにより、内因性 VEGF 濃度が健康被験者の中央値（17 pg/mL）に近い 20 pg/mL 未満に維持されると予想された。

薬理学的な目標曝露量は、投与期間を通して循環血中結合形 aflibercept 濃度を上回る遊離形 aflibercept 濃度（遊離形／結合形比が 1 超）が得られる用量と考えられた。患者でこの値が達成されたのは、2 mg/kg q2w を上回る用量又は 4 mg/kg q3w を上回る用量であった。遊離形／結合形 aflibercept 比に基づくと、4 mg/kg q2w 及び 6 mg/kg q3w では、いずれも大部分の癌患者で内因性 VEGF と aflibercept の結合率が最大となるのに十分な用量であることが確認された。なお第 III 相試験では、これらの投与法において、ベースライン時の VEGF 濃度による aflibercept の PK への影響は認められなかった。

4 mg/kg q2w 及び 6 mg/kg q3w において、遊離形 aflibercept の濃度は第 2 サイクル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）。

Aflibercept の PK に及ぼす人口統計学的要因の影響は、性別及び体重のみに認められた。個体間変動に影響する最も有意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。しかし、AUC には男女間で違いがみられなかった。これは恐らく用量を体重補正して投与したことにより類似した曝露量になったものと考えられる。人種の影響は、非日本人患者と比較して日本人患者のセントラルコンパートメントの分布容積がわずかに小さかったが、クリアランスへの影響は認められず、曝露量（C_{max}及び AUC）は日本人患者と非日本人患者で同程度であった（日本人を対象とした EFC11885 試験における C_{max}及び AUC は EFC10262/VELOUR 試験と同程度であった）。また、年齢の影響はみられなかった。

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 CL_{CR}）のうち、遊離形 aflibercept のクリアランスに最も大きく影響したのは血清アルブミンであった。

腎障害の患者（549 名の軽度例、96 名の中等度例及び 5 名の重度例）から得られた PK データより、腎障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられた。肝障害の患者（63 名の軽度例及び 5 名の中等度例）から得られた PK データは限られているが、軽度及び中等度の肝障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられた（重度肝障害の患者のデータは得られなかった）。

種々の化学療法剤（オキサリプラチン、シスプラチン、5-FU、イリノテカン、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビン及びエルロチニブ）と併用投与したときの遊離形 aflibercept のクリアランスは、単剤投与時と同程度又は少し小さかった。最も大きな影響はイリノテカン／LV5FU2 との併用投与時（TCD6118）で、aflibercept のクリアランスが 11.3%減少した。一方、FOLFIRI による影響は認められなかった。

オキサリプラチン、シスプラチン、5-FU、イリノテカン、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビン及びエルロチニブの PK に対する aflibercept の影響は認められなかった。

PDY6656 及び PDY6655 試験においても、用量に関連した血圧上昇の明らかなメカニズムは示されず、特にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変化は認められなかった。

TES10897 試験で得られた結果に基づき、aflibercept はヒトの心室再分極に対して、リスク・ベネフィットバランスの変更は不要であったと結論した。

第 III 相 EFC10262/VELOUR 試験において、患者別の遊離形 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 の AUC が高いほど）、全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）は長くなったが、高血圧及び出血の発現頻度は高くなった。これらの所見及び EFC10262/VELOUR 試験の臨床成績を考慮すると、aflibercept の 4 mg/kg q2w は mCRC を対象とした FOLFIRI との併用投与において十分な用量と考えられる。

6　参考文献

全ての文献の写しを Module 5.4 に添付する。

1. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis. 2004; 7(3):193-201. [添付資料番号 5.4-18]
2. Salven P, Mänpää H, Orpana A, Alitalo K, Joensuu H. Serum vascular endothelial growth factor is often elevated in disseminated cancer. Clin Cancer Res. 1997; 3(5):647-51. [添付資料番号 5.4-19]
3. International Conference on Harmonization (ICH) Topic S6 (R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011. [添付資料番号 5.4-20]
4. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16. [添付資料番号 5.4-21]
5. Gupta E, Mick R, Ramirez J, Wang X, Lestingi TM, Vakes EE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. J Clin Oncol. 1997; 15:1502-10. [添付資料番号 5.4-22]
6. Terret C, Erdocian E, Guimbaud R, Boisdron-Celle M, McLeod HL, Féty-Deporte R, et al. Dose and time dependencies of 5-fluorouracil pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68:270-9. [添付資料番号 5.4-23]
7. Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in Phase II studies in patients with cancer. J Clin Oncol. 1998; 16(1):187-96. [添付資料番号 5.4-24]
8. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(31):4963-70. [添付資料番号 5.4-25]
9. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, et al. A Phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. J Clin Oncol. 1991; 9:491-8. [添付資料番号 5.4-26]
10. Delaloge S, Llombart A, Di Palma M, Tourani JM, Turpin F, Ni L, et al. Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment. Am J Clin Oncol. 2004; 27:289-93. [添付資料番号 5.4-27]

11. Rakhit A, Pantze MP, Fettner S, Jones HM, Charoin JE, Riek M, et al. The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP™) predicts in vivo metabolic inhibition. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64:31-41. [添付資料番号 5.4-28]

12. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:2544-55. [添付資料番号 5.4-29]

13. Hanauske AR, Chen V, Paoletti P, Niyikiza C. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors. The Oncologist. 2001; 6:363-73. [添付資料番号 5.4-30]

14. Dy G, Suri A, Reid JM, Sloan JA, Pitot HC, Alberts SR, et al. A phase IB study of the pharmacokinetics of gemcitabine and pemetrexed, when administered in rapid sequence to patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2005; 55(6):522-30. [添付資料番号 5.4-31]

15. Sarapa N, Britto MR. Challenges of characterizing proarrhythmic risk due to QTc prolongation induced by nonadjuvant anticancer agents. Expert Opin Drug Saf. 2008; 7(3):305-18. [添付資料番号 5.4-32]

16. Morganroth J, Shah RR, Scott JW. Evaluation and management of cardiac safety using the electrocardiogram in oncology clinical trials: focus on cardiac repolarization (QTc interval). Clin Pharmacol Ther. 2010; 87(2):166-74. [添付資料番号 5.4-33]

7　付録

7.1　臨床試験に用いた測定法の要約

表 21 -生体試料中濃度分析法

参照先: 報告書番号	マトリクス (抗凝固剤)	分析対象	方法	検量線範囲 [a] (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	精度 (CV%)		真度 (%)		適用臨床試験
						日内	日間	日内	日間	
[VGFT-AS-01026-SA-01V2]	血漿 [b] (CTAD)	遊離形 aflibercept	ELISA	3.13~100	31.3	3.32~3.84	2.44~10.5	3~12	-8.9~6	TED6115/TED6116
[VGFT-AV-01026-PV01-SA-01V2]	血漿 [b] (CTAD)	遊離形 aflibercept	ELISA	1.56~100	15.6	9.56~13.7	1.05~16.2	6~10	-7.8~3	TED6115/TED6116 を除く全試験
[VGFT-AS-02016-SA-01V2]	血漿 [c] (CTAD)	結合形 aflibercept	ELISA	8.78~100	43.9 [d]	2.0~4.4	1.6~10.0	-21~-7	-20~10	TED6115/TED6116
[VGFT-AV-02016-PV01-SA-01V2]	血漿 [c] (CTAD)	結合形 aflibercept	ELISA	8.78~100	43.9 [d]	1.09~1.58	0.38~16.2	16~23	-6.2~10	TED6115/TED6116 を除く全試験
[DOH0457]	血漿 (クエン酸)	遊離形 VEGF	ELISA	0.015~1	0.015	10 (17: 定量下限濃度)		-13~1		PDY6655/PDY6656 TCD6117/TCD6121/TCD10794/全ての第 III 相試験
[VGFT-AS-03019/03036-SA-01V6]	血清 [e]	抗 aflibercept 抗体	ELISA	11.92~200	238.4	2.34~6.52	0.99~10.0	-3.9~7	-7.1~6	PDY6655/PDY6656 TED6115/TED6116 TCD6117/TCD6118/ TCD6119/TCD6120/ TCD6121
[VGFT-AV-08035-SA-01V2]	血清 (酸処理)	抗 aflibercept 抗体	ブリッジング ELISA	非定量 （抗体力価）	NA	感度: 5.4 ng/mL（aflibercept 非存在下） 25.2 ng/mL（20 µg/mL aflibercept 存在下）				TES10897/ TCD10794/ 全ての第 II 相及び第 III 相試験
[VGFT-AV-07023-SA-01V2]	血清	抗 aflibercept 中和抗体	ELISA	非定量 （抗体力価）	NA	感度：940 ng/mL（陽性対照に基づく換算）				TES10897/全ての第 III 相試験

LLOQ: 定量下限。 CTAD:クエン酸/テオフィリン/アデノシン/ジピリダモール抗凝固カクテル 、a: 検量線作成用標準試料の濃度範囲、b: 試料を 10 倍希釈して測定、c: 試料を 5 倍希釈して測定、d: 遊離形に換算した場合（補正係数：0.717）の LLOQ は 31.5 ng/mL、e: 試料を 20 倍希釈して測定。

7.2　臨床試験及び結果の要約

表 22 - 臨床試験の要約

Phase 1 and Phase 2 single agent studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TED6115] Module 5.3.3.2-1	Open-label, sequential-cohort, dose-escalation study to assess the safety and tolerability of aflibercept administered intravenously ([IV], per Amended Protocol 2) or subcutaneously ([SC], per Protocol Amendment 7) at a 2-week interval in patients with advanced solid tumors or lymphoma	0.3, 1 to 7 mg/kg IV or 4 mg/kg SC once every two weeks (q2w)	-Not applicable (NA) -57 (47 IV, 10 SC) -57 (47 IV, 10 SC) -NA	- Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, limits of quantification [LLOQs] bound and free = 43.9 and 31.3 ng/mL, respectively) -t_{max}, C_{max}, t_{last}, C_{last}, AUC_{last}, AUC, CL, $t_{1/2}$, and V_{SS} for free aflibercept, and t_{max}, C_{max}, t_{last}, C_{last}, and AUC_{last}, for bound aflibercept.	NA	NA	Free aflibercept was in excess of bound and sufficient to bind all endogenous VEGF at 2.0 mg/kg and above for the IV administration including the dose of 4.0 mg/kg for both IV and SC routes. Clearance of free aflibercept did not vary with IV dose between 2.0 and 7.0 mg/kg.

Phase 1 and Phase 2 single agent studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TED6116] (extension study) Module 5.3.3.2-2	An open-label, long-term extension safety and tolerability study with IV and SC administration, including completion of dose escalation begun in lead-in study TED6115	0.3, 1 to 5, 7 mg/kg IV or 4 mg/kg SC once every two weeks (q2w)	-NA -43 (36 IV, 7 SC) -43 (36 IV, 7 SC) -NA	Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, LLOQs bound and free = 43.9 and 31.3 ng/mL, respectively) following biweekly administration at the 0.3, 1 to 5, and 7.0 mg/kg dose levels.	NA	NA	Steady state of bound trough aflibercept was reached at 1 month of treatment (Week 2). Free aflibercept was in excess of bound and sufficient to bind all endogenous VEGF between 1.0 and 7.0 mg/kg (ratio free to bound >1). Mean elimination half-life of bound aflibercept was estimated to be 21.6 ± 6.9 days (CV%=32).
[ARD6122] Module 5.3.5.4-2	Multicenter, randomized (1:1), double-blind, parallel-arm, 2-stage efficacy study to compare the objective response rate (ORR) of aflibercept 2 and 4 mg/kg IV q2w with historical controls in patients with advanced ovarian epithelial adenocarcinoma (including fallopian tube and primary peritoneal) resistant to platinum and topotecan and/or liposomal doxorubicin	2 and 4 mg/kg q2w	-218 -215 -209 -NA	Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Additional sample at 60 ± 5 days post last dose.	NA	NA	Free trough aflibercept concentrations were measurable during treatment at the 2 doses and bound trough aflibercept concentrations plateaued at the same level at the 2 doses suggesting that 2 mg/kg every 2 weeks was sufficient to bind all endogenous VEGF. Free/bound ratio was <1 at both 2 and 4 mg/kg doses in agreement with Phase 1 data. Free/bound aflibercept ratio increased with dose. Steady-state of bound aflibercept was reached approximately 2 months after the first administration. Estimated elimination half-life of bound aflibercept was 23.0 ± 12.3 days at 2 mg/kg (n=15) and 19.2 ± 3.7 days at 4 mg/kg (n=7). Sixty days after the last dose, free aflibercept concentration was < the limit of quantification and bound aflibercept was still measurable

Phase 1 and Phase 2 single agent studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[ARD6123] Module 5.3.5.4-5	Multicenter, open-label, single-arm efficacy study to estimate the repeat paracentesis response rate (RPRR) in advanced ovarian cancer patients with recurrent symptomatic malignant ascites	4 mg/kg q2w	-NA -96 -83 -NA	Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Additional sample at 60 ± 5 days post last dose.	NA	NA	Free trough aflibercept concentrations were measurable during treatment and bound trough aflibercept concentrations plateaued suggesting that 4 mg/kg every 2 weeks was sufficient to bind all endogenous VEGF. Free/bound ratio was <1 in 40 / 369 samples at 4 mg/kg (10.8%) in agreement with Phase 1 data. Steady-states of free and bound aflibercept were reached after the first month of treatment.
[ARD6772] Module 5.3.5.4-3	Multicenter, open-label, single-arm study to estimate the repeat paracentesis response rate (RPRR) in advanced ovarian cancer patients with recurrent symptomatic malignant ascites	4 mg/kg q2w	-NA -16 -16 -NA	Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Additional sample at 60 ± 5 days post last dose.	NA	NA	Free trough aflibercept concentrations were measurable during treatment and bound trough aflibercept concentrations plateaued suggesting that 4 mg/kg every 2 weeks was sufficient to bind all endogenous VEGF (ratio free to bound >1). Steady-state values of free and bound aflibercept were reached after the first and second months of treatment, respectively.

Phase 1 and Phase 2 single agent studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[EFC6125] Module 5.3.5.4-4	Multicenter, randomized, double-blind (DB), placebo-controlled, parallel-arm study to compare the effect of aflibercept to placebo treatment on time to repeat paracentesis (TRP) in advanced ovarian cancer patients with recurrent symptomatic malignant ascites (SMA). Patients could receive open-label (OL) aflibercept after 60 days of DB treatment if at least 1 postrandomization paracentesis was performed	4 mg/kg q2w	-55 -58 (3 treated but not randomized) -42 -NA	Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Additional sample at 60 ± 5 days post last dose.	NA	NA	Free trough aflibercept concentrations were measurable during treatment and bound trough aflibercept concentrations plateaued suggesting that 4 mg/kg every 2 weeks was sufficient to bind all endogenous VEGF (ratio free to bound >1 in the DB and OL periods). Steady-state values of free and bound aflibercept were reached after the first and second months of treatment, respectively.

Phase 1 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TCD6117] (FOLFOX4) Module 5.3.3.2-3	Open-label, sequential-cohort, dose-escalation study to determine dose-limiting toxicity (DLT) and recommended Phase 2 dose (RP2D) of aflibercept in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) in patients with advanced solid malignancies	2, 4, 5 mg/kg q2w	-NA -32 -31 -NA	The PK analyses for aflibercept were performed on the safety evaluable population during Cycles 1 and 2 of therapy. PK samples for oxaliplatin and 5 FU were collected only in Cycle 1. Sampling was done at different time points. Aflibercept free/bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively).	NA	NA	Free aflibercept exposure increased proportionally with dose. Bound trough aflibercept plateaued between 2 and 5 mg/kg, suggesting that free aflibercept was sufficient to bind all endogenous VEGF at these dose levels. Free aflibercept/bound aflibercept ratio ≥1 in all patients. Bound aflibercept steady-state was achieved approximately after the 3 first 14-day cycles. Oxaliplatin and 5-FU plasma concentrations were consistent with previously published values and were not markedly affected by coadministration of aflibercept.

Phase 1 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TCD6118] (LV5FU2-CPT11) Module 5.3.3.2-4	The study was designed in 2 parts to determine DLT and RP2D of aflibercept administered in combination with irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin (LV5FU2-CPT11) in patients with advanced solid malignancies Part 1: open-label, multicenter, sequential cohort, dose escalation study Part 2: double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled study (Cycle 1 aflibercept versus placebo)	2, 4, 5, 6 mg/kg q2w	-28 -65 -63 -NA	Plasma concentrations of free/bound aflibercept concentrations, irinotecan and its metabolite, SN-38, and 5-FU. In Part1, PK samples were collected at Cycle 1 and 2, predose and at the end of Part1 therapy for cycles beyond Cycle 2. In Part2, sampling was done predose for all cycles and at the end of Part2 therapy. Free and bound aflibercept were measured by ELISA methods (LLOQ: 15.6 and 43.9 ng/mL, respectively). 5-Fluorouracil and irinotecan samplings were done predose and at Cycle 1 only. 5-FU was measured by GC-MS (LLOQ: 1 ng/mL). Samples were analyzed for both irinotecan and SN-38 (LLOQ: 10 and 2.5 ng/mL, respectively).	NA	NA	The concentrations of bound aflibercept plateaued at the same level between 2 and 6 mg/kg suggesting that free aflibercept was sufficient to bind all endogenous VEGF in this dose range. At 4 mg/kg (RP2D), free aflibercept levels remained in excess of bound aflibercept levels throughout the dosing interval in most of the patients and free/bound aflibercep ratio ≥1. Irinotecan, SN-38, and 5-FU plasma concentrations were consistent with previously published values and were not markedly affected by coadministration of aflibercept. Free aflibercept clearance and bound aflibercept concentrations at steady-state estimated in patients treated with 5-FU/irinotecan/leucovorin (FOLFIRI) were comparable to those observed when aflibercept was given as a single agent.

Phase 1 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TCD6120] (4 cohorts: VT75, VTC, VT100, and V-pemetrexed) Module 5.3.3.2-6	Open-label, multicenter, sequential cohort dose escalation study to determine DLT and RP2Ds of aflibercept administered IV in combination with docetaxel at 75 mg/m2 (VT75 cohort), with docetaxel/cisplatin (VTC cohort), and then with docetaxel at 100 mg/m2 (VT100 cohort), in patients with advanced solid malignancies	VT75: 2, 4, 5, 6, 7, and 9 mg/kg q3w, VTC and VT100: 4, 5, and 6 mg/kg q3w, V-pemetrexed: 6 mg/kg q3w	-NA -134 -134 -NA	The PK samples for aflibercept were collected predose and at different time points at Cycle 1 and predose only at subsequent cycles. Docetaxel, cisplatin and pemetrexed Pk sampling was done only on Day 1 Cycle 1 and at different time points. Aflibercept free/bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). The LLOQ was adjusted for bound aflibercept to 31.5 ng/mL. Cisplatin was measured in plasma using an inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP/MS) method (LLOQ: 100 ng/mL). Docetaxel and pemetrexed were measured in plasma using an electrospray liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS) method (LLOQ: 100 ng/mL.	NA	NA	Aflibercept doses beyond 4 mg/kg were sufficient to provide an excess of free aflibercept relative to VEGF-bound aflibercept under steady state conditions. Aflibercept had no apparent impact on the pharmacokinetics of docetaxel or on that of cisplatin or pemetrexed and reversely, docetaxel, cisplatin and pemetrexed had no apparent effect on aflibercept pharmacokinetics.

Phase 1 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TCD6119] (TCF) Module 5.3.3.2-5	Open-label, multicenter, sequential cohorts, dose escalation study to determine DLT RP2D of aflibercept administered IV in combination with docetaxel (Taxotere®)/cisplatin/5-fluorouracil (TCF) in patients with advanced solid malignancies	2, 4, 6 mg/kg q3w	-NA -44 -44 -NA	The PK samples for aflibercept were collected predose and at different time points at Cycle 1, at predose and at the end of study treatment for subsequent cycles. Docetaxel, cisplatin and 5-FU Pk sampling was done predose Day 1 Cycle 1 and at different time points. Aflibercept free/bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Cisplatin was measured in plasma using ICP/MS method (LLOQ: 100 ng/mL). Docetaxel was measured in plasma using LC-MS/MS method (LLOQ: 100 ng/mL), and 5-FU was measured using gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) method (LLOQ: 1 ng/mL).	NA	NA	Exposure of free and of bound aflibercept increased slightly supra-dose proportionally between 2 and 6 mg/kg. The ratio free/VEGF-bound C_{trough} was ≥1 at the dose of 6 mg/kg q3w indicating that at this dose, aflibercept was sufficient to provide an excess of free aflibercept under steady state conditions. Aflibercept had no impact on cisplatin and 5-FU pharmacokinetics. A slight increase of docetaxel clearance was observed in combination with aflibercept, cisplatin and 5-FU, that was not observed in previous studies

Phase 1 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TCD6121] (2 cohorts: GV and GEV) Module 5.3.3.2-7	Open-label, multicenter, dose-escalation, sequential cohort to determine DLT and RP2D of IV aflibercept over 1 hour in combination with gemcitabine (GV cohort), then with gemcitabine/erlotinib (GEV cohort), in patients with advanced solid malignancies	-aflibercept + gemcitabine (GV): 4 and 6 mg/kg q2w -aflibercept + gemcitabine+erlotinib (GEV): 2 and 4 mg/kg q2w	-NA -61 (32 GV, 29 GEV) -60 (31 GV, 29 GEV) -NA	The PK samples for aflibercept were collected predose Day 1 Cycle 1 and at different time points, at predose only for all subsequent cycles. Gemcitabine (dFdC) and metabolite (dFdU Pk sampling was done predose Days 1 and 8 Cycle 1 and at different time points. Erlotinib PK sampling was done predose and at different time points on Days 1, 2, 8, 15 and 22. Aflibercept free/bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Cisplatin was measured in plasma using ICP/MS method (LLOQ: 100 ng/mL). The LLOQ was adjusted for bound aflibercept to 31.5 ng/mL. Gemcitabine and dFdU were measured in plasma using LC-MS/MS method (LLOQ: 50.0 and 500 ng/mL), and erlotinib was measured using LC-MS/MS method (LLOQ: 2.00 ng/mL).	NA	NA	No apparent effect of gemcitabine and erlotinib administration was observed on aflibercept pharmacokinetics, and aflibercept had no impact on gemcitabine and dFdU or erlotinib pharmacokinetics either. An excess of free aflibercept over VEGF-bound aflibercept was clearly observed during all treatment duration from 4 mg/kg, suggesting that this dose every 2 weeks was sufficient to bind endogenous VEGF.

Phase 1 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TCD10794] Module 5.3.5.2-2	Open-label, multicenter, non-randomized, dose-escalation to determine the RPTD of aflibercept in combination with FOLFIRI in Japanese patients with MCRC based on the incidence of DLTs	2.0 mg/kg and 4.0 mg/kg q2w	-NA -16 -16 -NA	Aflibercept (free and VEGF-bound): At Cycle 1 Day 1, blood samples were taken at predose, at the end of infusion (EOI), 1, 3, 7, 23, 47, 167, and 335 hours after EOI, corresponding to 0.0417, 0.0833, 0.167, 0.333, 1, 2, 7, and 14 days after start of infusion. For all subsequent administration within cycles, samples were collected at predose. Free and VEGF-bound aflibercept were measured in plasma using an enzyme-linked immunosorbent based assay (ELISA) with a limit of quantification [LOQ] of 15.6 and 43.9 ng/mL, respectively. Plasma concentrations of VEGF-bound aflibercept were normalized to the amount of aflibercept present in the complex (adjusted bound aflibercept) before PK analysis, and the corresponding LOQ was 31.5 ng/mL.	NA	NA	Within the range of the 2 aflibercept doses tested in combination with irinotecan and 5-FU, free aflibercept clearance was low, around 0.7 L/day, with a long terminal elimination half life, around 5 days. Volume of distribution at steady state was small, around 4.5 L. Free aflibercept exposure increased in a dose proportional manner as for a 2-fold increase in dose, Cmax and AUC0-14 increased by 1.8 and 1.9-fold. From Ctrough graphical representation, steady state conditions were reached by Cycle 5. VEGF-bound aflibercept concentrations increased regularly during Cycle 1 and beyond to reach a plateau by Cycle 5. An excess of free aflibercept over VEGF-bound aflibercept was observed at the 4.0 mg/kg dose level, throughout the treatment. In combination with aflibercept and 5-FU, irinotecan clearance was low (21.1 L/h), with a medium terminal half life (around 5 hours), and a large volume of distribution at steady state (103 L). SN-38 exposure represented around 2.5 % of parent exposure. Clearance of 5-FU observed in this combination study was 119 L/h.

Phase 1 healthy subjects pharmacodynamic studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[PDY6655] Module 5.3.4.1-1	Single-center, randomized, open-label, single-dose, crossover, two sequence study to compare the blood pressure effects of a single IV dose of aflibercept with those of an SC dose of aflibercept in healthy male subjects	2.0 mg/kg IV and SC single dose	-40 -40 -40 -40	The PK samples for aflibercept were collected predose Day 1 and at different time points for each period. Aflibercept free/bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively).	Primary endpoints: Ambulatory blood pressure monitoring : 24-hour mean SBP and Secondary endpoints: - 24-hour mean DBP, clinical SBP, DBP and HR, - Markers of renin angiotensin aldosterone system (RAAS) (plasma active renin, aldosterone and angiotensin 1), - Free endogenous VEGF	NA	PK: Mean free aflibercept levels remained in excess of mean bound aflibercept levels up to approximately 14 days following administration of 2.0 mg/kg irrespective of the route of administration. Absolute bioavailability of free aflibercept SC was 54.9%, with an elimination half-life of approximately 5 days, comparable to that estimated after IV infusion. The observed maximum plasma concentrations of free aflibercept was reached approximately in 2 days following SC administration, and were about 5 times lower than those observed at the end of the 1-hour IV infusion. Bound aflibercept concentrations peaked at a median value of 28 days in the majority of healthy subjects for both routes of administration. PD: Irrespective of the route of administration, aflibercept increased 24-hour mean SBP from Day 3 up to Day 30, with maximum increases observed at Day 16, then 24-hour mean SBP declined slowly until Day 44 to baseline values. Globally, increase in 24-hour mean SBP / DBP and in MAP, were slightly greater after aflibercept administered by the IV route than by SC route.HR changes were low and smaller after aflibercept administered by SC route. Plasma renin and aldosterone levels decreased in both groups. No marked difference for plasma angiotensin I in both groups.

Phase 1 healthy subjects pharmacodynamic studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[PDY6656] Module 5.3.4.1-2	Single center, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential ascending dose study to evaluate the blood pressure effects (time course and dose-effects) of single IV doses of aflibercept in healthy male subjects	1, 2 or 4 mg/kg single dose	-48 -48 -36 -48	Free aflibercept, bound to VEGF aflibercept, and free endogenous VEGF were measured. The PK samples for aflibercept were collected predose Day 1, at different time points and on Days 8, 15, 22, 29, 36, and 43. Aflibercept free and bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively).	Primary endpoints: Ambulatory blood pressure monitoring : 24-hour mean SBP and Secondary endpoints: - 24-hour mean DBP, clinical SBP, DBP and HR, - Markers of RAAS (plasma active renin, aldosterone and angiotensin 1), - Cardiovascular pharmacodynamics noninvasive vascular assessments biomarkers exploration (venous occlusion plethysmography, pulse wave analysis, pulse wave velocity analysis, - Markers of endothelium dysfunction, -Markers of renal function -Free endogenous VEGF	The affinity constant Kd was calculated from the concentrations of free and bound-aflibercept and free endogenous VEGF	PK: Clearance was low and dose-dependent. Elimination half-life of free aflibercept was around 5 days. Free aflibercept levels remained in excess of bound aflibercept levels for 10, 18 and 28 days following administration of 1, 2 and 4 mg/kg, respectively. Bound aflibercept Cmax values increased proportionally with dose between 1 and 2 mg/kg, then plateaued between 2 and 4 mg/kg, indicating that free aflibercept was in sufficient amount to bind all endogenous VEGF at these 2 higher dose levels. PD: Aflibercept at 1, 2 and 4 mg/kg significantly increases 24-hour mean SBP:+4.24, +4.43 and +8.53mmHg (placebo-corrected) Maximum effect observed 2 weeks after administration and transient at the 2 first doses. Increases in DBP observed. Hypertension more marked during night than day time. Clinical SBP/SDP increased, more marked high DBP but no alteration in pulse pressure. HR values were globally lower in the aflibercept 2- and 4- treated subjects than in subjects receiving placebo No alteration of venous occlusion plethysmography parameters or pulse wave velocity, no major alteration of endothelium, no alteration of the renal function in the aflibercept groups. Effects on the RAAS were inversely related to changes in blood pressure. Free VEGF levels were lower than the LLOQ in all subjects up to Day 14, then increase up to a mean value of about 35 pg/mL at Day 35 in the 3 aflibercept dose groups. The affinity constant for VEGF determined by PK/PD analysis (0.62 ± 0.30 pM) was in agreement with *in vitro* data.

Phase 1 pharmacodynamics in patients							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TES10897] +docetaxel (every 3 weeks dose <75mg/m^2) Module 5.3.4.2-1	Prospective, multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the effect on QTcF interval (QTc Fridericia) of aflibercept versus placebo in cancer patients	6 mg/kg q3w	-88 -87 -87 -84	Free aflibercept and VEGF-bound aflibercept plasma concentrations and Cmax were measured. The PK samples for aflibercept were collected predose, at Cycle 1 and Cycle 3 (different time points), and at the final Day 60 followup visit. Aflibercept free and bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively).	ECG intervals (QTcF, QTcB, QTcN, HR, PR, QRS)	The exposure-QT relationship (between baseline adjusted QTcF changes and log free aflibercept concentration plasma) was assessed	PK: In the aflibercept (6mg/kg) treated population, free aflibecept mean Cmax was 132±39 µg/mL and 125±45 µg/mL at cycles 1 and 3, respectively. Bound VEGF Cmax increased from 0.058± 0.0381 to 3.42±0.913 µg/mL between Cycle 1 and Cycle 3. PK/PD: At Cycle 1, the estimated slope of the relationship (95%CI) was - 0.013 (-0.044;0.019) versus + 0.048 (0.013;0.082) at Cycle 3 showing that the PK/PD relationship between QTcF change from baseline and free aflibercept concentrations was established during the study. PD : Considering the largest mean difference for change from baseline by time point over the longest T0.6h to T6h interval, QTcF largest mean differences were +1.7 ms recorded at T4 at Cycle 1 (with the upper 90% CI bound of +5.7 ms)and +8.4 ms recorded at T2 at Cycle 3 (with the upper 90% CI bound of +16.0 ms). In this latter analysis of largest mean difference from baseline, LS mean for heart rate was negative at Both cyles1 and 2 (-1.6 and -0.6 bpm, respectively). The QTcN/RR prediction coefficients (estimated slopes) in the evaluable pharmadynamics populations (cycle1, cycle 3 or post-baseline) were not significantly different from 0: the estimates were 0.019 (95%CI [-0.004; 0.043]) for postbaseline ECG , 0.025 (95%CI [-0.003; 0.054]) for Cycle 3 only , and 0.016 (95%CI [-0.006; 0.038]) for Cycle 1 only. Overall, the Fridericia formula corrected QT for heart rate in the study population based on the results from analyses of QTc/RR predictions versus baseline corrections coefficients within the 96% CI. In the safety population, categorical analysis showed no QTcF >500 ms and only one transient QTcF change from baseline ≥ 60 ms (in a patient with a past medical history of myocardial infarction).

Phase 3 combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[EFC10262] +FOLFIRI Module 5.3.5.1-1	Prospective, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate improvement in overall survival (OS) with aflibercept by comparison to placebo in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI as second line treatment for metastatic disease	4 mg/kg q2w	-1226 -1216 -960 (500 patients for free aflibercept, 460 patients for bound aflibercept) -NA	Endogenous VEGF at baseline and aflibercept free and bound levels were measured. The PK samples for aflibercept were collected predose Day 1 Cycle 1, predose in each odd-number cycle, and at 30- and 90-day followup visits. Aflibercept free and bound concentrations were measured by ELISA methods with LLOQs bound and free = 43.9 and 15.6 ng/mL, respectively). Endogenous VEGF was measured by ELISA with LLOQ = 15 pg/mL.	NA	To determine PK/PD relationship, the PK parameters were derived from the population PK analysis (POHO2 65) of IV free and bound aflibercept	Pharmacokinetic results: These parameters are in accordance with those already observed in patients treated at the same dose in previous studies. Pharmacodynamic/pharmacokinetic results: Occurrence of hypertension was correlated with free aflibercept PK parameters: an increase in C_{max} or AUC of first cycle or AUC extrapolated or cumulative AUC at cycles 1 and 2 resulted in an increased rate of hypertension. No PK parameters of free aflibercept were found to be significantly prognostic at the 10% level for the occurrence of dysphonia, venous thromboembolic events, renal failure (grade 3-4), diarrhea (grade 3-4), stomatitis and ulceration (HLT), or infection and infestation (SOC) at cycles 1 and 2. Bound aflibercept clearance was not found to be significant for any safety endpoint, except for diarrhea (grade 3-4) and venous thromboembolic events. With respect to efficacy parameters, a significant relationship was found with most free aflibercept PK parameters, and bound aflibercept clearance: a clearance decrease and AUC or Cmax increase resulted in an increased survival probability. Endogenous VEGF: Endogenous VEGF was measured only in those sites equipped with a 4°C centrifuge; as a consequence, data were available in 68% of the patients. The median VEGF concentration was slightly higher in the placebo arm (50.5 pg/mL) than in the aflibercept arm (43.0 pg/mL).

Phase 1 and Phase 2 Japanese studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[TED10089] Module 5.3.5.4-1	Open-label, sequential-cohort, dose-escalation study to assess the safety and tolerability of aflibercept administered intravenously ([IV], per Amended Protocol 2) or subcutaneously ([SC], per Protocol Amendment 7) at a 2-week interval in patients with advanced solid tumors or lymphoma	0.3, 1 to 7 mg/kg IV or 4 mg/kg SC once every two weeks (q2w)	-Not applicable (NA) -57 (47 IV, 10 SC) -57 (47 IV, 10 SC) -NA	- Plasma samples for free aflibercept and VEGF: aflibercept complex collected predose Day 1 and at the end of infusion on Cycle 1 Day 1 of each cycle (ELISA methods, limits of quantification [LLOQs] bound and free = 43.9 and 31.3 ng/mL, respectively) -t_{max}, C_{max}, t_{last}, C_{last}, AUC_{last}, AUC, CL, $t_{1/2}$, and V_{SS} for free aflibercept, and T_{max}, C_{max}, t_{last}, C_{last}, and AUC_{last}, for bound aflibercept.	NA	NA	Free aflibercept was in excess of bound and sufficient to bind all endogenous VEGF at 2.0 mg/kg and above for the IV administration including the dose of 4.0 mg/kg for both IV and SC routes. Clearance of free aflibercept did not vary with IV dose between 2.0 and 7.0 mg/kg.

Phase 3 Japanese combination studies							
Study and Location	Design	Dose and regimen	No. of patients: -Randomized -Treated -Evaluated for PK -Evaluted for PD	PK measurements (concentrations and parameters)	PD parameters	PK/PD parameters	Key results
[EFC11885] Module 5.3.5.2-1	Prospective, multicenter, open-label, single-arm study designed to assess the efficacy and safety of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with MCRC following disease progression while on or after completion of treatment with an oxaliplatin-based regimen	4 mg/kg q2w	-62 -62 -10 (PPK:62) -60	The population PK of free and VEGF-bound aflibercept was characterized using a nonlinear mixed effect model based on PK data from Phase 1 studies in which intensive blood sampling protocols were used. The population estimates from this analysis provided a prior distribution from which individual Bayesian estimates of the PK parameters for each patient in the current study were derived. The PK parameters (Cmax, CL, $AUC_{0\text{-}14day}$, AUC, and V_{SS} for free aflibercept and CL for bound aflibercept) estimated for each patient were summarized using descriptive statistics).	NA	NA	Pharmacokinetic results: For the 10 patients for which a full PK analysis using NCA was performed in Cycle 1, the mean (CV%) C_{max} and $AUC_{0\text{-}14day}$ were 90.8 µg/mL (18%) and 312 µg.day/mL (17%), respectively for free aflibercept and 2.83 µg/mL (29%) and 23.3 µg.day/mL (11%), respectively for VEGF-bound aflibercept. The mean t1/2z of free aflibercept was approximately 4.5 days associated with a clearance of 0.7 L/day and a volume of distribution of central compartment of approximately 3.5 L. For the 62 patients treated with aflibercept for which a population PK approach was used to estimate individual PK parameters, the mean (CV%) C_{max} in Cycle 1 and $AUC_{0\text{-}14day}$ were 73.2 µg/mL (15%) and 247 µg.day/mL (17%), respectively, for free aflibercept. The mean CL was 0.805 L/day (22%) and the V_{SS} was 6.20 L (18%) for free aflibercept. For bound aflibercept, the mean CL was 0.162 L/day (9%). Irinotecan clearance was approximately 11 L/h/m² (CV% = 28) and AUC was 17 700 ng·h/mL (CV% = 36). Its metabolite, SN-38, represented 3% of the parent drug exposure. 5-FU CL at steady state was approximately 73 L/h/m² (CV%= 56). The PK of this combination of drugs was consistent with previously published data.

7.3　第 I 相試験における aflibercept の PK パラメータ

表 23 - 第 I 相単剤投与試験及び併用投与試験における遊離形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%）（ノンコンパートメント解析 [NCA]）

Study	Dose (mg/kg)	No of pts. per dose	Free aflibercept				
			C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$[a] (µg·day/mL)	$t_{1/2\lambda z}$ (day)	V_{SS}(L)	CL (L/day)
TED6115 (q2w)	0.3	3	4.00 (9)	9.34 (15)	1.70 (21)	4.51 (29)	1.95 (42)
	1	7	17.9 (31)	50.9 (54)	2.58 (50)	5.88 (22)	1.87 (51)
	2	6	34.5 (11)	125 (35)	3.76 (42)	5.58 (21)	1.13 (31)
	3	7	48.7 (30)	226 (34)	6.18 (38)	7.74 (33)	1.14 (48)
	4	7	97.4 (43)	293 (15)	5.51 (18)	7.88 (38)	1.10 (38)
	5	4	86.8 (34)	428 (64)	7.43 (38)	9.89 (31)	1.27 (65)
	7	12	159 (21)	605 (46)	5.14 (37)	6.12 (29)	0.915 (39)
TCD6117 (q2w)	2 (C1)	4	31.1 (17)	146 (27)	4.41 (26)	5.34 (40)	1.11 (39)
	2 (C2)	4	47.8 (32)	134 (29)	3.87 (70)	-	-
	4 (C1)	18	93.5 (39)	308 (40)	4.34 (22)	4.32 (29)	0.797(23)
	4 (C2)	18	102 (32)	389 (41)	5.14 (31)	-	-
	5 (C1)	8	96.2(18)	387 (38)	5.48 (52)	5.39 (39)	0.903(45)
	5 (C2)	8	96.1(9)	448 (47)	7.07 (53)	-	-
TCD6118 (q2w)	2 (C1)	4	35.2 (18)	180 (38)	4.30 (30)	4.26 (47)	0.751(15)
	2 (C2)	4	38.1 (8)	167 (19)	5.43 (31)	-	-
	3 (C1)	3	57.9 (56)	242 (40)	3.65 (38)	5.10 (45)	1.21 (78)
	3 (C2)	4	54.3 (48)	264 (30)	5.97 (19)	-	-
	4 (C1)	11	67.8 (31)	241 (45)	5.18 (27)	6.35 (45)	0.964(32)
	4 (C2)	9	80.0 (37)	330 (35)	6.53 (36)	-	-
	5 (C1)	13	117 (64)	401 (57)	5.46 (35)	6.18 (57)	0.995(56)
	5 (C2)	12	109 (36)	370 (34)	4.81 (29)	-	-
	6 (C1)	7	111 (27)	398 (32)	4.89 (31)	6.20 (44)	1.00 (38)
	6 (C2)	8	124 (34)	548 (38)	5.56 (36)	-	-
TCD6119 (q3w)	2 (C1)	8	35.5 (18)	125 (27)	2.65 (23)	5.23 (34)	1.44 (35)
	4 (C1)	14	83.9 (16)	261 (31)	3.88 (42)	5.44 (36)	1.24 (38)
	6 (C1)	21	138 (56)	448 (38)	4.97 (23)	6.73 (44)	1.05 (39)
TCD6120 (q3w, VT75)	2 (C1)	7	43.0 (27)	106 (30)	3.85 (33)	4.58 (23)	1.08 (48)
	4 (C1)	3	130 (36)	264 (29)	4.74 (29)	4.39 (5)	0.814 (28)
	5 (C1)	6	124 (42)	440 (38)	6.28 (19)	6.43 (21)	0.843 (28)
	6 (C1)	28	118 (25)	437 (31)	5.00 (31)	5.55 (29)	0.960 (32)
	7 (C1)	4	153 (18)	579 (45)	5.76 (28)	5.60 (25)	0.890 (55)
	9 (C1)	3	198 (19)	805 (34)	5.46 (5)	5.22 (17)	0.864 (30)
TCD6120 (q3w, VTC)	4 (C1)	6	93.5 (49)	344 (37)	5.46 (36)	4.56 (48)	0.624 (22)
	5 (C1)	7	96.4 (20)	368 (20)	5.60 (26)	5.62 (28)	0.797 (16)
	6 (C1)	16	106 (38)	367 (31)	4.76 (28)	7.53 (45)	1.22 (32)
TCD6120 (q3w, VT100)	4 (C1)	9	81.0 (29)	260 (36)	4.63 (41)	6.28 (31)	1.09 (35)
	5 (C1)	3	126 (27)	430 (16)	3.99 (49)	4.24 (39)	0.848 (25)
	6 (C1)	19	104 (27)	387 (32)	5.41 (29)	6.65 (43)	1.07 (53)
TCD6120 (q3w, V-pemetrexed)	6 (C1)	19	130 (29)	497 (32)	5.89 (27)	5.84(24)	0.885(24)

Study	Dose (mg/kg)	No of pts. per dose	Free aflibercept				
			C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$[a] (µg·day/mL)	$t_{1/2\lambda z}$ (day)	V_{SS}(L)	CL (L/day)
TCD6121	4 (C1)	16	90 (25)	311 (38)	4.78 (34)	4.88 (43)	0.981(66)
(q2w, GV)	6 (C1)	11	112 (28)	354 (35)	5.08 (24)	6.23 (17)	1.15 (54)
TCD6121	2 (C1)	5	41.2 (26)	106 (37)	3.12 (32)	5.16 (28)	1.37 (38)
(q2w, GEV)	4 (C1)	23	94.8 (39)	296 (36)	4.35 (23)	5.08 (36)	0.970 (27)
TED10089 Japan Single Agent	2 (C1)	10	52.5 (47)	173 (32.4)	3.77 (23)	3.53 (24)	0.759 (33)
	4 (C1)	3	70.2 (8.5)	247 (21)	3.86 (38.1)	4.57 (25)	0.917 (21.3)
TCD10794 Japan FOLFIRI	2 (C1)	3	41.0 (18)	140 (17)	4.95 (28)	4.43 (17)	0.728 (24)
	4 (C1)	13	72.7 (28)	269 (36)	5.59 (14)	4.76 (20)	0.665 (19)

TCD6117 試験では FOLFOX4 を使用し、TCD6118 試験ではイリノテカン/LV5FU2 を使用し、TCD6119 試験ではドセタキセル、シスプラチン及び 5-FU を使用し、TCD6120 試験ではドセタキセル、シスプラチン又はペメトレチセドを使用し、TCD6121 試験ではゲムシタビン（GV パート）及びゲムシタビン/エルロチニブ（GEV パート）を使用した。

a：TCD6115 試験（AUC_{inf}）以外は AUC_{last}

表 24 -第 I 相試験の定常状態における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形／結合形比の平均値（CV%）

	Dose (mg/kg)	N	Free aflibercept (µg/mL)	Bound aflibercept (µg/mL)	Free/bound ratio
TED6115/TED6116 (single agent, q2w)	0.3	3	LLOQ	1.00 (2)	0
	1	5	1.18 (122)	3.53 (60)	0.262 (106)
	2	6	3.18 (90)	3.73 (24)	0.843 (83)
	3	5	9.39 (21)	5.81 (77)	2.17 (55)
	4	6	12.0 (52)	3.79 (29)	3.88 (32)
	5	2	17.0 (34)	4.77 (24)	4.09 (59)
	7	10	26.3 (63)	5.65 (41)	4.68 (59)
TCD6117 (FOLFOX4, q2w)	2	3	4.38 (13)	5.32 (25)	0.73 (6)
	4	12	10.5 (40)	4.74 (28)	2.11 (21)
	5	5	15.4 (27)	4.29 (39)	4.68 (59)
TCD6119 (docetaxel/cisplatin/5-FU, q3w)	2	8	0.384 (71)	2.79 (21)	0.146 (41)
	4	14	2.89 (116)	3.23 (36)	0.814 (98)
	6	21	6.66 (80)	4.35 (25)	1.55 (55)
TCD6118 (irinotecan/5-FU/leucovorin, q2w)	2	4	4.89 (51)	4.68 (24)	1.02 (38)
	3	6	15.8 (53)	4.65 (29)	4.21 (49)
	4	41	9.95 (41)	4.17 (30)	2.66 (45)
	5	15	10.3 (49)	3.90 (32)	2.89 (59)
	6	10	16.0 (46)	4.22 (41)	4.42 (64)
TCD6120 (VT75, q3w)	2	6	1.01 (133)	2.83 (36)	0.286 (115)
	4	3	3.55 (103)	3.35 (42)	0.964 (79)
	5	6	5.42 (60)	3.64 (12)	1.45 (41)
	6	26	4.57 (72)	3.20 (40)	1.34 (55)
	7	5	5.36 (35)	3.52 (30)	1.58 (36)
	9	2	9.65	3.17	2.87
TCD6120 (VTC, q3w)	4	6	4.19 (84)	3.80 (26)	1.08 (83)
	5	7	7.58 (74)	4.15 (22)	1.58 (65)
	6	15	4.94 (107)	3.71 (28)	1.30 (108)
TCD6120 (VT100, q3w)	4	7	3.65 (60)	3.53 (19)	1.03 (61)
	5	2	4.69	3.31	1.40
	6	17	6.69 (54)	3.74 (31)	1.67 (49)
TCD6120 (V-pemetrexed, q3w)	6	16	6.98 (66)	3.69 (25)	1.90 (61)
TCD6121 (GV, q2w)	4	13	8.65 (74)	3.26 (41)	2.99 (58)
	6	6	19.0 (59)	3.46 (23)	5.28 (61)
TCD6121 (GEV, q2w)	2	5	2.86 (69)	3.15 (28)	1.06 (60)
	4	18	8.96 (28)	3.12 (23)	2.96 (27)
TCD10794 (FOLFIRI, q2w)	2	1	3.18	3.10	0.990
	4	4	18.4 (23)	3.89 (6)	4.59 (18)

7.4　第 III 相試験における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形／結合形比

表 25 - EFC10262/VELOUR 試験（4 mg/kg q2w）における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ血漿中濃度及び比率の平均値（CV%）

	C_{trough}[a] (μg/mL)			
	N	**Free aflibercept**	**Bound aflibercept**	**Free/Bound Ratio**
Cycle 2	42	5.1 (37.16)	1.6 (39.25)	3.4 (47.87)
Cycle 3	225	9.3 (124.44)	2.7 (26.61)	3.5 (120.69)
Cycle 5	189	9.8 (50.94)	3.4 (25.06)	4.1 (406.04)
Cycle 7	133	9.9 (46.42)	3.9 (26.37)	2.5 (41.02)
Cycle 9	135	10.2 (59.91)	4.0 (26.98)	2.5 (49.58)
Cycle 11	84	11.1 (46.40)	4.1 (29.77)	3.0 (79.97)
Cycle 13	58	12.4 (102.55)	4.4 (27.00)	2.8 (99.96)
Cycle 15	55	10.5 (61.88)	4.5 (27.86)	2.4 (61.93)
Cycle 17	32	11.1 (47.02)	4.9 (34.29)	2.3 (44.85)
Cycle 19	26	11.4 (52.18)	4.9 (30.31)	2.3 (46.82)
Cycle 21	14	13.2 (58.24)	5.3 (35.29)	2.2 (43.02)
Cycle 23	10	15.9 (42.16)	6.1 (23.91)	2.5 (27.15)
Cycle 25	8	15.8 (36.76)	6.2 (27.54)	2.6 (27.55)
Cycle 27	4	18.7 (35.65)	6.6 (34.94)	2.8 (4.46)
Cycle 29	2	17.1 (21.15)	5.6 (26.74)	3.1 (5.75)
Cycle 31	1	18.2 (NC)	6.9 (NC)	2.6 (NC)
Cycle 33	1	12.8 (NC)	7.1 (NC)	1.8 (NC)
Cycle 35	1	15.8 (NC)	5.9 (NC)	2.7 (NC)
Cycle 39	1	1.7 (NC)	2.9 (NC)	0.6 (NC)
30 days after last dose	374	1.3 (151.34)	3.0 (55.12)	0.4 (131.04)
90 days after last dose	235	0.0 (429.02)	0.5 (135.36)	0.1 (102.65)

a：サイクルの投与直前にみられた C_{trough}

NC：算出せず

表 26 - EFC11885 試験（日本人 4 mg/kg q2w）における遊離形及び結合形 aflibercept のトラフ濃度及び遊離形/結合形比の平均値（CV%）

	C_{trough}[a] (µg/mL)			
	N	**Free aflibercept**	**Bound aflibercept**	**Free/Bound Ratio**
Cycle 2	61	6.1 (41.40)	2.9 (21.17)	2.2 (43.66)
Cycle 3	56	7.1 (53.00)	4.4 (15.93)	1.6 (55.04)
30 days after last dose	52	1.6 (143.30)	4.4 (36.58)	0.3 (125.30)
90 days after last dose	36	0.0 (174.13)	0.5 (64.83)	0.1 (70.65)

a：サイクルの投与直前にみられた C_{trough}

7.5　母集団 PK モデルパラメータの概要

表 27 - 母集団 PK モデルパラメータの概要（遊離形 aflibercept）

Model	POH0253	POH0262	POH0274	POH0265	POH0437
Doses	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg
Number of patients	433	637	1007	1507	1598
Studies	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547 EFC10261	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547 EFC10261 EFC10262	TED6115/TED6116 TCD6120/TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547 EFC10261 EFC10262 TED10089 TCD10794 EFC11885
analyte	Free	Free	Free	Free	Free
CL (L/day)	1.07 (3.6)	1.06 (2.6)	1.06 (2.8)	1.02 (1.9)	0.953(1.8)
V_p (L)	4.79 (3.8)	4.48 (2.8)	4.45 (1.9)	4.47 (1.6)	3.83(3.2)
Q (L/day)	2.19 (11)	2.15 (13)	1.93 (11)	2.14 (12)	1.77(9.3)
V_t (L)	3.39 (5.5)	3.47 (5.3)	3.54 (4.9)	3.30 (4.5)	2.95(3.9)
V_b (L)	-	-	-	-	-
V_{max} (mg/day)	-	-	-	-	-
K_m (µg/mL)	-	-	-	-	-
k_{int} (day^{-1})	-	-	-	-	-
CL_b (L/day)					
CL_{tot} (L/day)					
$t_{1/2}$ free (days)	5.80	5.76	5.83	5.79	5.50
$t_{1/2}$ bound (days)	-	-	-	-	-

推定値（RSE%：相対標準誤差）；CL：遊離形 aflibercept のクリアランス；V_p：遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメント分布容積；Q：遊離形 aflibercept のコンパートメント間クリアランス；V_t：遊離形 aflibercept の末梢分布容積；V_b：結合形 aflibercept の分布容積；V_{max}：最大結合能；K_m：最大結合能の半分に相当する遊離形 aflibercept の濃度；k_{int}：結合形 aflibercept の内在化速度定数；CL_b：結合形 aflibercept のクリアランス；CL_{tot}= CL + CL_b；- 該当せず

表 28 - 母集団 PK モデルパラメータの概要（遊離形+結合形 aflibercept）

Model	POH0251	POH0263	POH0262	POH0274	POH0265	POH0437
Doses	1-4 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg	2-9 mg/kg
Number of patients	56	416	592	918	1378	1469
Studies	PDY6655 PDY6656	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547 EFC10261	TED6115 TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547 EFC10261 EFC10262	TED6115/TED6116 TCD6120 TCD6118 ARD6122 ARD6123 EFC6125 EFC10547 EFC10261 EFC10262 TED10089 TCD10794 EFC11885
analyte	Free + Bound	Free + Bound	Free + Bound	Free + Bound	Free + Bound	Free + Bound
CL (L/day)	0.881 (4)	0.806 (2)	0.850 (2)	0.847 (2)	0.878 (1)	0.804 (1)
V_p (L)	4.94 (4)	4.46 (2)	3.75 (2)	3.73 (1)	4.02 (4)	3.82 (1)
Q (L/day)	1.39 (9)	1.49 (8)	1.77 (8)	1.61 (9)	1.60 (7)	1.40 (8)
V_t (L)	2.33 (7)	3.97 (6)	4.13 (5)	4.33 (4)	3.96 (1)	3.60 (4)
V_b (L)	4.94 (=V_p)	4.46 (=V_p)	3.75 (=V_p)	3.73 (=V_p)	4.02 (=V_p)	3.82(=V_p)
V_{max} (mg/day)	0.989 (5)	0.893 (3)	0.734 (3)	0.746 (2)	0.761 (2)	0.780 (2)
K_m (µg/mL)	2.91 (11)	1.03 (13)	1.17 (11)	1.45 (8)	1.71 (6)	1.81 (6)
k_{int} (day^{-1})	0.0281 (5)	0.0475 (2)	0.0485 (2)	0.0502 (2)	0.0454 (1)	0.0470 (1)
CL_b (L/day)	0.139	0.212	0.182	0.187	0.182	0.180
CL_{tot} (L/day)	1.02	1.02	1.03	1.03	1.06	0.984
$t_{1/2}$ free (days)	-	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ bound (days)	25	14.6	14.3	13.8	15.3	14.7

推定値（RSE%：相対標準誤差）；CL：遊離形 aflibercept のクリアランス；V_p：遊離形 aflibercept のセントラルコンパートメントの分布容積；Q：遊離形 aflibercept のコンパートメント間クリアランス；V_t：遊離形 aflibercept の末梢コンパートメントの分布容積；V_b：結合形 aflibercept の分布容積；V_{max}：最大結合能；K_m：最大結合能の半分に相当する遊離形 aflibercept の濃度；k_{int}：結合形 aflibercept の内在化速度定数；CL_b：結合形 aflibercept のクリアランス；$CL_{to}t$= CL + CL_b；- 該当せず

7.6　EFC10262/VELOUR 試験における遊離形 aflibercept の PK パラメータ

表 29 - VELOUR 試験の患者における人口統計学的共変量、腎機能及び肝機能別の遊離形 aflibercept PK パラメータの平均値（CV%）[5～95 パーセンタイル]（母集団 PK 解析－POH0265）

Population	N	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-336} (μg･day/mL)	AUC (μg･day/mL)	CL (L/day)
All	500	67.4(19)[53.1-86.6]	245(20)[171-322]	302(25)[193-423]	1.04(33)[0.665-1.49]
Male	299	64.3(14)[52.3-77.2]	246(20)[178-328]	301(25)[193-445]	1.12(21)[0.767-1.56]
Female	201	72(23)[57-89]	243(21)[170-315]	304(26)[186-420]	0.919(46)[0.61-1.26]
Caucasian	453	67.9(19)[53.7-86.6]	246(20)[170-322]	304(25)[190-422]	1.05(33)[0.677-1.5]
Black	9	71.8(24)[46.4-100]	277(28)[165-404]	358(35)[199-576]	0.916(23)[0.639-1.32]
Asian	28	58.8(10)[49.7-70.6]	209(12)[178-246]	256(20)[193-307]	0.99(20)[0.649-1.26]
Age < 65 years	343	67.8(15)[53.6-87.6]	247(20)[177-324]	305(25)[198-426]	1.05(26)[0.68-1.56]
65 years ≤ Age < 75 years	133	66.9(29)[52.5-84.2]	240(21)[166-318]	296(26)[190-420]	1.05(46)[0.665-1.34]
Age ≥ 75	24	65.1(11)[55.2-79.7]	239(14)[167-293]	304(19)[183-396]	0.952(20)[0.656-1.37]
Weight < 50 kg	14	56.8(7)[49.3-62.9]	185(12)[138-223]	233(19)[146-302]	0.808(25)[0.618-1.26]
Weight [50- 100] kg	446	66.7(19)[53.2-83.8]	241(19)[174-312]	298(25)[193-418]	1.03(33)[0.677-1.43]
Weight ≥ 100 kg	40	79.1(12)[67.9-95.5]	310(15)[237-396]	370(20)[262-518]	1.26(17)[0.919-1.65]
CL_{CR} < 30 mL/min	0	-	-	-	-
CL_{CR} [30 ; 50] mL/min	10	67.3(13)[49.1-75.1]	233(18)[169.9-287]	307(25)[214-420]	0.749(25)[0.547-1.13]
CL_{CR} [50 ; 80] mL/min	154	66.2(14)[53.1-83.8]	238(19)[167-309]	300(24)[186-423]	0.906(22)[0.613-1.25]
CL_{CR} >80 mL/min	336	68(21)[53.2-87.6]	248(21)[175-329]	303(26)[195-427]	1.11(33)[0.755-1.57]
BILI ≤ 1 ULN	466	67.7(20)[53.2-86.7]	245(20)[170-324]	303(25)[193-423]	1.04(33)[0.657-1.5]
1 < BILI ≤ 1.5 ULN	33	63.9(13)[52.6-80.4]	239(19)[186-304]	289(25)[199-405]	1.08(16)[0.795-1.41]
1.5 < BILI ≤ 3 ULN	1	69.1	219	241	1.37
BILI > 3 ULN	0	-	-	-	-
BILI ≤ 1 ULN and 2.5 < ALK ≤ 5 ULN	47	62.9(18)[52.1-79.4]	205(22)[138-268]	242(26)[146-334]	1.16(22)[0.797-1.59]
BILI ≤ 1 ULN and ALK > 5 ULN	5	70.1(27)[53.6-102]	198(28)[128-272]	234(38)[133-368]	1.29(30)[0.99-1.87]
BILI ≤ 1 ULN and 1.5 < AST or ALT ≤ 5 ULN	70	66.1(16)[53.2-87.1]	223(22)[147-296]	268(26)[161-386]	1.09(24)[0.715-1.5]
BILI ≤ 1 ULN and ALT or AST > 5 ULN	1	53.6	128	133	1.87

C_{max}：最高血漿中濃度；AUC_{0-336}：初回投与後の血中濃度－時間曲線下面積；CL：遊離形 aflibercept のクリアランス；CL_{CR}：クレアチニンクリアランス；BILI：ビリルビン；ALK：アルカリホスファターゼ；AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT：アラニンアミノ トランスフェラーゼ

7.7　POH0437 からの日本人を対象とした試験及び EFC10262/VELOUR 試験における PK パラメータ

表 30 - POH0437 における最終母集団モデルからのベイズ推定により得られた患者別 PK パラメータ（第 1 サイクル）の記述統計量（平均値 (CV%)[5～95 パーセンタイル]）

			Free aflibercept							VEGF-bound aflibercept
Studies	Population	N	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg・day/mL)	AUC (μg・day/mL)	CL (L/day)	CL (mL/day/kg)	V_{SS} (L)	V_{SS} (L/kg)	CL_b (L/day)
4 mg/kg q2w (+FOLFIRI)	All	575(535)	68.2(15) [54.0-88.2]	255(19) [179-334]	313(24) [201-436]	0.968(25) [0.628-1.40]	13.5(27) [9.17-19.5]	7.22(16) [5.39-9.05]	0.101(17) [0.0759-0.132]	0.177(10) [0.145-0.208]
EFC10262	Caucasian	453(419)	68.2(14) [55.1-86.8]	257(19) [181-336]	315(24) [201-435]	1.00(25) [0.652-1.43]	13.4(27) [9.19-19.3]	7.38(15) [5.79-9.20]	0.0992(17) [0.0752-0.130]	0.179(10) [0.147-0.210]
EFC10262	Black	9(9)	73.7(22) [48.7-98.2]	280(28) [177-414]	344(34) [211-581]	0.943(22) [0.633-1.29]	12.5(27) [6.88-17.0]	7.11(16) [5.56-9.21]	0.0938(23) [0.0617-0.126]	0.177(10] [0.156-0.202]
EFC10262	Asian	28(23)	59.2(10) [50.7-68.2]	219(12) [190-255]	267(19) [205-320]	0.944(19) [0.641-1.19]	15.5(19) [12.5-19.5]	7.05(12) [5.37-8.03]	0.116(10) [0.101-0.134]	0.180(9) [0.146-0.202]
EFC11885 + TCD10794	Japanese	75(75)	71.3(17) [52.7-90.0]	250(18) [162-321]	315(23) [183-453]	0.789(22) [0.566-1.18]	13.4(25) [8.91-20.8]	6.34(19) [4.45-8.55]	0.107(19) [0.0815-0.142]	0.164(9) [0.138-0.190]
EFC11885	Japanese	62(62)	73.2(15) [56.8-90.0]	247(17) [187-312]	305(21) [200-402]	0.805(22) [0.600-1.18]	13.7(23) [10.0-20.2]	6.20(18) [4.45-7.93]	0.105(17) [0.0815-0.133]	0.162(9) [0.142-0.184]
TCD10794	Japanese	13 (13)	62.6(24) [31.7-84.4]	268(22) [154-355]	363(26) [177-514]	0.714(22) [0.493-0.944]	12.0(33) [7.86-22.5]	7.01(22) [5.08-9.70]	0.116(26) [0.0871-0.191]	0.172(10) [0.135-0.194]

N：結合形濃度が得られた患者数

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－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 89

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 5

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　背景及び概観 10

1.1　緒言 10
1.1.1　結腸・直腸癌の疫学 10
1.1.2　転移性結腸・直腸癌の治療（化学療法） 10
1.1.3　Aflibercept 10
1.2　規制当局との対面助言等の経緯 11
1.3　試験の方法 12
1.3.1　EFC10262 試験（海外第 III 相） 14
1.3.1.1　試験の目的 14
1.3.1.2　試験のデザイン 14
1.3.1.3　主な評価項目 15
1.3.1.4　有効性評価及びパラメータ 16
1.3.1.5　被験者数の設定 16
1.3.1.6　データ解析に関する考慮事項 16
1.3.2　EFC11885 試験（国内第 II 相） 21
1.3.2.1　試験の目的 21
1.3.2.2　試験のデザイン 21
1.3.2.3　主な評価項目 22
1.3.2.4　有効性評価及びパラメータ 22
1.3.2.5　被験者数の設定 23
1.3.2.6　データ解析に関する考慮事項 23

2　個々の試験結果の要約 25

2.1 EFC10262 試験（海外第 III 相） 25

2.2 EFC11885 試験（国内第 II 相） 25

3 全試験を通しての結果の比較と解析 27

3.1 試験対象集団 27

3.1.1 各試験の対象患者 27

3.1.2 患者の内訳 28

3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 30

3.1.4 疾患特性 32

3.1.5 癌に対する治療歴 34

3.1.6 曝露状況 36

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 38

3.2.1 評価項目及び解析方法 38

3.2.2 OS 41

3.2.2.1 主解析 41

3.2.2.2 副次解析 44

3.2.2.3 感度解析（EFC10262 試験のみ） 50

3.2.3 PFS 50

3.2.3.1 主解析 50

3.2.3.2 副次解析 53

3.2.3.3 感度解析 60

3.2.4 奏効率 64

3.2.4.1 主解析 64

3.2.4.2 副次解析（EFC11885 試験のみ） 66

3.2.4.3 多変量解析（EFC10262 試験のみ） 67

3.2.5 癌に対する後治療 68

3.3 部分集団における結果の比較 71

3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性の交互作用：ベバシズマブ前治療あり 71

3.3.2 OS 74

3.3.3 PFS 77

3.3.4 奏効率 79

3.3.5 薬物-薬物相互作用 81

3.3.6　EFC11885 試験と公表文献のメタ解析との比較 81

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 83

5　効果の持続、耐薬性 85

6　全般的な有効性のまとめ 86

参 考 文 献 87

7　付録 89

表　目　次

表 1 - 有効性評価に用いた試験一覧 13
表 2 - 有効性解析の概要（EFC10262） 20
表 3 - FOLFIRI 又は aflibercept+FOLFIRI の奏効率 23
表 4 - 有効性評価試験の主な選択基準 27
表 5 - 患者の内訳（ITT 集団） 29
表 6 - 解析対象集団（ITT 集団） 30
表 7 - 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団） 31
表 8 - 疾患特性 33
表 9 - 癌に対する前治療 35
表 10 - 曝露状況（安全性解析対象集団） 37
表 11 - 有効性評価方法の比較 40
表 12 - OS の主解析の要約-Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団） 42
表 13 - OS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）の要約（EFC10262）（ITT 集団） 44
表 14 - OS のサブグループ解析（人口統計学的特性）の要約（EFC10262）（ITT 集団） 46
表 15 - OS のサブグループ解析（ベースライン特性）の要約（EFC10262）（ITT 集団） 48
表 16 - OS の多変量解析（EFC10262）（ITT 集団） 50
表 17 - PFS の主解析の要約-Kaplan-Meier（ITT 集団） 51
表 18 - 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（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団） 53
表 19 - PFS のサブグループ解析（人口統計学的特性）の要約（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団） 55
表 20 - PFS のサブグループ解析（ベースライン特性）の要約（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団） 57
表 21 - PFS のサブグループ解析の要約（独立画像判定委員会評価）（EFC11885）（ITT 集団） 59
表 22 - PFS の多変量解析（EFC10262）（ITT 集団） 60
表 23 - PFS の多変量解析（交互作用を含む）（EFC10262）（ITT 集団） 60
表 24 - PFS の感度解析（EFC10262）（ITT 集団） 61
表 25 - PFS の感度解析（EFC11885）（ITT 集団） 64

表 26 - 奏効率の要約（EP 集団）..... 66
表 27 - 奏効率のサブグループ解析の要約（独立画像評価委員会）（EFC11885）（EP 集団）..... 67
表 28 - 奏効率の多変量解析（EFC10262）（EP 集団）..... 68
表 29 - 奏効率の多変量解析（交互作用あり）（EFC10262 試験）（EP 集団）..... 68
表 30 - 癌に対するすべての後治療（ITT 集団）..... 69
表 31 - 癌に対する最初の後治療（ITT 集団）..... 70
表 32 - 部分集団の人口統計学的特性及びベースライン特性：ベバシズマブ前治療あり（EFC10262 試験）..... 72
表 33 - 部分集団の人口統計学的特性及びベースライン特性：ベバシズマブ前治療あり（EFC11885 試験）..... 73
表 34 - e-CRF に記載されたベバシズマブ前治療ありの被験者の要約（EFC10262 試験）..... 74
表 35 - ベバシズマブ前治療ありの被験者の要約（EFC11885 試験）..... 74
表 36 - OS のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療あり）の要約..... 75
表 37 - PFS のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療あり）の要約..... 77
表 38 - 奏効率のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療の有無）の要約（独立判定委員会又は独立画像判定委員会）（EP 集団）..... 80
表 39 - 奏効率のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療の有無）の要約（独立画像判定委員会）（EFC11885 試験）（EP 集団）..... 81
表 40 - 公表文献（EFC10262 試験を含む）による PFS 及び OS の中央値..... 82

図　目　次

図 1 - 被験者ごとの最大腫瘍縮小率（waterfall plot）（EFC11885）（ITT 集団）..... 26
図 2 - OS の Kaplan-Meier 曲線（EFC10262）（ITT 集団）..... 43
図 3 - OS の Kaplan-Meier 曲線（EFC11885）（ITT 集団）..... 43
図 4 - OS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）..... 45
図 5 - OS のサブグループ解析（人口統計学的特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）..... 47
図 6 - OS のサブグループ解析（ベースライン特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）..... 49
図 7 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）..... 52
図 8 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（独立画像判定委員会評価）（EFC11885）（ITT 集団）..... 52
図 9 - PFS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）..... 54
図 10 - PFS のサブグループ解析（人口統計学的特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）..... 56
図 11 - PFS のサブグループ解析（ベースライン特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）..... 58
図 12 - PFS（感度解析＃1）の Kaplan-Meier 曲線（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）. 62
図 13 - PFS（感度解析＃2）の Kaplan-Meier 曲線（主治医評価）（EFC10262）（ITT 集団）..... 63
図 14 - PFS（感度解析）の Kaplan-Meier 曲線（主治医評価）（EFC11885）（ITT 集団）..... 64
図 15 - OS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療なし）（ランダム化時）（EFC10262 試験）..... 76
図 16 - OS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療あり）（ランダム化時）（EFC10262 試験）..... 76
図 17 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療なし）（ランダム化時）（独立判定委員会）（EFC10262 試験）..... 78
図 18 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療あり）、（ランダム化時）（独立判定委員会）（EFC10262 試験）..... 78
図 19 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療の有無）（EFC11885 試験）..... 79

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
CapeOX	capecitabine/oxaliplatin	カペシタビン、オキサリプラチン併用療法
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
e-CRF	electronic case report form	電子症例報告書
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	ECOGパフォーマンスステータス
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞成長因子受容体
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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	intent-to-treat	―
IVRS	interactive voice response system	音声自動応答システム
K_D	dissociation constant	解離定数
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	―
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行

略語	英語表記	日本語表記
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
q2w	every 2 weeks	2 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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	stable disease	安定
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

1　背景及び概観

1.1　緒言

1.1.1　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、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。

1.1.2　転移性結腸・直腸癌の治療（化学療法）

結腸・直腸癌の臨床病期は、原発腫瘍の深達度、所属リンパ節転移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（Stage IV）の治療方針については、これまでに行われた第 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あり、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（5-FU、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法）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と考えられている(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成長因子受容体（EGFR）抗体などの分子標的治療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 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2016 年版）(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）(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。

近年、基本レジメンに分子標的薬を併用することにより治療の選択肢は増加しているものの、生存期間をさらに改善できる新たな治療薬が望まれている。

1.1.3　Aflibercept

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）に依存しているものと考えられている(7)。1970 年代後半に発見された血管内皮増殖因子(8)（VEGF）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。

また VEGF は血管透過性も強力に亢進する。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（AVE0005）は、ヒト VEGF 受容体である VEGF 受容体 1（VEGFR1）及び VEGF 受容体 2（VEGFR2）の細胞外ドメインをヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域に融合させたヒト遺伝子組換え蛋白質である。Aflibercept は VEGF 及び胎盤増殖因子（PlGF）に高い親和性で結合する。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。

[redacted]、[redacted]、[redacted]

[redacted]価資料は、オキサリプラチンを含むレジメンが無効になった転移性結腸・直腸癌患者を対象として、aflibercept／FOLFIRI 併用療法の有効性を検討した単群第 II 相試験（EFC11885、日本）、同様の患者を対象として、プラセボ／FOLFIRI 併用療法と比較して aflibercept／FOLFIRI 併用療法が全生存期間（OS）を改善することを検証したプラセボ対照国際共同ランダム化二重盲検第 III 相試験（EFC10262、海外）とした。参考資料は、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、aflibercept／FOLFIRI 併用療法の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を検討した非盲検用量漸増第 I 相試験（TCD10794、日本）、再発・難治固形腫瘍患者又は非ホジキンリンパ腫患者を対象とした aflibercept の用量漸増第 I 相試験（TED6115/6116、海外）、並びにイリノテカンと 5-FU／ホリナートカルシウムを併用投与した aflibercept の用量漸増第 I 相試験（TCD6118、海外）とした。

1.2　規制当局との対面助言等の経緯

本剤の開発においては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（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 3 回の相談を行っている。

本邦における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、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開始した。

その後、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、本第 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、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）に参加するとともに、日本人における同様の患者を対象とした単群の第 II 相試験（EFC11885）を実施した。

しかし、アジア地域共同第 III 相試験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、日本人の患者集団の正確な評価が難しくなったことから、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。その結果、すでに他の VEGF 阻害剤（ベバシズマブ）が臨床使用されている対象患者集団において、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こと、OS 及び PFS は数字的に海外第 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 OS 及び PFS が数字的に上回っていること、PK パラメータ、安全性プロファイルは日本人と非日本人は類似性がみられ、日本人においても海外第 III 相試験と有効性及び安全性について同様の結果が見込まれると判断し、申請者が考えるデータパッケージで承認申請可能かどうかに関して、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。

1.3　試験の方法

有効性評価に用いた試験一覧を表 1に示す。

表 1 - 有効性評価に用いた試験一覧

試験番号	試験デザイン	対象疾患	用法・用量	評価項目
EFC10262 （VELOUR） （海外） [Module 5.3.5.1-1] ＜評価資料＞	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 （aflibercept 群：612 名 プラセボ群：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[a]併用 4 mg/kg 又はプラセボ （q2w）	OS（主要評価項目）、PFS、奏効率、安全性、PK、免疫原性
EFC11885 （日本） [Module 5.3.5.2-1] ＜評価資料＞	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[b]併用 4 mg/kg （q2w）	奏効率（主要評価項目）、PFS、OS、安全性、PK、免疫原性
TCD10794 （日本） [Module 5.3.5.2-2] ＜参考資料＞	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[c]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
TED6115/6116 （米国） [Module 5.3.3.2-1] [Module 5.3.3.2-2] ＜参考資料＞	第 I 相及び継続投与試験 多施設、オープン、連続コホート、用量漸増 （静脈内：47 例 皮下：10 例）	再発・難治固形腫瘍患者又は非ホジキンリンパ腫患者	0.3、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.0 mg/kg（静脈内） 4.0 mg/kg（皮下） （q2w）	DLT、MTD、安全性、PK、PD、最良総合効果、免疫原性
TCD6118 （欧州） [Module 5.3.3.2-4] ＜参考資料＞	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 例 パート 2：27 例）	転移性又は切除不能固形腫瘍	パート 1： LV5FU2-CPT-11[d]併用 2、4、5、6 mg/kg （q2w） パート 2： LV5FU2-CPT-11[d]併用 4 mg/kg 又はプラセボ （q2w）	DLT、RPTD、安全性、PK、PD、最良総合効果、免疫原性

略語：CPT-11；イリノテカン、*dl*-LV；ホリナートカルシウム、DLT；用量制限毒性、*l*-LV；レボホリナートカルシウム、MTD；最大耐量、OS；全生存期間、PFS；無増悪生存期間、PD；薬力学、PK；薬物動態、RPTD；第 II 相試験推奨用量、q2w；2 週間隔

a CPT-11；180 mg/m^2、*dl*-LV；400 mg/m^2、5-FU；400 mg/m^2（ボーラス）+2400 mg/m^2（46 時間持続）

b CPT-11；180 mg/m^2、*l*-LV；200 mg/m^2、5-FU；400 mg/m^2（ボーラス）+2400 mg/m^2（46 時間持続）

c CPT-11；150 mg/m^2、*l*-LV；200 mg/m^2、5-FU；400 mg/m^2（ボーラス）+2400 mg/m^2（46 時間持続）

d Day 1：CPT-11；180 mg/m^2、*dl*-LV；200 mg/m^2、5-FU；400 mg/m^2（ボーラス）+600 mg/m^2（22 時間持続）
Day 2：*dl*-LV；200 mg/m^2、5-FU；400 mg/m^2（ボーラス）+600 mg/m^2（22 時間持続）

1.3.1　EFC10262 試験（海外第 III 相）

1.3.1.1　試験の目的

本試験の主要目的は、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、二次治療におけるプラセボ／FOLFIRI 群と比較して、aflibercept／FOLFIRI 群が OS を改善することを証明することである。

副次目的は以下のとおり：

- 両投与群における PFS を比較すること
- 両投与群における奏効率を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 に従って評価すること
- 両投与群における安全性プロファイルを評価すること
- Aflibercept（静脈内投与）の免疫原性を評価すること
- Aflibercept（静脈内投与）の PK を評価し、母集団 PK を評価すること

独立判定委員会が画像による腫瘍評価を行い、奏効率及び PFS を評価することとした。

1.3.1.2　試験のデザイン

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 群及びプラセボ／FOLFIRI 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。事前に規定した死亡例数を得るために、計 1,200 名の患者の組入れを予定した（1.3.1.5項）。

割り付けられた投与群に従って aflibercept 又はプラセボのいずれかを投与した：

- Aflibercept：2 週間ごと（Day 1）に、4 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する。
- プラセボ：2 週間ごと（Day 1）に、1 時間かけて静脈内投与する。

その直後に、FOLFIRI レジメンを投与する。

FOLFIRI レジメンは以下のとおり：

- イリノテカン 180 mg/m^2 を 5%ブドウ糖液 500 mL に希釈し 90 分かけて、*dl*-ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 を 2 時間かけて、Y-ラインを用いた輸液バッグで同時に静脈内持続投与を開始する。
- その後、5-FU 400 mg/m^2 を 2～4 分かけてボーラス投与する。
- その後、5-FU 2400 mg/m^2 を 5%ブドウ糖液 500 mL に希釈し、46 時間かけて静脈内持続投与する。

ベバシズマブ前治療（あり／なし）及びECOGパフォーマンスステータス（ECOG PS）（0／1／2）を層別因子として、ランダム化を行った。

投与は、進行（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。PDの確認後、被験者の死亡又は同意の撤回、あるいは事前に規定した死亡例数に基づく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。OSの解析データカットオフ後、治験薬の投与を継続していた被験者、治験薬の投与を完了しているが継続中の重篤な有害事象（SAE）、継続中の因果関係が否定できない有害事象、又は新規に発現した因果関係が否定できない有害事象を有する被験者は、SAE又は因果関係が否定できない有害事象が安定又は消失するまで、安全性の観点から追跡調査を行った。

1.3.1.3　主な評価項目

ランダム化に先立ち、人口統計学的特性、既往歴、手術歴、癌の診断、癌治療歴、前治療薬、腫瘍評価、ECOG PS、12誘導心電図（ECG）、血液学的検査（ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板）、血液生化学的検査（Na、Cl、K、Ca、Mg、リン、BUN、血清クレアチニン、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、LDH、血糖）、内因性VEGF、凝固系検査、尿検査及び妊娠検査（妊娠可能な女性対象）を含む臨床検査に関してスクリーニングを実施した。

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。被験者が適格な場合、音声自動応答システム（IVRS）に連絡する。IVRSは1：1の割合でランダム化し、治療の割付けを行った。

腹部骨盤コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）及び胸部X線（標的病変が胸部にある場合は胸部CT又はMRI）、その他の臨床的に必要な検査をベースライン、その後治験薬投与中は6週ごと並びに治験薬投与終了時（30日追跡調査来院時）に実施し、疾患の状態を評価した。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週ごとに腫瘍評価を継続することとした。各来院時評価は、同じ画像検査の手法を用いた。奏効率の解析は、RECIST 1.0に従って行い、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）については、4週以後の画像による腫瘍評価で奏効の確定を必要とした。

独立した第三者である独立判定委員会が、ランダム化及び治験責任医師による腫瘍評価結果を盲検下においた状況で、客観的／画像の腫瘍評価を行った。最終的なPFSに対する主解析は、独立判定委員会による腫瘍評価を用いた。奏効率も独立判定委員会による腫瘍評価に基づいて行った。

PDの確認後、被験者の死亡又は同意の撤回、あるいは事前に規定した死亡例数に基づく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。

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。免疫原性及び薬物動態はサイクル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。

1.3.1.4　有効性評価及びパラメータ

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）である。PD が認められた後、死亡又は試験のカットオフ日（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。

有効性の副次評価項目は以下のとおり：

- PFS（ランダム化した日から 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）
- RECIST 1.0 に基づく奏効率（奏効例：CR 及び PR）

1.3.1.5　被験者数の設定

主要評価項目である OS に関して、プラセボ群（プラセボ／FOLFIRI）の OS の中央値は 11 ヵ月と推定された。プラセボ群と比較した aflibercept 群（aflibercept／FOLFIRI）のリスク低減率は 20%と予想された（ハザード比：0.80、OS の中央値がプラセボ群の 11 ヵ月に対して aflibercept 群では 13.75 ヵ月に改善）。生存期間は両群に指数関数的に分布していると仮定し、有意水準 0.0499 で両側ログランク検定を実施して、プラセボ群と比較して aflibercept 群で 20%のリスク低減を 90%の検出力で検出するには、計 863 名の死亡が必要であった。この計算では、以下の点を考慮した。OS に対する 2 回の中間解析における有効中止の棄却限界値を O'Brien-Fleming 型のα消費関数に基づく群逐次法を用いて設定し、最初の中間解析において無効中止の棄却限界値を Gamma (-5) β 消費関数に基づき設定した。

予想される集積期間が 30 ヵ月で、その後最後の被験者のランダム化から 9 ヵ月間追跡調査を実施することから、目標とするイベント数に到達するには、計 1,200 名の被験者（各群 600 名）が必要である。

OS のカットオフ日は、必要な 863 名の死亡が認められた日とした。

1.3.1.6　データ解析に関する考慮事項

EFC10262 試験の有効性解析は、同試験の統計解析計画書（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 14.1.9.1 項]）に記述されている解析方法に基づいて実施した。

1.3.1.6.1　解析対象集団

OS 及び PFS の主解析は、intent-to-treat（ITT）集団を対象として実施した。ITT 集団には、同意を取得し、IVRS によるランダム化番号の割付けされたすべての被験者を含めた。治験薬が投与されたかどうか、あるいはランダム化された治験薬が投与されたかどうかは問わず、被験者をランダム化された投与群に含めた。

奏効率の解析は抗腫瘍効果のための評価可能対象（EP）集団を対象として実施した。EP 集団には、試験組入れ時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を行ったすべてのランダム化された被験者を含めた。さらに、PD により死亡した被験者及び治験実施計画書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EP集団に含めた。この集団を対象としたすべての解析は、ランダム化された投与群に基づいて実施した。

1.3.1.6.2 統計手法

通常、測定数、平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値、必要に応じて25パーセンタイル、75パーセンタイルを要約した。カテゴリー値は例数、割合で要約した。Time-to-eventデータはKaplan-Meier法による中央値、(1-α)%信頼区間（CI）を要約した。

1.3.1.6.2.1 有効性の主要評価項目の解析

主解析

OSの主解析は、ランダム化時の層別因子（ベバシズマブ前治療［あり／なし］及びECOG PS［0／1／2］）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た。

上記のログランク検定で用いたものと同一の層別因子による層別Cox比例ハザードモデルを用いて、(1-α)%水準（αは両側名目有意水準：最終解析ではα＝0.0466、95.34% CIに相当）で、ハザード比と対応するCIを推定した。

副次解析、サブグループ解析及び感度解析

OSにおける治療効果の一貫性を、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評価した（ECOG PS［ランダム化時］、ベバシズマブ前治療［ランダム化時］、年齢、性別、人種、原発腫瘍部位、転移臓器数（独立判定委員会評価）、肝転移のみ（独立判定委員会評価）、高血圧の既往歴及び国／地域）。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。

事前に規定した特定の各サブグループ内で、Cox比例ハザードモデルを用いて治療効果のハザード比とその(1-α)% CIを推定した（有意水準αは主解析と同じ、α＝0.0466）。各サブグループ及び集団全体で、ハザード比と(1-α)% CIをforest plotで示した。

特定のベースラインにおける予後因子の不均衡に起因する潜在的な交絡因子を排除し、統計的検定の効率を高めるため、Cox比例ハザードモデルと上記の共変量を用いて、OSの多変量解析も実施した。

ECOG PSを層別因子としていたが、ECOG PS＝2の被験者数が少なく、統計解析計画書に次のOSの主解析の感度解析を追加した。非層別ログランク検定を用いて、2つの投与群間でOSを比較し、非層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比と対応する(1-α)% CI（α＝0.0466）を推定した。

1.3.1.6.2.2 有効性の副次評価項目に関する解析

PFS

独立判定委員会の評価に基づき、ITT集団を対象としてPFSの解析を実施した。これをAmendment 2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、試験開始後）で追加したため、既に死亡した被験者及び独立判定委員会が評価

することに対する同意を拒否した被験者については、独立判定委員会の評価が実施できず、治験責任医師の評価を用いた。

Kaplan-Meier 法を用いて、独立判定委員会による腫瘍評価に基づく PFS を解析し、両側 0.0001 の有意水準でランダム化時の層別因子を用いた層別ログランク検定によって、投与群間で比較した。同じ層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比と対応する99.99% CI及び95% CIを推定した。

最終的な PFS の解析は、OS の 2 回目の中間解析時（最終解析に対する情報量：65%）に実施した。

PFS に関して以下の 3 つの感度解析を計画した：

- 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。
- 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）をイベントとする。
- 感度解析#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。

ECOG PS = 2 の被験者数が少なく、非層別 Cox 比例ハザードモデル及び非層別ログランク検定を感度解析として追加した。

奏効率

記述統計量と 95% CI を用いて、EP 集団を対象に、独立判定委員会評価に基づく奏効率を要約した。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。

記述統計量を用いて、最良総合効果（CR、PR、安定［SD］、PD、評価不能［NE］）について要約した。

1.3.1.6.2.3 中間解析

両側名目有意水準 0.0107 を用いて、およそ 561 名の死亡（最終解析に対する情報量：65%）が発生した時点で、有効性に関する OS の中間解析を予定した。OS の中間解析時点で O'Brien Fleming 型の有効中止基準に達した場合、有効の判断に基づき試験の早期中止を検討した。

データモニタリング委員会の要請に基づき、315 名の死亡（最終解析に対する情報量：36.5%）が発生した時点で、OS のさらなる中間解析を実施し、早期のベネフィットーリスク比を評価した。有効中止及び無効中止の基準を設定した。予定した最終解析に対する情報量 36.5%の時点で、プラセボ群が優れるとするハザード比が≥1.084 であった場合、Gammma (-5) β 消費関数に基づく無効中止基準を超

えるとした。この最初の中間解析時点に対応する情報量で、対立仮説下における条件付き検出力を算出すると 0.327 であった。この中間解析時点の有効性に関する両側名目有意水準は 0.00042 であった。

この当初予定していなかった中間解析を実施したことにより、OS の最終解析に必要な死亡例数は 855 名から 863 名に増加した。

すべての中間解析は、データモニタリング委員会でのみ使用することを目的に、サノフィアベンティスから独立した統計解析者が実施し、非盲検下におけるデータモニタリング委員会報告書を作成した。データモニタリング委員会は、これらの解析を評価し、試験の継続を推奨した。

1.3.1.6.2.4 多重性に対応する統計手法

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けで変更された統計解析計画書に従い、OS と PFS 間で全体の有意水準を分割した。PFS は両側 0.0001 水準で検定し、OS の全有意水準は両側 0.0499 水準とした。OS 又は PFS のいずれかが有意とされた場合に限り、奏効率を評価した。OS の中間解析では、群逐次法を用いて、全有意水準は 0.0499 に調整した。

EFC10262 試験の有効性解析の概要を表 2に示し、詳細は統計解析計画書（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 14.1.9.1 項]）に記載した。

表 2 - 有効性解析の概要（EFC10262）

有効性評価項目	主解析法	統計学的有意基準	補助／感度分析
OS ＜主解析＞	層別因子（ベバシズマブ前治療［あり／なし］及び ECOG PS［0／1／2］）によるログランク検定を用いた 2 つの投与群の OS の比較 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比と CI ITT 集団における解析	O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いた最終解析、2 回の中間解析において α = 0.0466（OS における全有意水準 : 0.0499）	非層別ログランク検定及び層別因子（人口統計学的特性、ベースライン特性）で調整した多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた感度分析 層別変数、年齢、性別、人種、国／地域及び事前に規定した予後因子によるサブグループ解析（Cox 比例ハザードモデル）
PFS ＜副次解析＞	層別因子（ベバシズマブ前治療［あり／なし］及び ECOG PS［0／1／2］）によるログランク検定を用いた、IRC の画像の腫瘍評価による PD 又は死亡をイベントとする 2 つの投与群の PFS の比較 ITT 集団を対象に OS の中間解析実施時 : PFS のカットオフは OS の最終解析に対する情報量が 65%、すなわち 561 名の死亡発生時	A = 0.0001（有意水準を OS［0.0499］と PFS に分割）	PFS の感度解析 • IRC による PFS 評価について、前回の腫瘍評価から 9 週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 • 治験責任医師の評価に基づいて PFS 評価を判定及び解析し、臨床的 PD（症状の悪化）をイベントとする／IRC の評価による非層別ログランク検定 OS におけるサブグループ解析
奏効率 ＜副次解析＞	IRC の評価による確定された奏功率を投与群ごとに要約、記述統計量及び CI 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた 2 つの投与群間の奏効率の比較（PFS のカットオフ日と同日） EP 集団における解析	OS 又は PFS のいずれかが有意とされた場合に限り実施 α = 0.05	治験責任医師の評価に基づいた奏効率 ベバシズマブ前治療の有無によるサブグループ解析

略語 : CI : 信頼区間、EP 集団 ; 抗腫瘍効果のための評価可能対象集団、IRC : 独立判定委員会、OS ; 全生存期間、PD ; 進行、PFS ; 無増悪生存期間

1.3.2　EFC11885 試験（国内第 II 相）

1.3.2.1　試験の目的

本試験の主要目的は、オキサリプラチンを含む化学療法による治療中又は治療後に増悪となった遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象に、二次治療として aflibercept と FOLFIRI の併用療法の有効性を奏効率により検討することである。

副次目的は以下のとおり：

- 安全性
- PFS
- OS
- PK
- 免疫原性

1.3.2.2　試験のデザイン

本治験は、オキサリプラチンを含む化学療法による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る。

- Aflibercept：2 週間ごと（Day 1）に、4 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する。

投与終了後速やかに、FOLFIRI レジメンを投与する。

FOLFIRI レジメンは以下のとおり：

- *l*-ホリナートカルシウム 200 mg/m^2 を 2 時間かけて静脈内持続投与する。同時にイリノテカン 180 mg/m^2 の投与を開始し、90 分かけて静脈内持続投与する。
- その後、5-FU 400 mg/m^2 を 2～4 分かけてボーラス投与する。
- その後、5-FU 2400 mg/m^2 を 5%ブドウ糖液 500 mL に希釈し、46 時間かけて静脈内持続投与する。

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。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。投与終了時に継続中の SAE、継続中の因果関係が否定できない有害事象、又は新規に発現した因果関係が否定できない有害事象については、SAE 又は因果関係が否定できない有害事象が安定又は消失するまで、安全性の観点から追跡調査を行った。

1.3.2.3　主な評価項目

被験者の登録に先立ち、人口統計学的特性、既往歴、手術歴、癌の診断、癌治療歴、前治療薬、腫瘍評価、ECOG PS、12 誘導 ECG、血液学的検査（ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板）、血液生化学的検査（Na、Cl、K、Ca、Mg、リン、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン）、凝固系検査（ビタミン K 拮抗剤投与例のみ）、尿検査、及び妊娠検査（妊娠可能な女性対象）を含む臨床検査に関してスクリーニングを実施した。

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。

腹部及び骨盤 CT 又は MRI、胸部 X 線（標的病変が胸部の場合は胸部 CT 又は MRI）、それ以外の部位に標的病変がある場合は、その部位の CT 又は MRI をベースライン、それ以後、治験薬投与中は 6 週ごと及び投与終了時（30 日追跡調査来院時）に実施し、腫瘍評価を行った。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 週ごとに腫瘍評価を継続することとした。各来院時評価は、同じ画像検査の手法を用いた。効果判定は、RECIST 1.1 に従って行い、CR 又は PR については、4 週以後の画像による腫瘍評価で奏効が再度確認された場合、確定された奏効例とした。

治験責任医師による腫瘍評価結果を提供されない状況下で、独立した第三者（独立画像判定委員会）が、RECIST 1.1 を基に各時点における総合評価及び最良総合効果を判定した。

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。

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。

1.3.2.4　有効性評価及びパラメータ

主要評価項目は最良総合効果である。最良総合効果は RECIST 1.1 に従い、独立画像判定委員会が CR 又は PR（奏効例）と判定した。奏効率は EP 集団に対する奏効例（CR+PR）の割合とした。

有効性の副次評価項目は以下のとおり：

- 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）
  - 定義 1：独立画像判定委員会による評価
  - 定義 2：治験責任医師による評価、臨床的 PD（症状の悪化）をイベントとする
- 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）

1.3.2.5　被験者数の設定

本試験では、日本人の遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者の奏効率を一定の精度で推定することを目指している。二次治療として FOLFIRI 又は aflibercept+FOLFIRI を投与された転移性大腸癌患者を対象としたこれまでの試験では、奏効率はおよそ 10%から 20%であった（表 3）。本試験で観察される奏効率が同じ範囲にある場合、60 名を組み入れると 16%から 20%の範囲の精度（95% CI の幅）が提供できる。

表 3 - FOLFIRI 又は aflibercept+FOLFIRI の奏効率

試験名	投与群（部分集団）	奏効率
GERCOR(9)	FOLFIRI[a]	4%
FIRIS(10)	FOLFIRI[b]	16.7%
20050181(11)	FOLFIRI（野生型 KRAS）	10%
	FOLFIRI（変異型 KRAS）	14%
EFC10262	aflibercept+FOLFIRI	19.8%
	プラセボ+FOLFIRI	11.1%
TCD10794	aflibercept+FOLFIRI	8.3%

略語：FOLFIRI；5-FU、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法
a　一次治療として FOLFOX を投与された患者
b　一次治療としてオキサリプラチン未投与患者を含む

1.3.2.6　データ解析に関する考慮事項

EFC11885 試験の有効性解析は、同試験の統計解析計画書（[Module 5.3.5.2-1 の Appendix 16.1.9 項]）に記述されている解析方法に基づいて実施した。

1.3.2.6.1　解析対象集団

奏効率の解析は EP 集団を対象として実施した。EP 集団には、治験開始時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を行ったすべての登録例を含めた。さらに、PD により死亡した被験者及び治験実施計画書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 EP 集団に含めた。

PFS 及び OS の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団には、試験薬（治験薬又は FOLFIRI）を 1 回以上投与（不完全な投与を含む）された登録例を含めた。

1.3.2.6.2 統計手法

1.3.2.6.2.1 有効性の主要評価項目の解析

主解析

奏効率の主解析は、正規近似法を用いて奏効率及び 95% CI を算出した。奏効率の主解析は独立画像判定委員会による RECIST 1.1 に従った腫瘍評価を用いて行った。記述統計量を用いて、最良総合効果（CR、PR、SD、PD、NE）について要約した。

サブグループ解析

奏効率における治療効果の一貫性を事前に規定した以下の人口統計学的特性及びベースライン特性に関して評価した：ECOG PS、ベバシズマブ前治療、年齢、性別、原発腫瘍部位、組織病理学、転移臓器数、肝転移のみ、高血圧の既往歴、補助療法（補助療法が治験参加前の最後の治療として用いられた場合）。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。

1.3.2.6.2.2 有効性の副次評価項目に関する解析

PFS

Kaplan-Meier 法を用いて、独立画像判定委員会及び治験責任医師による腫瘍評価に基づくた。また、PFS の Kaplan-Meier 曲線を示した。独立画像判定委員会による腫瘍評価を用いて、イベントの有無、イベントが発生した被験者におけるイベントの種類（PD 又は死亡）、イベントが発生しなかった被験者におけるセンサーの時期（初回治験薬投与時、最終腫瘍評価時、カットオフ時）に関して記述統計量を用いて要約した。

サブグループ解析として、PFS における治療効果の一貫性を以下の人口統計学的特性及びベースライン特性に関して評価した（ECOG PS、ベバシズマブ前治療、年齢、性別、原発腫瘍部位、組織病理学、転移臓器数、肝転移のみ、高血圧の既往歴、補助療法［補助療法が治験参加前の最後の治療として用いられた場合］）。Kaplan-Meier 法を用いて、予後因子ごとに PFS の中央値と 95% CI を示した。また、PFS の Kaplan-Meier 曲線を示した。

OS

Kaplan-Meier 法を用いて、OS の中央値、各時点における生存率及びそれぞれの 95% CI を推定した。また、Kaplan-Meier 曲線を示した。イベントの有無、イベントが発生した被験者におけるイベントの種類、イベントが発生しなかった被験者におけるセンサーの理由（カットオフ時に生存、カットオフ前に最後の追跡調査、追跡調査不能）に関して記述統計量を用いて要約した。

2　個々の試験結果の要約

EFC10262 試験はデータカットオフ日（863 名の死亡発現日：2011 年 2 月 [redacted] 日）、EFC11885 試験は最終生存確認日（2015 年 8 月 [redacted] 日）までのデータに基づいて記載した。

2.1　EFC10262 試験（海外第 III 相）

切除不能な転移性結腸・直腸癌患者を対象として、aflibercept と FOLFIRI の併用療法の二次治療としての有効性を検証するための国際ランダム化二重盲検第 III 相試験（EFC10262）を実施した。オキサリプラチンを含む化学療法による治療中又は治療後に増悪となった転移性結腸・直腸癌患者 1,226 名（aflibercept 群：612 名、プラセボ群：614 名：ベバシズマブ前治療の有無、ECOG PS をランダム化層別因子とした）を組み入れ、そのうち 1,216 名（aflibercept 群：607 名、プラセボ群：609 名）に aflibercept 4 mg/kg 又はプラセボのいずれかを 2 週間隔（q2w）で FOLFIRI との併用投与を行った。この試験の主要目的は、FOLFIRI 併用時において、プラセボと比較して aflibercept が OS を改善することを示すことであった。副次目的は、PFS を群間で比較すること、奏効率、安全性（免疫原性を含む）及び PK を評価することであった。

その結果、OS の有意な延長が認められ、治験の主要目的が達成された。OS の中央値は、aflibercept 群では 13.50 ヵ月、プラセボ群では 12.06 ヵ月であった（ハザード比：0.817 [95.34% CI：0.713-0.937]、p = 0.0032）。副次評価項目である PFS でも、中央値が aflibercept 群 6.90 ヵ月、プラセボ群 4.67 ヵ月（ハザード比：0.758 [99.99% CI：0.578-0.995]、p = 0.00007）と有意な延長が認められた。さらに、奏効率でも、aflibercept 群 19.8%、プラセボ群 11.1%（p = 0.0001）と有意な差が認められた。

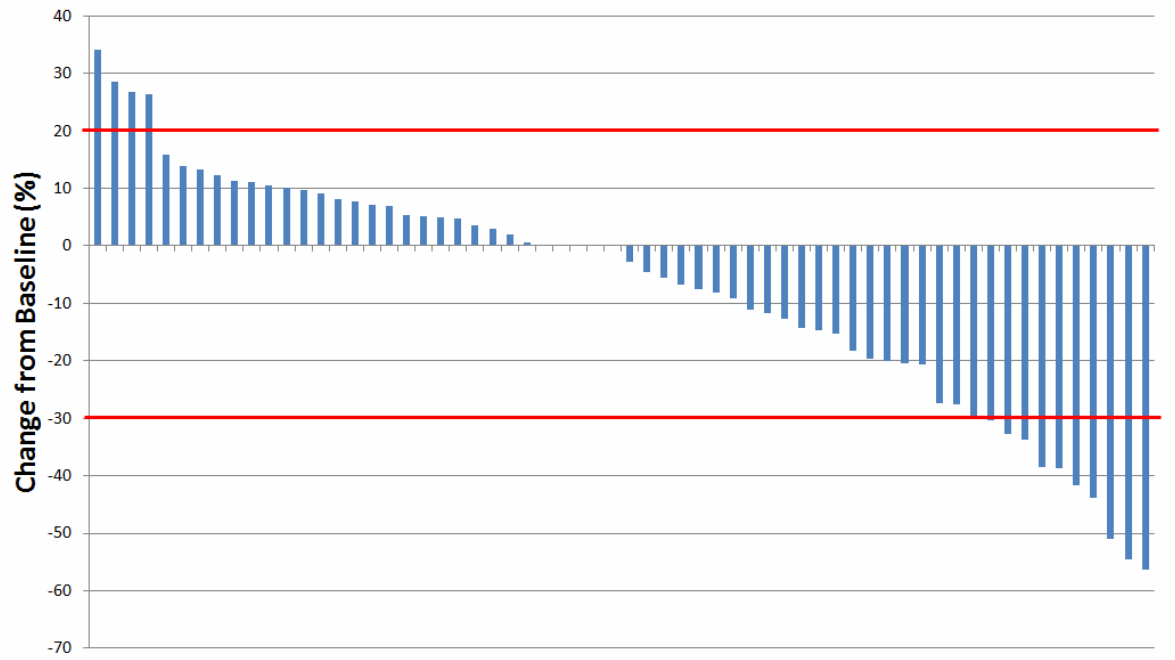
2.2　EFC11885 試験（国内第 II 相）

切除不能な転移性結腸・直腸癌患者を対象として、aflibercept と FOLFIRI の併用療法の二次治療としての有効性を検討する多施設、オープン、単群の国内第 II 相試験（EFC11885）を実施した。オキサリプラチンを含む化学療法による治療中又は治療後に増悪となった転移性結腸・直腸癌患者 62 名を対象に、aflibercept 4 mg/kg を q2w で FOLFIRI との併用投与を行った。治験薬の投与は原疾患の増悪、有害事象による中止、又は同意撤回まで継続した。この試験の主要目的は、FOLFIRI 併用時における奏効率の検討であり、副次目的は、OS、PFS、安全性、PK 及び免疫原性の検討であった。本試験の例数設定については、転移性結腸・直腸癌患者の奏効率を一定の精度で推定することを目的とした。

その結果、主要評価項目である奏効率については、独立画像判定委員会が評価可能とする 60 名のうち 5 名（8.3% [95% CI：0.013-0.153]）に PR が認められた。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 1）。SD 以上を示した被験者は 48 名あり、病勢コントロール率（DCR：CR+PR+SD）は 80.0% [95% CI：0.699-0.901] 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。副次評価項目である PFS の中央値は、5.42 ヵ月 [95% CI：4.140-6.702] であった。デー

タカットオフ時点で 58 名にイベントが確認され、そのうち 47 名は PD、11 名は PD と評価される前に死亡した。残りの 4 名は最終の画像による腫瘍評価で PD／死亡が認められずセンサーとした。なお、センサーの内 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）。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 87.1% [95% CI : 0.788-0.954]、12 ヵ月後で 59.7% [95% CI : 0.475-0.719]、18 ヵ月後で 40.3% [95% CI : 0.281-0.525]、24 ヵ月後で 28.2% [95% CI：0.148-0.416] であった。

図 1 - 被験者ごとの最大腫瘍縮小率（waterfall plot）（EFC11885）（ITT 集団）



3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　各試験の対象患者

有効性評価対象とした 2 試験の主な選択基準を表 4に示す。

EFC10262 試験では ECOG PS＝2、18 歳以上、主要評価項目が OS のため測定不能病変のみでも組入れ対象としていたこと以外、2 試験の組入れ基準に差はなかった。

表 4 - 有効性評価試験の主な選択基準

選択基準	EFC10262 試験	EFC11885 試験
対象疾患	切除不能な転移性結腸・直腸癌	切除不能な転移性結腸・直腸癌
病変	測定可能又は測定不能	測定可能
前化学療法	オキサリプラチンを含む 1 レジメンの投与中又は治療後に増悪（オキサリプラチンを含む術後化学療法の終了後 6 ヵ月以内の再発を含む）	オキサリプラチンを含む 1 レジメンの投与中又は治療後に増悪（オキサリプラチンを含む術後化学療法の終了後 6 ヵ月以内の再発を含む）
前治療	放射線療法、手術、化学療法後 28 日以上、大手術後 42 日以上経過	放射線療法、手術、化学療法後 28 日以上、大手術後 42 日以上経過
	過去の癌治療の有害事象（脱毛、末梢性感覚ニューロパチーを除く）が Grade 1 以下	過去の癌治療の有害事象（脱毛、末梢性感覚ニューロパチーを除く）が Grade 1 以下
年齢	18 歳以上	20 歳以上
ECOG PS	0、1、2	0、1
尿蛋白	スポット尿 UPCR ≤ 1、かつ 尿蛋白 ≤ 500 mg/24h	スポット UPCR ≤ 1、ただし 尿蛋白 ≤ 500 mg/24h は適格
クレアチニン	1×ULN 以下、又は 1～1.5×ULN かつ CrCl ≥ 60 mL/min	1×ULN 以下、又は 1～1.5×ULN かつ CrCl ≥ 60 mL/min
血圧	SBP ≤ 150 又は DPB ≥ 90 - ≤ 100 又は SBP ≤ 180 かつ DPB ≤ 90	SBP ≤ 150 又は DPB ≥ 90 - ≤ 100 又は SBP ≤ 180 かつ DPB ≤ 90
併用薬	4 週以内に抗凝固療法を受けていない、又は受けている場合はワルファリンの用量が安定しているあるいは INR ≤ 3	4 週以内に抗凝固療法を受けていない、又は受けている場合はワルファリンの用量が安定しているあるいは INR ≤ 3
出血、凝固障害	臨床的に重大な出血性素因、潜在的な凝固障害、非治癒性創傷がない	臨床的に問題となる出血性素因、凝固障害、非治癒性創傷がない

略語：CrCl：クレアチニンクリアランス、DPB；拡張期血圧、INR；国際標準比、SBP；収縮期血圧、ULN；正常範囲上限、UPCR；尿中蛋白ークレアチニン比

3.1.2　患者の内訳

2 試験における患者の内訳を表 5に示す。

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 名が未投与のため、安全性解析対象集団から除外）。EFC10262 試験のカットオフ日は 863 名の死亡が発生した日と規定されおり、カットオフ日には 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、反対に、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。その他の中止理由は患者の要望（aflibercept 群 12.6%、プラセボ群 7.0%）、治験責任医師の判断（3.3%、3.4%）、転移病変の手術（2.0%、1.6%）、同意の撤回（1.0%、0.3%）、その他（1.0%、0.8%）であった。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。

EFC11885 試験には 62 名が登録され、全例に投与が行われた。EFC11885 試験の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。

表 5 - 患者の内訳（ITT 集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)	Aflibercept/Folfiri (N=62)
Not treated	5 (0.8%)	5 (0.8%)	0
Treated	609 (99.2%)	607 (99.2%)	62 (100%)
Discontinued study treatment	598 (97.4%)	593 (96.9%)	62 (100%)
Reason for treatment discontinuation			
Adverse event	74 (12.1%)	163 (26.6%)	11 (17.7%)
Disease progression	437 (71.2%)	305 (49.8%)	45 (72.6%)
Poor compliance to protocol	4 (0.7%)	4 (0.7%)	0
Subject lost to follow-up	2 (0.3%)	0	0
Other reason	81 (13.2%)	121 (19.8%)	6 (9.7%)
Investigator decision	21 (3.4%)	20 (3.3%)	0
Consent withdrawn	2 (0.3%)	6 (1.0%)	0
Subject request	43 (7.0%)	77 (12.6%)	0
Metastatic surgery	10 (1.6%)	12 (2.0%)	4 (6.5%)
Other	5 (0.8%)	6 (1.0%)	2 (3.2%)
Ongoing treatment	11 (1.8%)	14 (2.3%)	0
Status at last study contact			
Alive	149 (24.3%)	207 (33.8%)	21 (33.9%)
Dead	460 (74.9%)	403 (65.8%)	41 (66.1%)
Lost to follow-up	5 (0.8%)	2 (0.3%)	0

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dis_trtdiscont2_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_trtdiscont2_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 15:57)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dis_std_dispo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_std_dispo_i_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:09)

2 試験における解析対象集団を表 6に示す。

ITT 集団はランダム化された集団であり、EFC10262 試験では aflibercept 群 612 名、プラセボ群 614 名であり、EFC11885 試験では 62 名であった。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（初回評価までの死亡、PD 例は含む）であり、EFC10262 試験では aflibercept 群 531 名、プラセボ群 530 名、EFC11885 試験では 60 名であった。安全性解析対象集団は試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の投与を 1 回以上受けた被験者であり、EFC10262 試験では 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、EFC11885 試験では 62 名であった。

表 6 - 解析対象集団（ITT 集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)	**Aflibercept/Folfiri (N=612)**	**Aflibercept/Folfiri (N=62)**
ITT population	614 (100%)	612 (100%)	62 (100%)
Evaluable patient population	530 (86.3%)	531 (86.8%)	60 (96.8%)
Reason for exclusion from evaluable population	84 (13.7%)	81 (13.2%)	2 (2.3%)
No IRC/IRRC reading	18 (2.9%)	24 (3.9%)	1 (1.6%)
Only non target lesions at baseline	57 (9.3%)	41 (6.7%)	1 (1.6%)
No post baseline TA except for early death or PD	9 (1.5%)	16 (2.6%)	0
Safety population	605	611[a]	62 (100%)

略語：IRC；独立判定委員会、IRRC；独立画像判定委員会、TA；腫瘍評価

a　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

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dis_patinclud_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_patinclud_r_t_i.rtf (05MAY2011 - 15:56)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfsexcluTUreas_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsexcluTUreas_i_t_i.rtf (25MAY2011 -10:58)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dis_patinclud_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_patinclud_i_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:10)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_pfsexclu_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsexclu_i_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:02)

3.1.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

2 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 7に示す。

ECF10262 試験において、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%）を層別因子としてランダム化を行っているため、この 2 項目について 2 群間に差はなかった。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）についても 2 群間に偏りはなかった。

EFC11885 試験において、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。

ECF10262 試験と EFC11885 試験では体重、体表面積、ベバシズマブ前治療の有無以外は、ほぼ同じ人口統計学的特性及びベースライン特性であった。

表 7 - 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)[a]	Aflibercept/Folfiri (N=612)[a]	Aflibercept/Folfiri (N=60)[a]
Prior Bevacizmab [n(%)]			
Yes	187 (30.5%)	186 (30.4%)	50 (83.3%)
No	427 (69.5%)	426 (69.6%)	10 (16.7%)
ECOG PS [n(%)]			
0	350 (57.0%)	349 (57.0%)	40 (66.7%)
1	250 (40.7%)	250 (40.8%)	20 (33.3%)
2	14 (2.3%)	13 (2.1%)	-
Gender [n(%)]			
Male	353 (57.5%)	365 (59.6%)	34 (56.7%)
Female	261 (42.5%)	247 (40.4%)	26 (43.3%)
Age(years)			
Median	61.0	61.0	62.5
Min : Max	19 : 86	21 : 82	39 : 78
Age Class [n(%)]			
<65	376 (61.2%)	407 (66.5%)	33 (55.0%)
≥65 but <75	199 (32.4%)	172 (28.1%)	24 (40.0%)
≥75	39 (6.4%)	33 (5.4%)	3 (5.0%)
Race [n(%)]			
Caucasian/White	523 (85.2%)	548 (89.5%)	0
Black	27 (4.4%)	16 (2.6%)	0
Asian/Oriental	51 (8.3%)	35 (5.7%)	60 (100%)
Other	13 (2.1%)	13 (2.1%)	0
Region [n(%)]			
Western Europe	217 (35.3%)	208 (34.0%)	0
Eastern Europe	136 (22.1%)	161 (26.3%)	0
North America	75 (12.2%)	63 (10.3%)	0
South America	56 (9.1%)	62 (10.1%)	0
Other countries	130 (21.2%)	118 (19.3%)	60 (100%)
Body weight (kg)			
Median	72.0	74.0	57.70
Min : Max	34 : 172	34 : 172	39.8 : 86.8
Body surface area (m^2)			
Median	1.8	1.8	1.613
Min : Max	1 : 3	1 : 3	1.29 : 1.99

a EFC10262 試験は ITT 集団、EFC11885 試験は抗腫瘍効果のための評価可能対象集団

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dis_ptrandostrat_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_ptrandostrat_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 15:56)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_krm_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 15:59)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_i_t_x.rtf (12MAY2011 - 11:23)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:12)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_chemotherapy_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_chemotherapy_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:28)

3.1.4　疾患特性

2 試験における疾患特性を表 8に示す。

ECF10262 試験の 2 群間について、原発腫瘍部位（結腸：aflibercept 群 47.2%、プラセボ群 49.2%、直腸 S 状部-その他：20.6%、22.5%、直腸：32.2%、28.3%）、初回診断日からの月数の中央値（14.62 ヵ月、13.67 ヵ月）、転移病変数（なし：0.3%、1.0%、1 個：41.8%、44.1%、2 個以上：57.8%、54.9%）、転移臓器（肝：75.0%、70.2%、肺：44.3%、45.1%、リンパ節：28.3%、29.5%、腹膜：11.1%、14.3%）、肝転移のみの割合（25.0%、23.8%）はいずれも同程度であり、2 群間に差はなかった。

EFC11885 試験について、原発腫瘍部位は結腸（28.3%）、直腸 S 状部-その他（33.3%）、直腸（38.3%）がそれぞれ約 1/3 ずつ、初回診断日からの月数の中央値は 14.93 ヵ月、転移病変数は 1 個が 40.0%、2 個以上が 60.0%、転移臓器（肝：65.0%、肺：61.7%、リンパ節：26.7%、腹膜：23.3%）、肝転移のみの割合は 15.0%であった。

ECF10262 試験と EFC11885 試験ではほぼ同じ疾患特性であった。

表 8 - 疾患特性

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)[a]	**Aflibercept/Folfiri (N=612)[a]**	**Aflibercept/Folfiri (N=60)[a]**
Primary site [n(%)]			
Colon	302 (49.2%)	289 (47.2%)	17 (28.3%)
Recto sigmoid	136 (22.1%)	123 (20.1%)	20 (33.3%)
Rectum	174 (28.3%)	197 (32.2%)	23 (38.3%)
Other	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0
Histology type [n(%)]			
Adenocarcinoma	614 (100%)	612 (100%)	60 (100%)
Time from 1st diagnosis to randomization[b] (months)			
Median	13.67	14.62	14.93
Min : Max	2.4 : 214.7	2.1 : 325.1	3.7 : 89.6
Number of metastatic organs involved at baseline (excluding primary site) [n(%)]			
0	6 (1.0%)	2 (0.3%)	0
1	271 (44.1%)	256 (41.8%)	24 (40.0%)
>1	337 (54.9%)	354 (57.8%)	36 (60.0%)
Metastatic organs involved at baseline[c] (excluding primary site) [n(%)]			
Liver	431 (70.2%)	459 (75.0%)	39 (65.0%)
Lung	277 (45.1%)	271 (44.3%)	37 (61.7%)
Lymph nodes	181 (29.5%)	173 (28.3%)	16 (26.7%)
Peritoneum	88 (14.3%)	68 (11.1%)	14 (23.3%)
Metastatic organs involved at baseline class (excluding primary site)[n(%)]			
No liver metastasis, or liver and other metastases	468 (76.2%)	459 (75.0%)	51 (85.0%)
Liver metastasis only	146 (23.8%)	153 (25.0%)	9 (15.0%)

a EFC10262 試験は ITT 集団、EFC11885 試験は抗腫瘍効果のための評価可能対象集団

b EFC11885 試験ではランダム化を初回治験薬投与までと読み替える

c 10%以上の転移臓器（重複あり）

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_diseaseindiag_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_diseaseindiag_i_t_i.rtf (05MAY2011 -16:00)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_diseasestudyIRCINV_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_diseasestudyIRCINV_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:01)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_cancerdiagnosis_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_cancerdiagnosis_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:28)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_diseasestudy_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_diseasestudy_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:25)

3.1.5　癌に対する治療歴

2 試験における癌に対する治療歴を表 9に示す。

ECF10262 試験の 2 群間について、前化学療法の目的別（補助療法のみ：aflibercept 群 9.8%、プラセボ群 10.4%、進行癌に対する治療のみ：73.5%、72.0%、両方の治療：16.7%、17.6%）の割合は同程度であり、レジメンの内容、補助療法完了後から 6 ヵ月以内の再発被験者の割合（96.7%、92.2%）、オキサリプラチンの使用期間の中央値（5.19 ヵ月、5.13 ヵ月）もほぼ同じであった。なお、2 名の被験者がオキサリプラチンの投与を受けておらず（aflibercept 群の進行癌に対する治療 1 名、プラセボ群の両方の治療 1 名）、治験実施計画書違反と報告された。生物学的製剤（ほとんどがベバシズマブ、表 7）を併用していたのは32.7%、34.7%であり、主に進行癌に対する治療のみを受けていた被験者であった。進行癌に対する治療目的で使用された化学療法完了後からランダム化までの期間の中央値（2.50 ヵ月、2.27 ヵ月）、その奏効率（44.6%、40.9%）、補助療法からランダム化までの期間の中央値（4.47 ヵ月、3.50 ヵ月）についても 2 群間にほとんど差はなかった。また、前放射線療法（20.4%、22.3%）、前手術療法（83.8%、83.1%）の実施割合にも差はなかった。

EFC11885 試験について、前化学療法のレジメンの内容はベースとなるオキサリプラチン+5-FU／カペシタビンがほぼ全例に用いられていたことは海外試験と同じであったが、それらに生物学的製剤を上乗せしている被験者は 85.0%と多く、主にベバシズマブの併用（表 7）によるものであった。オキサリプラチンの使用期間が 6.26 ヵ月と ECF10262 試験に比べて 1 ヵ月程度長く、進行癌に対する治療目的で使用された化学療法完了後から初回治験薬投与までの期間が 1.18 ヵ月と ECF10262 試験に比べて 1 ヵ月程度短かった。また、前手術療法の実施割合は 76.7%と同程度であったが、前放射線療法の実施割合が 5.0%と低かった。

EFC11885 試験では生物学的製剤（主にベバシズマブ）の併用例が多く、化学療法完了後から初回治験薬投与までの期間が短かった。その他、EFC11885 試験では放射線療法が少なかった以外はほぼ同じ治療歴であった。

表 9 - 癌に対する前治療

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)[a]	**Aflibercept/Folfiri (N=612)[a]**	**Aflibercept/Folfiri (N=60)[a]**
Prior chemotherapy [n(%)]	614 (100%)	612 (100%)	60 (100%)
Neoadjuvant/Adjuvant only[b]	64 (10.4%)	60 (9.8%)	8 (13.3%)
(Relapsed within 6 months)	59 (92.2%)	58 (96.7%)	8 (100%)
L-OHP only	0	1 (1.7%)	0
L-OHP + Fluoropyrimidine	54 (84.4%)	50 (83.3%)	6 (75.0%)
L-OHP + Fluoropyrimidine + biologic agent	10 (15.6%)	9 (15.0%)	2 (25.0%)
Advanced only[b]	442 (72.0%)	450 (73.5%)	44 (73.3%)
No L-OHP	0	1 (0.2%)	0
L-OHP only	2 (0.5%)	0	0
L-OHP + Fluoropyrimidine	267 (60.4%)	279 (62.1%)	3 (6.8%)
L-OHP + Fluoropyrimidine + biologic agent	173 (39.1%)	170 (37.9%)	41 (93.2%)
Neoadjuvant/Adjuvant + Advanced[b]	108 (17.6%)	102 (16.7%)	8 (13.3%)
Neoadjuvant/Adjuvant			
No L-OHP	92 (85.2%)	87 (85.3%)	3 (37.5%)
L-OHP based	16 (14.8%)	15 (14.7%)	5 (62.5%)
Advanced			
No L-OHP	1 (0.9%)	0	0
L-OHP based	107 (99.1%)	102 (100%)	8 (100%)
L-OHP only	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0
L-OHP + Fluoropyrimidine	75 (70.1%)	80 (78.4%)	0
L-OHP + Fluoropyrimidine + biologic agent	30 (28.0%)	21 (20.6%)	8 (100%)
Best overall response to advanced chemotherapy [n(%)]			
Number[c]	550	552	52
Complete response	31 (5.6%)	19 (3.4%)	0
Partial response	194 (35.3%)	227 (41.1%)	25 (48.1%)
Stable disease	211 (38.4%)	207 (37.5%)	23 (44.2%)
Progressive disease	81 (14.7%)	79 (14.3%)	4 (7.7%)
Not applicable	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Not evaluable	9 (1.6%)	6 (1.1%)	0
Unknown/Missing	23 (4.2%)	13 (2.4%)	0
Duration of oxaliplatin treatment (months)			
Number	613	610	60
Median	5.13	5.19	6.26
Min : Max	0.5 : 22.8	0.1 : 23.9	1.7 : 33.0

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)[a]	Aflibercept/Folfiri (N=612)[a]	Aflibercept/Folfiri (N=60)[a]
Time from end of advanced chemotherapy to randomization (months)[d]			
Number	549	552	52
Median	2.27	2.50	1.18
Min : Max	0.3 : 42.8	0.4 : 57.4	1.0 : 21.1
Time from end of neoadjuvant/adjuvant treatment to randomization (months)[d]			
Number[e]	64	60	8
Median	3.50	4.47	4.29
Min : Max	0.8 : 28.6	0.9 : 27.3	1.2 : 12.4
Prior surgery [n(%)]	510 (83.1%)	513 (83.8%)	46 (76.7%)
Prior radiotherapy [n(%)]	137 (22.3%)	125 (20.4%)	3 (5.0%)

略語：L-OHP；オキサリプラチン

a EFC10262 試験は ITT 集団、EFC11885 試験は抗腫瘍効果のための評価可能対象集団

b 下の細項目の分母とする

c 例数は Advanced only 及び Advanced の合計、下の細項目の分母とする

d EFC11885 試験ではランダム化を初回治験薬投与と読み替える

e 補助療法から直接ランダム化された被験者のみを対象

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_prtherapy_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prtherapy_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:13)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_priorsurg_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_priorsurg_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:14)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/dem_priorrad_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_priorrad_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:16)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_chemotherapy_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_chemotherapy_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:28)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_prtherapy_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prtherapy_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:13)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_priorsurg_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_priorsurg_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:15)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dem_priorrad_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_priorrad_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:16)

3.1.6　曝露状況

2 試験の曝露状況を表 10に示す。

ECF10262 試験について、aflibercept／プラセボあるいは FOLFIRI を 1 サイクル以上投与された被験者は aflibercept 群 611 名、プラセボ群 605 名であり、いずれかを投与されたサイクル数の中央値は 9.0 サイクル（範囲：1～50）、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の中央値はそれぞれ 7.0 サイクル、8.0 サイクル、総投与量の中央値は 28.00 mg/kg、32.00 mg/kg（プラセボ群は 4 mg/kg/回として算出）、相対用量強度（RDI）の中央値は 0.83、0.92 であった。併用する FOLFIRI に関して、イリノテカンの投与サイクル数の中央値はそれぞれ 9.0 サイクル、8.0 サイクル、総投与量の中央値は 1472.50 mg/m^2、1440.0 mg/m^2、RDI の中央値は 0.84、0.91、5-FU の投与サイクル数の中央値はそれぞれ 9.0 サイクル、8.0 サイクル、総投与量の中央値は 22702.44 mg/m^2、22400.00 mg/m^2、RDI の中央値は 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。

EFC11885 試験について、aflibercept のサイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～26）、総投与量の中央値は 26.76 mg/kg、RDI の中央値は 0.72 であった。併用する FOLFIRI に関して、イリノテカンのサイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～31）、総投与量の中央値は 1249.08 mg/m^2、RDI の中央値は 0.65、5-FU のサイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～31）、総投与量の中央値は 19526.79 mg/m^2、RDI の中央値は 0.71 であった。

概して、ECF10262 試験の 2 群間に差はなく、EFC11885 試験は ECF10262 試験と同程度の曝露量であった。

表 10 - 曝露状況（安全性解析対象集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/ Folfiri (N=605)	**Aflibercept/Folfiri (N=611)**	**Aflibercept/Folfiri (N=62)**
Number of cycles received by patient[a]			
Median	8.0	9.0	8.0
Min : Max	1 : 67	1 : 50	1 : 31
Placebo/aflibercept[b] Number of cycles received by patient			
Median	8.0	7.0	8.0
Min : Max	1 : 67	1 : 35	1 : 26
Total cumulative dose received (mg/kg)[c]			
Median	32.00	28.00	26.76
Min : Max	0.6 : 266.4	3.8 : 140.0	3.9 : 103.2
Actual dose intensity (mg/kg/week)[d]			
Median	1.84	1.66	1.45
Min : Max	0.3 : 2.1	0.1 : 2.1	0.3 : 2.0
Relative dose intensity[e]			
Median	0.92	0.83	0.72
Min : Max	0.2 : 1.1	0.1 : 1.1	0.2 : 1.0
Irinotecan[f] Number of cycles received by patient			
Median	8.0	9.0	8.0
Min : Max	1 : 67	1 : 50	1 : 31
Total cumulative dose received (mg/m^2)			
Median	1440.00	1472.50	1249.08
Min : Max	0.0 : 11948.1	0.0 : 9046.1	175.0 : 5053.4
Actual dose intensity (mg/m^2/week)[d]			
Median	82.08	75.60	58.62
Min : Max	0.0 : 95.0	0.0 : 95.0	30.7 : 91.3

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/ Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)	Aflibercept/Folfiri (N=62)
Relative dose intensity[e]			
Median	0.91	0.84	0.65
Min : Max	0.0 : 1.1	0.0 : 1.1	0.3 : 1.0
5-FU[g]			
Number of cycles received by patient			
Median	8.0	9.0	8.0
Min : Max	1 : 67	1 : 50	1 : 31
Total cumulative dose received (mg/m^2)			
Median	22400.00	22702.44	19526.79
Min : Max	0.0 : 185874.8	409.0 : 126701.4	2722.2 : 86740.3
Actual dose intensity (mg/m^2/week) [d]			
Median	1276.38	1165.56	991.66
Min : Max	0.0 : 1477.3	177.0 : 1491.3	659.7 :1414.8
Relative dose intensity[e]			
Median	0.91	0.83	0.71
Min : Max	0.0 : 1.1	0.0 : 1.1	0.5 : 1.0

a Aflibercept／プラセボ、FOLFIRI のいずれかの薬剤を投与されたサイクル数を対象
b Aflibercept／プラセボを投与されたサイクル数を対象
c プラセボの投与量は 1 回 4 mg/kg として算出
d Actual dose intensity=Total cumulative dose received / (date of last cycle day 1 – date of first cycle day 1 + 14)/7
e Relative dose intensity=Actual dose intensity/planned dose intensity
f イリノテカンを投与されたサイクル数を対象
g 5-FU を投与されたサイクル数を対象
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/cdc_expo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_expo_s_t_i.rtf (12MAY2011 - 10:43)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/cdc_expoafpl_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_expoafpl_s_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:01)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/cdc_expoirino_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_expoirino_s_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:02)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/cdc_expo5fu_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_expo5fu_s_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:02)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_std_duration_onco_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_std_duration_onco_s_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:29)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_duration_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_duration_aflibercept_s_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:31)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_duration_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_duration_irinotecan_s_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:31)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_duration_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_duration_5fu_s_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:32)

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　評価項目及び解析方法

2 試験における有効性評価方法の比較を表 11に示す。

OS に関して、EFC10262 試験では ITT 集団（ランダム化されたすべての被験者）を対象とし、ランダム化された投与群で解析を行ったが、EFC11885 試験では安全性解析対象集団（試験薬［治験薬又は FOLFIRI］の投与を 1 回以上受けた被験者）を対象に行った。観察開始日は EFC10262 試験ではランダム化された日、EFC11885 試験では初回治験薬投与日であった。2 試験とも Kaplan-Meier 法により中央値、及び 95.34% CI（EFC10262 試験）又は 95% CI（EFC11885 試験）を推定した。さらに、EFC10262

試験ではベバシズマブ前治療、ECOG PS による層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比の推定値により aflibercept の上乗せ効果を検証した。

PFS に関して、2 試験とも OS と同じ解析対象集団を用いて、中央値、及び 99.99% CI（EFC10262 試験）又は 95% CI（EFC11885 試験）を推定し、EFC10262 試験では同様の方法を用いて aflibercept の上乗せ効果を検証した。イベントは第三者評価による PD（画像による腫瘍評価）、あらゆる死亡とした。画像による腫瘍評価の間隔はいずれも 6 週間とした。

奏効率に関して、2 試験とも EP 集団（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）を対象に行った。EFC10262 試験では RECIST 1.0 を用い、EFC11885 試験では RECIST 1.1 を用いて評価し、奏効例についてはいずれも 4 週以後の奏効の確定を必要とした。評価は PFS と同様、第三者評価に基づいて評価を行った。

2 試験間で解析対象集団、OS、PFS（中央値、及び 99.99%、95.34% CI 又は 95% CI の推定）及び奏効率の算出方法にほとんど違いはなかった。

表 11 - 有効性評価方法の比較

評価項目	EFC10262	EFC11885
全生存期間		
解析対象集団	ITT 集団[a] ランダム化された投与群で解析	安全性解析対象集団[b]
解析方法	Kaplan-Meier 法 ベバシズマブ前治療、ECOG PS による層別ログランク検定 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた推定ハザード比	Kaplan-Meier 法
観察開始日	ランダム化された日	初回治験薬投与日
イベント	あらゆる死亡	あらゆる死亡
センサー	生存の最終確認日、カットオフ日のいずれか早い日	生存の最終確認日、カットオフ日のいずれか早い日
無増悪生存期間		
解析対象集団	ITT 集団[a] ランダム化された投与群で解析 独立判定委員会評価	安全性解析対象集団[b] 独立画像判定委員会評価
解析方法	Kaplan-Meier 法 ベバシズマブ前治療、ECOG PS による層別ログランク検定 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた推定ハザード比	Kaplan-Meier 法
観察開始日	ランダム化された日	初回治験薬投与日
イベント	PD（画像による腫瘍評価）、あらゆる死亡（次治療、欠測値は問わない）	PD（画像による腫瘍評価）、あらゆる死亡（次治療は問わない）
センサー	PD のない最終腫瘍評価日、カットオフ日のいずれか早い日	PD のない最終腫瘍評価日、カットオフ日のいずれか早い日
奏効率		
解析対象集団	EP 集団[c] ランダム化された投与群で解析 独立判定委員会評価	EP 集団[c] 独立画像判定委員会評価
解析方法	層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定	-
腫瘍評価方法	RECIST 1.0 4 週以後の確定必要 独立判定委員会評価	RECIST 1.1 4 週以後の確定必要 独立画像判定委員会評価
腫瘍評価頻度	6 週ごと	6 週ごと

a ITT 集団：ランダム化されたすべての被験者を対象とし、ランダム化された投与群で解析

b 安全性解析対象集団：試験薬（治験薬又は FOLFIRI）の投与を 1 回以上受けた被験者

c EP 集団：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（初回評価までに死亡、PD 例は含む）

3.2.2　OS

3.2.2.1　主解析

EFC10262 試験

OS の結果を表 12に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 2に示す。

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。いずれの投与群でも、追跡調査期間の中央値は生存期間の中央値より十分長く、センサーとされた被験者の大多数は試験のカットオフによるものであった（aflibercept 群では 201 名中 193 名、プラセボ群では 149 名中 144 名）。イベント発生率と併せて、OS に関するデータは十分な成熟性が得られたと考えられた。

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、事前に規定した有効性限界 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%低下することが検証された。

プラセボ群で認められた OS の中央値は 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。

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（18 ヵ月）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、OS の中央値でみられた以上に aflibercept の効果があることが窺われた。

カットオフ日にイベントが発生していなかった被験者は両群全体で 363 名であった。プラセボ群では 149 名（24.3%）がカットオフ日に生存していたのに対し、aflibercept 群では 201 名（32.8%）が生存していた。残りの 13 名（aflibercept 群 8 名、プラセボ群 5 名）はカットオフ日の 2 ヵ月以上前にセンサーとなった。プラセボ群では 5 名全員が追跡不能であったのに対し、aflibercept 群では 2 名が追跡不能、6 名が同意の撤回であった（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 14.2.6.1.1.4.1 項]）。

EFC11885 試験

OS の結果を表 12に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 3に示す。

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。

表 12 - OS の主解析の要約-Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団）

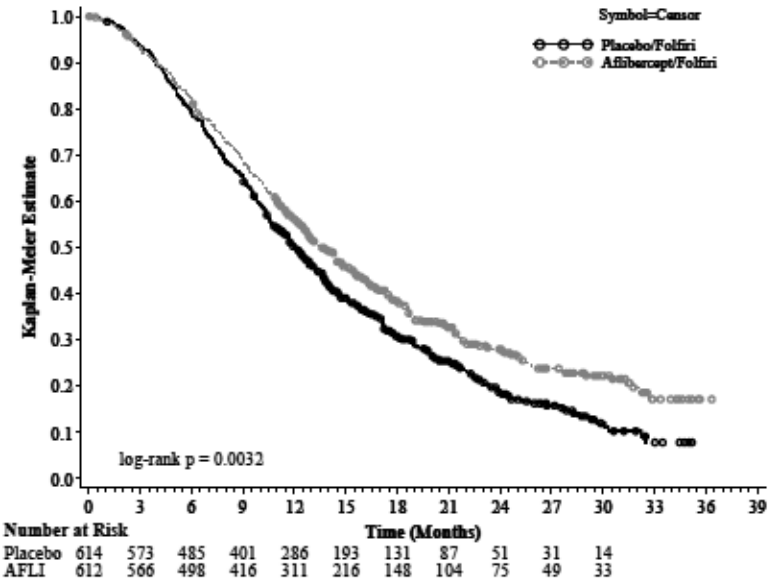
	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)	**Aflibercept/Folfiri (N=612)**	**Aflibercept/Folfiri (N=62)**
Number of death events, n/N(%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)	41 (66.1%)
25% quantile overall survival [95.34% CI] (months)	6.83 [6.144-7.589]	7.62 [6.571-8.476]	9.23 [6.308-11.203]
Median overall survival [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 2 - OS の Kaplan-Meier 曲線（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011

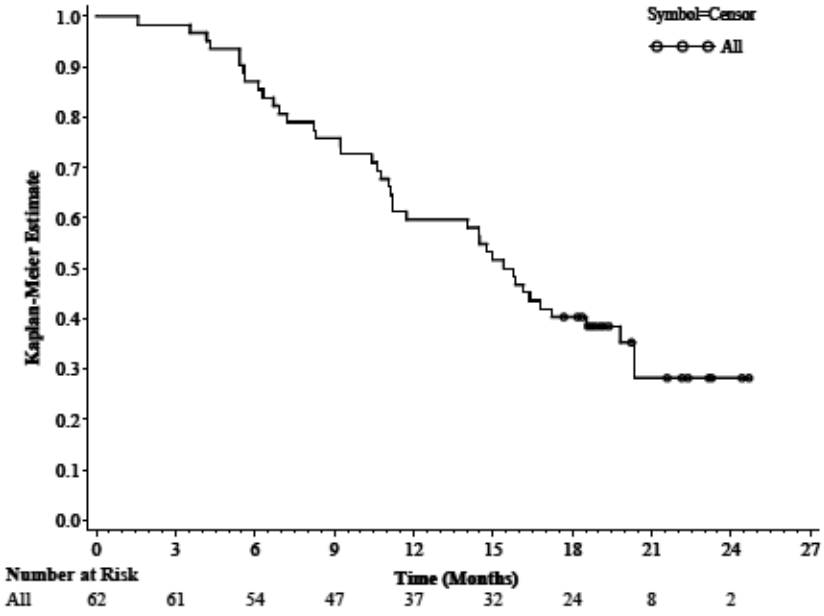
Median follow-up time = 22.28 in months

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_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_os_l_g_l.rtf (07JUN2011 - 12:10)

図 3 - OS の Kaplan-Meier 曲線（EFC11885）（ITT 集団）



Cutoff date=[redacted]-AUG-2015

PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_t_g_l.rtf (01OCT2015 - 5:05)

3.2.2.2 副次解析

3.2.2.2.1 ランダム化時の層別因子による解析（EFC10262 試験のみ）

ランダム化層別因子による OS のサブグループ解析の結果を表 13に示し、forest plot を図 4に示す。

ランダム化層別因子（ベバシズマブ前治療、ECOG PS）ごとのサブグループにおいて、Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群と層別因子の交互作用を検討することにより、治療効果の一貫性を評価した。2 つの層別因子に関して、両側 10%有意水準において交互作用は認められず、層別因子によって定義されたサブグループのいずれにおいても一貫した治療効果が認められた。

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。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。

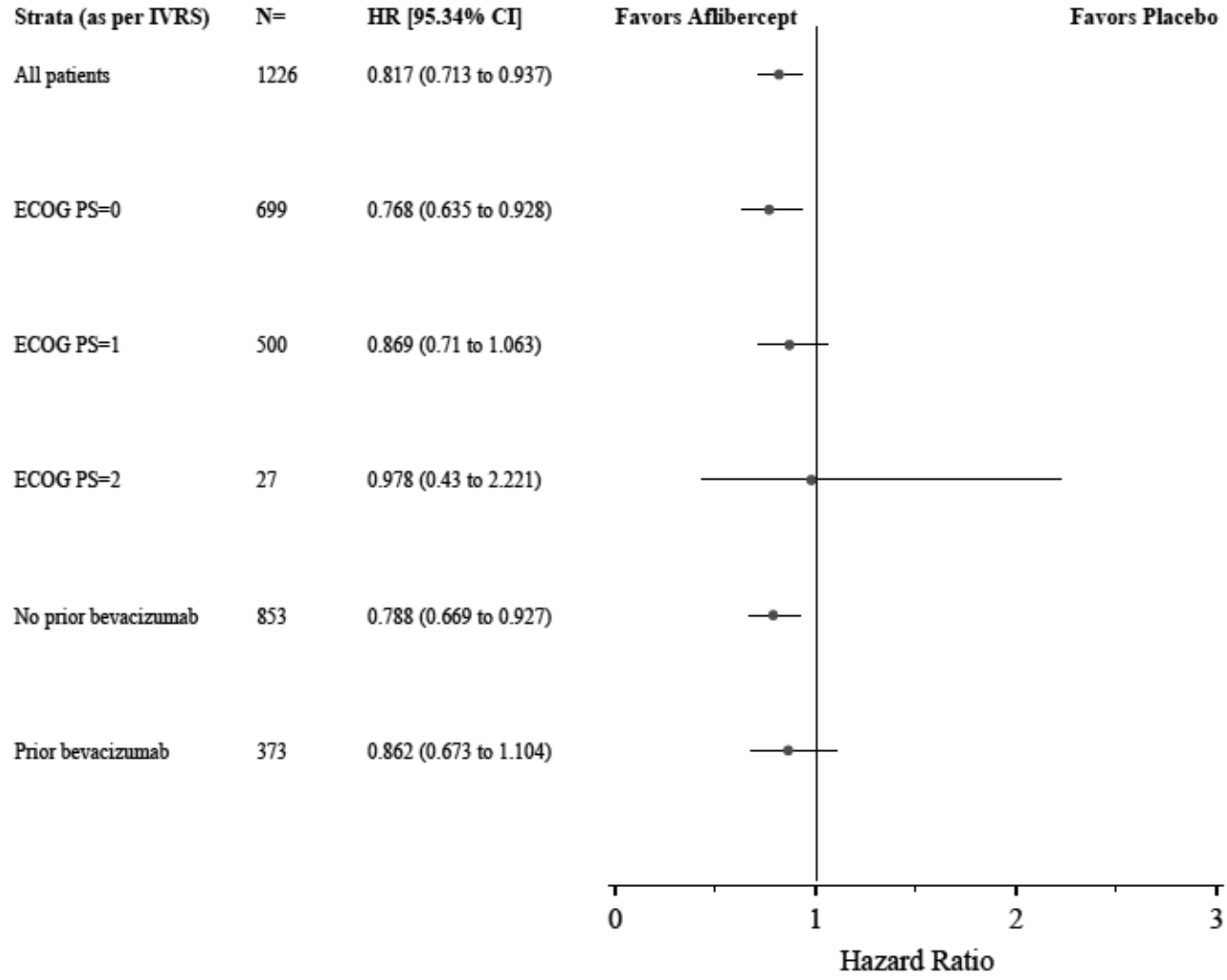
ECOG PS 0 及び 1 においても、プラセボ群に対して aflibercept 群に OS の改善が認められたが、aflibercept 群とプラセボ間の OS の中央値の差は、ベースライン時に ECOG PS が 1（10.7 ヵ月と 10.1 ヵ月）よりも、ECOG PS が 0（16.9 ヵ月と 14.1 ヵ月）で差が大きかった。ECOG PS が 2 のサブグループでは、被験者数が少なく（n＝27）、結論づけることはできなかった。

表 13 - OS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）の要約（EFC10262）（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)

図 4 - OS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Note: HR : Hazard Ratio, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: Performance status,IVRS: Interactive Response Voice System
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_osforestplt_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osforestplt_l_g_l.rtf (05MAY2011 - 16:03)

3.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性による解析（EFC10262 試験のみ）

Cox 比例ハザードモデルを用いて、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に従って、OS に及ぼす治療効果の一貫性をさらに評価した。

人口統計学的特性による OS のサブグループ解析の結果を表 14に示し、forest plot を図 5に示す。

人口統計学的特性（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特性サブグループとの間に交互作用はなく、人口統計学的特性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唆された。

表 14 - OS のサブグループ解析（人口統計学的特性）の要約（EFC10262）（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)	
Age				
Age <65	12.5 (11.40 to 13.77)	14.5 (13.01 to 16.85)	0.796 (0.67 to 0.945)	0.6830
Age >=65	11.3 (9.66 to 12.65)	12.6 (10.97 to 14.39)	0.853 (0.682 to 1.066)	
Gender				
Male	11.6 (10.41 to 12.55)	13.4 (12.12 to 14.95)	0.83 (0.696 to 0.989)	0.5941
Female	12.9 (11.17 to 14.23)	14.3 (12.39 to 17.61)	0.776 (0.625 to 0.963)	
Race				
Caucasian/White	12.1 (10.64 to 13.11)	13.8 (12.48 to 15.44)	0.8 (0.691 to 0.925)	0.9687
Other	12.3 (10.68 to 17.12)	13.0 (11.07 to 18.14)	0.831 (0.561 to 1.23)	
Region				
Western Europe	11.9 (10.02 to 14.06)	12.3 (10.41 to 14.46)	0.891 (0.712 to 1.114)	0.6526
Eastern Europe	12.4 (10.55 to 13.77)	15.9 (12.91 to 19.02)	0.697 (0.519 to 0.934)	
North America	12.9 (10.22 to 18.83)	17.9 (11.37 to 23.39)	0.691 (0.442 to 1.079)	
South America	13.6 (9.89 to 17.08)	15.2 (13.01 to 21.26)	0.838 (0.53 to 1.324)	
Other Countries	11.6 (9.59 to 13.21)	11.6 (9.63 to 13.90)	0.891 (0.67 to 1.186)	

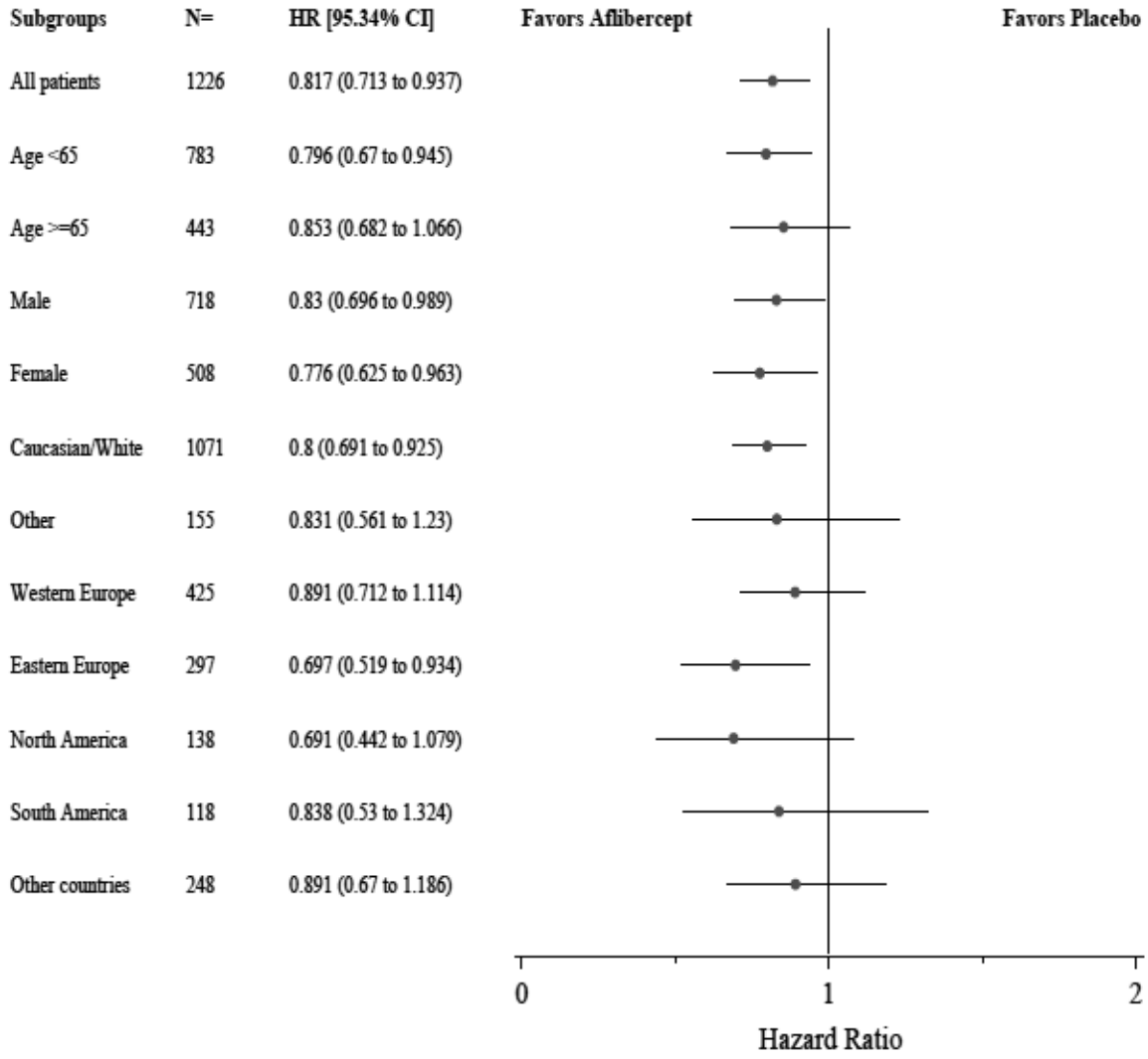
Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011

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_oshr1_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_oshr1_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:23)

図 5 - OS のサブグループ解析（人口統計学的特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Note: HR : Hazard Ratio
Other countries = Australia, New Zeland, South Africa and Korea
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_osforestpltcov_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osforestpltcov_l_g_l.rtf (05MAY2011 - 16:05)

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）による OS のサブグループ解析の結果を表 15に示し、forest plot を図 6に示す。

ベースライン特性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%有意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%有意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く、人口統計学的特性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唆された。

表 15 - OS のサブグループ解析（ベースライン特性）の要約（EFC10262）（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 hypertension				
No	11.7 (10.41 to 13.11)	12.7 (11.17 to 14.39)	0.883 (0.74 to 1.054)	0.1309
Yes	12.7 (10.78 to 14.00)	15.5 (12.91 to 18.56)	0.714 (0.577 to 0.884)	
Number of metastatic organs involved				
> 1	10.5 (9.72 to 12.06)	12.1 (10.71 to 13.11)	0.825 (0.692 to 0.982)	0.6992
<= 1	13.7 (12.29 to 16.30)	16.0 (14.42 to 20.86)	0.767 (0.618 to 0.953)	
Liver Metastasis only				
No	12.3 (11.07 to 13.73)	13.2 (12.06 to 15.28)	0.868 (0.742 to 1.015)	0.0899
Yes	11.4 (9.86 to 12.88)	14.4 (12.68 to 18.04)	0.649 (0.492 to 0.855)	
Location of primary tumor				
Colon	10.6 (9.66 to 12.06)	12.9 (11.50 to 16.16)	0.739 (0.607 to 0.899)	0.1421
Recto sigmoid/Other	14.1 (12.71 to 17.08)	14.3 (12.35 to 16.39)	1.039 (0.772 to 1.4)	
Rectum	12.6 (10.35 to 14.55)	13.5 (11.93 to 15.87)	0.806 (0.629 to 1.031)	

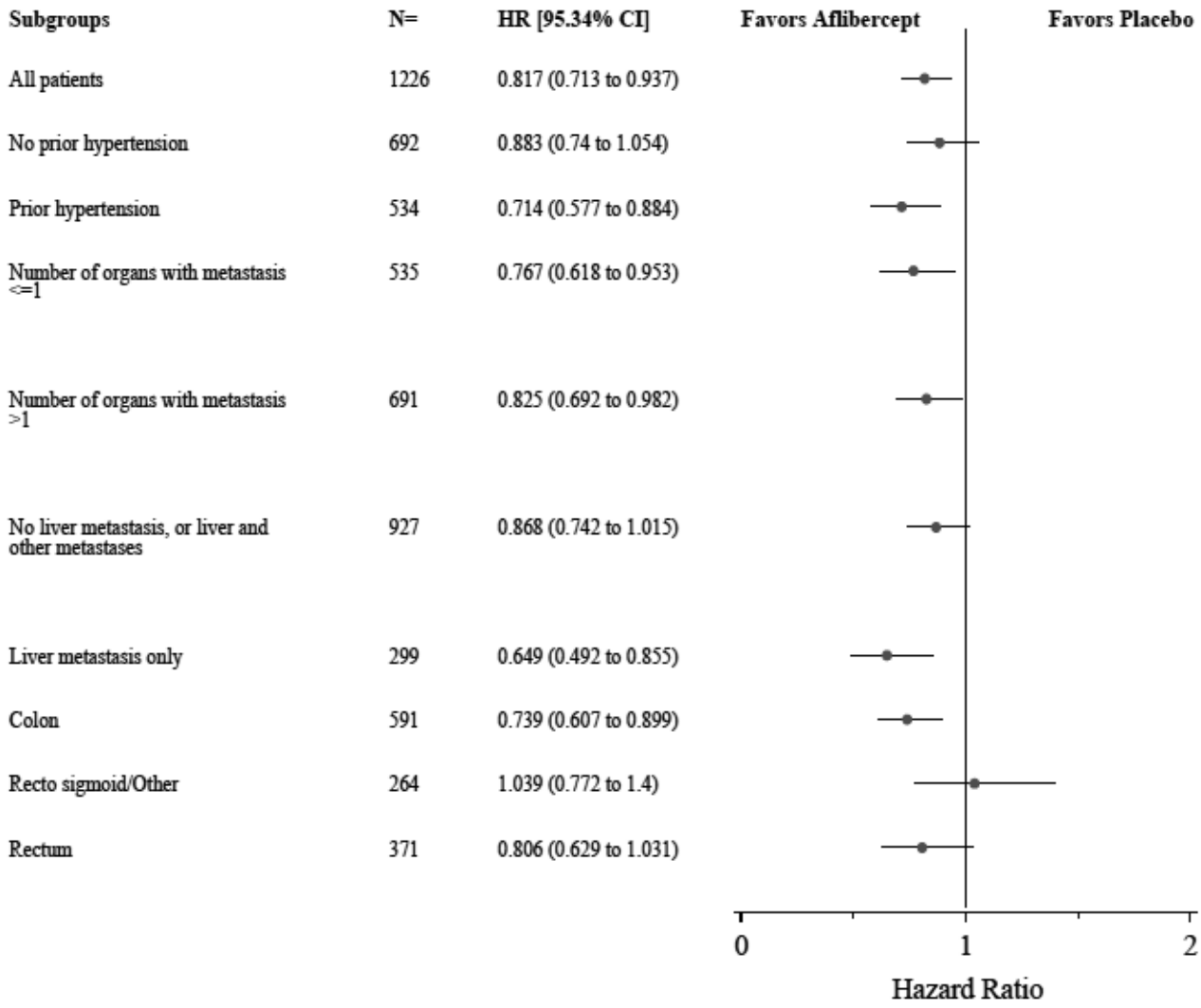
Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011

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_oshr2_l_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_oshr2_l_t_l.rtf (05MAY2011 - 17:24)

図 6 - OS のサブグループ解析（ベースライン特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Note: HR : Hazard Ratio
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_osforestpltcov_I_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osforestpltcov1_I_g_I.rtf (05MAY2011 - 16:05)

3.2.2.2.3 多変量解析（EFC10262 試験のみ）

OS の多変量解析の結果を表 16に示す。

多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析をベースラインの予後因子の不均衡に起因する潜在的な交絡因子を除外し、統計学的検定手法の効率を高めるために実施した。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／地域を用いた。

Edwards 法(12)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）。

表 16 - OS の多変量解析（EFC10262）（ITT 集団）

Prognostic factors	Hazard ratio (95.34% CI)	P-value
Treatment: Aflibercept/FOLFIRI vs Placebo/FOLFIRI	0.817 [0.713 ; 0.936]	0.0032
ECOG PS: 1 vs 0	1.683 [1.465 ; 1.935]	<.0001
ECOG PS: 2 vs 0	3.625 [2.395 ; 5.486]	<.0001
Prior bevacizumab: Yes vs No	1.165 [1.003 ; 1.353]	0.0425
Age (years): ≥65 vs <65	1.179 [1.020 ; 1.363]	0.0233
Prior hypertension: Yes vs No	0.785 [0.682 ; 0.904]	0.0007
Number of met. organs inv. as per IRC: >1 vs (0-1)	1.446 [1.258 ; 1.663]	<.0001

Cutoff date =[redacted]FEB2011
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_os_edwithtrt_l_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_os_edwithtrt_l_t_x.rtf (06MAY2011 - 22:32)

3.2.2.3　感度解析（EFC10262 試験のみ）

ECOG PS = 2 で試験に組み入れられた被験者数が少なかったことから、生存データに関する非層別ログランク検定を感度解析として実施した。

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）（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 14.2.6.1.3.1.1 項]）。

3.2.3　PFS

3.2.3.1　主解析

EFC10262 試験

PFS の結果を表 17に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 7に示す。

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、計 847 イベント（aflibercept 群 393 イベント、プラセボ群 454 イベント）に基づいて実施した。

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。ランダム化時の層別因子による層別ログランク検定によ

り、2 つの投与群の PFS を比較したところ、プラセボ群に対して aflibercept 群に PFS の有意な延長が認められた（層別ログランク検定：p＝0.00007）。層別ハザード比の推定値は 0.758 [99.99% CI：0.578-0.995] であった。

また、統計解析計画書に従い、算出した 95%CI の推定値は 0.758 [95% CI：0.661-0.869] であった。

EFC11885 試験

PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 17に、Kaplan-Meier 曲線を図 8に示す。

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、センサーの内 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 17 - PFS の主解析の要約-Kaplan-Meier（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]**		

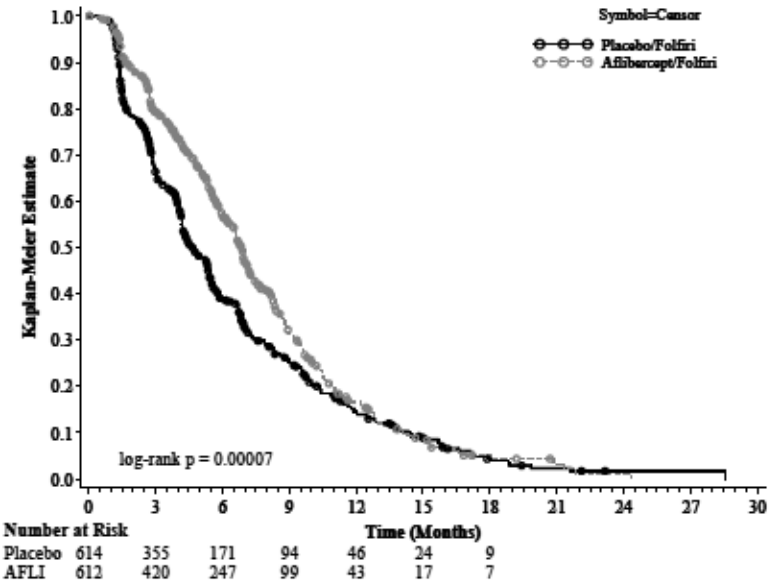
a EFC10262 試験は独立判定委員会、EFC11885 試験は独立画像判定委員会

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

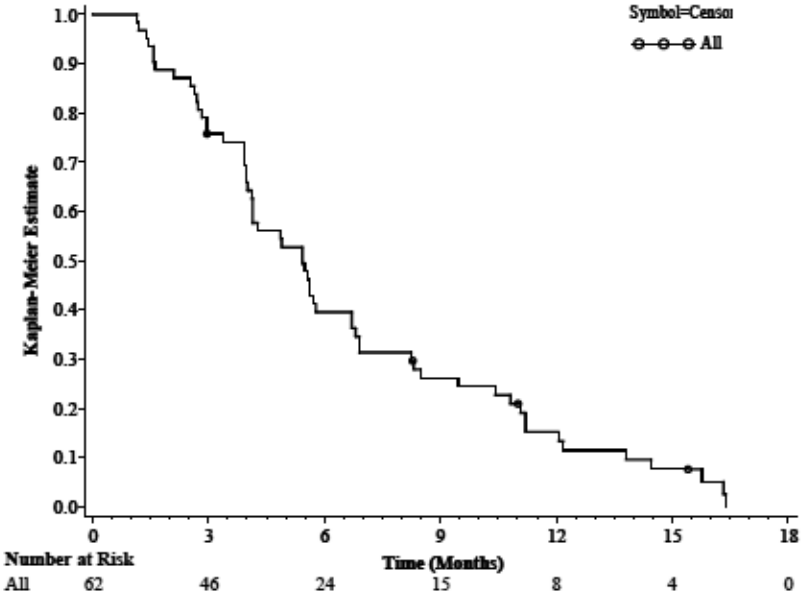
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:07)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_irrc_t_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:06)

図 7 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
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 0.0001.
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_l_g_l.rtf (05MAY2011 - 16:06)

図 8 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（独立画像判定委員会評価）（EFC11885）（ITT 集団）



Cutoff date=[redacted]-AUG-2015
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_irrc_t_g_l.rtf (01OCT2015 - 5:06)

3.2.3.2 副次解析

3.2.3.2.1 ランダム化時の層別因子による解析（EFC10262 試験）

ランダム化層別因子による PFS のサブグループ解析の結果を表 18に、forest plot を図 9に示す。

ランダム化層別因子（ベバシズマブ前治療、ECOG PS）ごとのサブグループにおいて、Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群と層別因子の交互作用を検討することにより、治療効果の一貫性を評価した。投与群と層別因子に関して、有意な交互作用は認められず、サブグループのいずれにおいても一貫した治療効果が認められた。

ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、プラセボ群と比較して aflibercept 群に PFS の改善が認められた。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。ベバシズマブ前治療ありにおいて、PFS の中央値は aflibercept 群では 6.7 ヵ月、プラセボ群では 3.9 ヵ月であった。ベバシズマブ前治療なしにおいては、aflibercept 群で 6.9 ヵ月、プラセボ群で 5.4 ヵ月であった。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。プラセボ群では 1.5 ヵ月の差がみられ、ベバシズマブ前治療がある患者では、aflibercept を上乗せする意義が大きいと考えられた。

ECOG PS 0 及び 1 のいずれのサブグループでも、aflibercept 群はプラセボ群と比較して PFS の改善が認められた。しかし、両群間の PFS の中央値の差は、ECOG PS 1（5.6 ヵ月と 4.1 ヵ月、1.5 ヵ月の差）よりも ECOG PS 0（7.2 ヵ月と 5.4 ヵ月、1.8 ヵ月の差）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）、結論づけることはできなかった。

表 18 - 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（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）

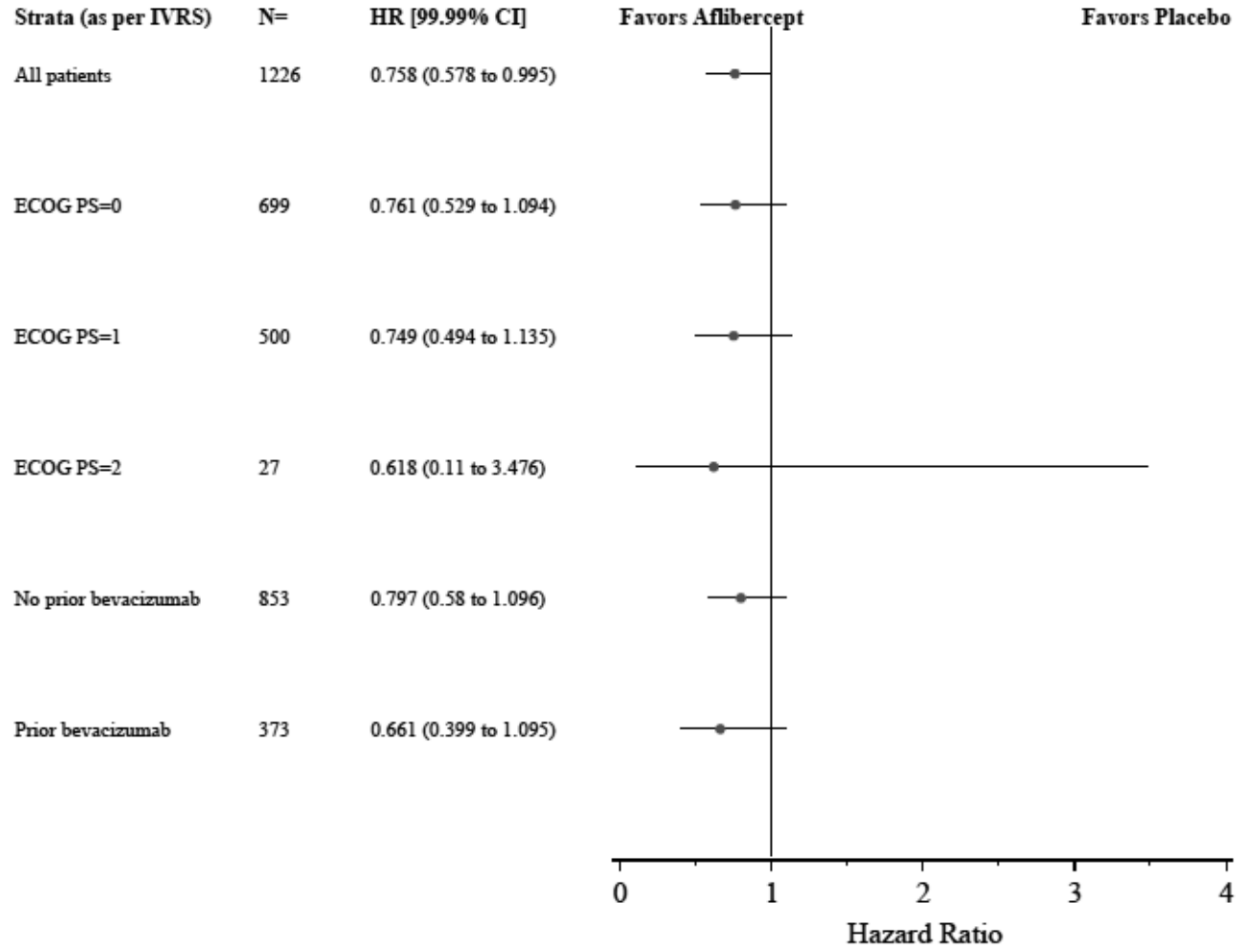
	Placebo/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Aflibercept/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Hazard Ratio (99.99% CI) vs Placebo/Folfiri	P-value for interaction[a]
All patients	4.7 (4.07 to 5.55)	6.9 (5.88 to 7.85)	0.758 (0.578 to 0.995)	
Prior bevacizumab				
No	5.4 (4.17 to 6.70)	6.9 (5.82 to 8.15)	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)

図 9 - PFS のサブグループ解析（ランダム化層別因子）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
Note: HR : Hazard Ratio, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IVRS: Interactive Response Voice System, PS: Performance status
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfsforestplt_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsforestplt_i_g_i.rtf (05MAY2011 - 16:10)

3.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性による解析

EFC10262 試験

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のサブグループで、Cox 比例ハザードモデルを用いてサブグループ解析を実施し、治療効果の一貫性をさらに評価した。

人口統計学的特性による PFS のサブグループ解析の結果を表 19に、forest plot を図 10に示す。

人口統計学的特性サブグループの解析では、各サブグループにおいて、プラセボ群と比較して aflibercept 群に PFS の改善が認められた。投与群と人口統計学的特性サブグループ間で有意な交互作用は認められず、人口統計学的特性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唆された。

表 19 - PFS のサブグループ解析（人口統計学的特性）の要約（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）

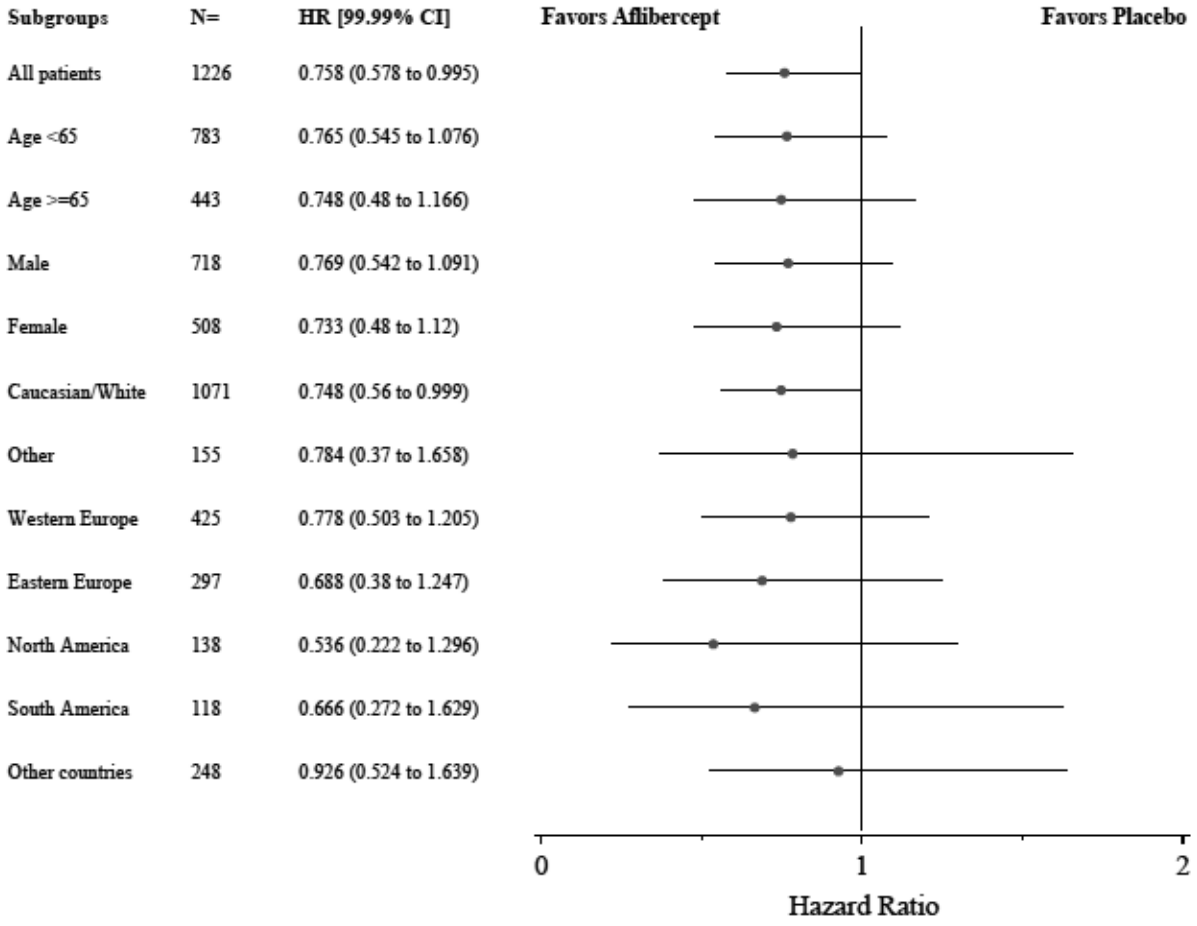
	Placebo/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Aflibercept/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Hazard Ratio (99.99% CI) vs Placebo/Folfiri	P-value for interaction[a]
All patients	4.7 (4.07 to 5.55)	6.9 (5.88 to 7.85)	0.758 (0.578 to 0.995)	
Age				
Age <65	4.9 (4.01 to 6.47)	6.9 (5.98 to 8.34)	0.765 (0.545 to 1.076)	0.9295
Age >=65	4.4 (3.02 to 6.51)	6.6 (5.03 to 8.64)	0.748 (0.48 to 1.166)	
Gender				
Male	4.8 (4.01 to 5.88)	6.9 (5.65 to 8.28)	0.769 (0.542 to 1.091)	0.7120
Female	4.5 (3.58 to 6.70)	6.8 (5.32 to 8.94)	0.733 (0.48 to 1.12)	
Race				
Caucasian/White	4.6 (4.01 to 5.59)	6.8 (5.75 to 8.15)	0.748 (0.56 to 0.999)	0.7701
Other	4.7 (2.73 to 8.97)	7.0 (4.80 to 11.37)	0.784 (0.37 to 1.658)	
Region				
Western Europe	4.7 (2.92 to 6.64)	6.6 (4.76 to 9.20)	0.778 (0.503 to 1.205)	0.3250
Eastern Europe	4.8 (3.98 to 7.26)	7.5 (5.75 to 8.97)	0.688 (0.38 to 1.247)	
North America	4.2 (2.20 to 9.56)	6.0 (3.94 to 15.34)	0.536 (0.222 to 1.296)	
South America	5.4 (2.86 to 9.00)	7.2 (5.55 to 9.92)	0.666 (0.272 to 1.629)	
Other Countries	4.2 (2.89 to 7.89)	6.2 (4.17 to 8.38)	0.926 (0.524 to 1.639)	

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_pfshr1_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfshr1_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:27)

図 10 - PFS のサブグループ解析（人口統計学的特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
Note: HR : Hazard Ratio
Other countries = Australia, New Zeland, South Africa and Korea
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfsforestpltcov_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsforestpltcov_l_g_l.rtf (05MAY2011 - 16:14)

ベースライン特性による PFS のサブグループ解析の結果を表 20に、forest plot を図 11に示す。

ベースライン特性のサブグループでは、各サブグループにおいて、プラセボ群と比較して aflibercept 群に PFS の改善が認められた。Cox 比例ハザードモデルでは、高血圧の既往歴（あり／なし）、転移臓器数（1 個以下／2 個以上）及び原発腫瘍部位（結腸／直腸／直腸 S 状部-その他）に関して、一貫した治療効果が認められた。しかし、OS と同様に 2 つの投与群と肝転移サブグループ間で有意な交互作用（10%有意水準）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。

表 20 - PFS のサブグループ解析（ベースライン特性）の要約（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）

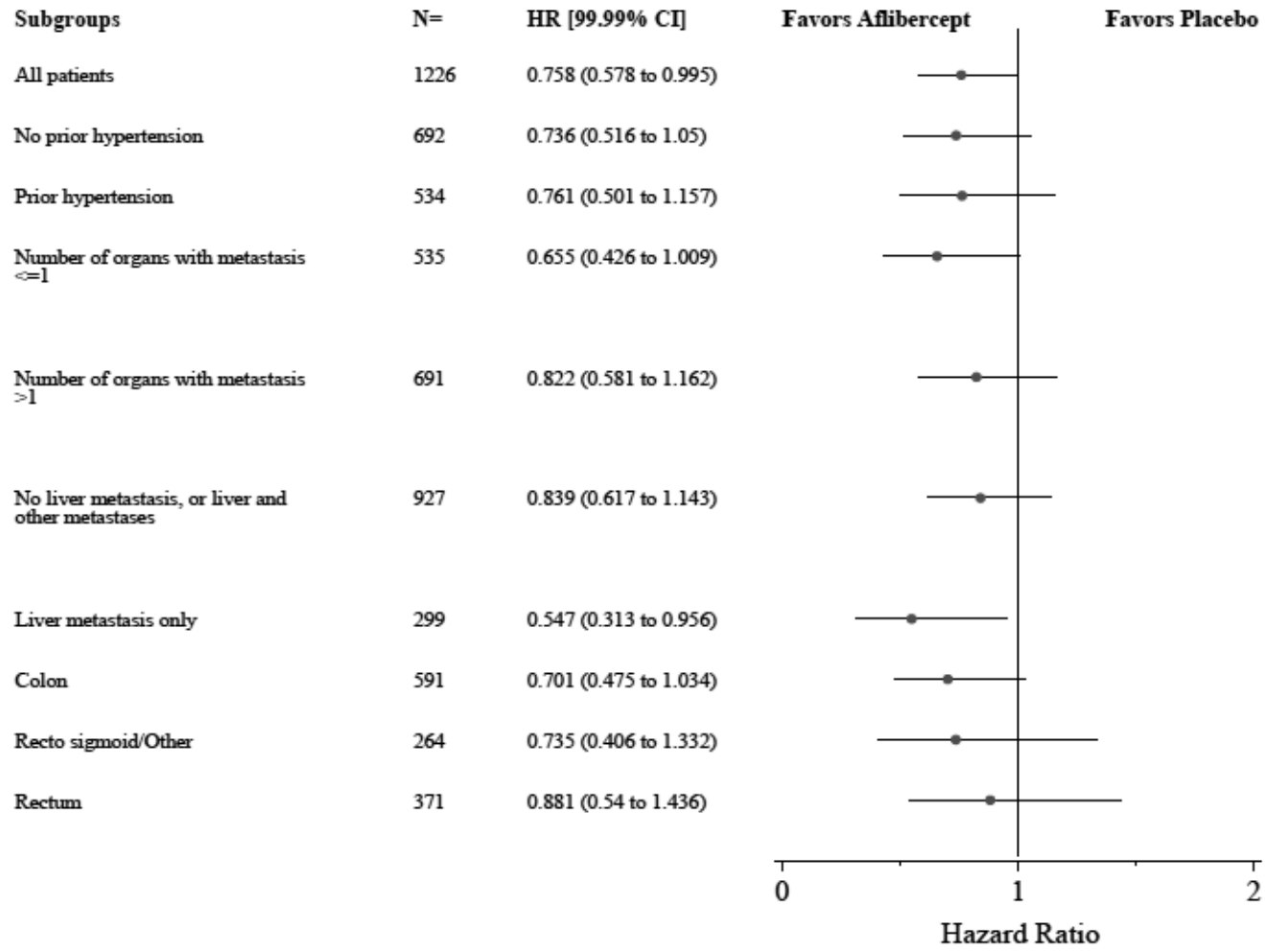
	Placebo/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Aflibercept/Folfiri Median (Months) (99.99% CI)	Hazard Ratio (99.99% CI) vs Placebo/Folfiri	P-value for interaction[a]
All patients	4.7 (4.07 to 5.55)	6.9 (5.88 to 7.85)	0.758 (0.578 to 0.995)	
Prior hypertension				
No	4.7 (3.91 to 5.75)	6.6 (5.49 to 8.15)	0.736 (0.516 to 1.05)	0.7876
Yes	4.5 (3.91 to 6.90)	7.0 (5.65 to 8.87)	0.761 (0.501 to 1.157)	
Number of metastatic organs involved				
> 1	4.7 (3.91 to 6.24)	6.4 (5.16 to 7.26)	0.822 (0.581 to 1.162)	0.1455
<= 1	4.5 (3.81 to 6.51)	7.5 (6.01 to 9.69)	0.655 (0.426 to 1.009)	
Liver Metastasis only				
No	5.3 (4.14 to 6.70)	6.6 (5.52 to 7.56)	0.839 (0.617 to 1.143)	0.0076
Yes	4.0 (2.76 to 5.52)	7.6 (5.75 to 10.28)	0.547 (0.313 to 0.956)	
Location of primary tumor				
Colon	4.3 (3.12 to 5.52)	6.9 (5.09 to 8.80)	0.701 (0.475 to 1.034)	0.3539
Recto sigmoid/Other	4.5 (3.88 to 6.97)	7.0 (5.39 to 9.92)	0.735 (0.406 to 1.332)	
Rectum	5.4 (3.91 to 7.85)	6.6 (5.45 to 8.38)	0.881 (0.54 to 1.436)	

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_pfshr2_l_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfshr2_l_t_l.rtf (05MAY2011 - 17:28)

図 11 - PFS のサブグループ解析（ベースライン特性）（forest plot）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
Note: HR : Hazard Ratio
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfsforestpltcov_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsforestpltcov1_l_g_l.rtf (05MAY2011 - 16:14)

EFC11885 試験

人口統計学的特性及びベースライン特性による PFS のサブグループ解析の結果を表 21に示す。

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おいてサブグループ解析を実施し、治療効果の一貫性を評価した。

全体の被験者数（62 名）が少ないため、層別因子ごとのサブグループの例数が少なく、検討はできなかった。

表 21 - PFS のサブグループ解析の要約（独立画像判定委員会評価）（EFC11885）（ITT 集団）

Subgroup	All (N=62)
ECOG PS	
0	5.62 (4.140 to 6.801)
>= 1	4.21 (2.957 to 9.462)
Prior bevacizumab	
No	4.86 (2.957 to 11.203)
Yes	5.49 (4.107 to 6.801)
Age	
< 65	4.14 (3.975 to 5.618)
>= 65	6.24 (4.271 to 8.476)
Sex	
Male	5.67 (4.140 to 8.246)
Female	4.27 (3.943 to 6.801)
Location of primary tumor	
Colon	5.78 (4.107 to 10.809)
Recto sigmod or other	5.42 (3.943 to 6.801)
Rectum	4.57 (3.910 to 6.899)
Histopathology[a]	
Well or moderately differentiated	5.55 (4.140 to 6.801)
Undifferentiated or poorly differentiated	2.96 (2.727 to 11.203)
Number of metastatic organs	
> 1	5.42 (3.943 to 6.702)
1	5.55 (4.107 to 9.462)
Only liver metastasis	
No	5.42 (4.107 to 6.702)
Yes	5.55 (2.103 to 8.476)
Prior adjuvant therapy	
No	5.42 (3.975 to 6.702)
Yes	5.62 (4.862 to 12.057)
Prior hypertension	
No	5.52 (3.975 to 8.312)
Yes	5.42 (3.943 to 6.702)

Cutoff date=[redacted]-AUG-2015

a The patient with unknown histopathology is excluded from the analysis.

PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_pfs_subgroup_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_subgroup_e_t_l.rtf (01OCT2015 - 5:02)

3.2.3.2.3 多変量解析（EFC10262 試験のみ）

PFS の多変量解析の結果を表 22及び表 23に示す。

OS と同様の方法で多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析を実施した。解析は事後的に行ったが、モデルに含める変数の選択には、治療効果を含めずに、最終的に選択されたモデルに治療効果を含めて解析を実施した。変数選択に用いた共変量は、OS の解析時と同じものとした。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、患者背景因子のうち国内外で違いの認められた因子のうち、PFSへのベバシズマブ前治療の有無の影響を探索する目的で、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ることが示唆された。

表 22 - PFSの多変量解析（EFC10262）（ITT集団）

Prognostic factors	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Treatment: Aflibercept/FOLFIRI vs Placebo/FOLFIRI	0.744 [0.649 ; 0.852]	<.0001
ECOG PS: 1 or 2 vs 0	1.428 [1.246 ; 1.638]	<.0001
Prior bevacizumab: Yes vs No	1.216 [1.045 ; 1.415]	0.0112
Prior hypertension: Yes vs No	0.861 [0.750 ; 0.987]	0.0324
Number of met. organs inv. as per IRC: >1 vs (0-1)	1.238 [1.077 ; 1.422]	0.0026

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_pfs_edwithtrt_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_edwithtrt_i_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:44)

表 23 - PFSの多変量解析（交互作用を含む）（EFC10262）（ITT集団）

Prognostic factors	D.F.	Statistics	P-value
Treatment: Aflibercept/FOLFIRI vs Placebo/FOLFIRI	1.0	20.28	0.0000
ECOG PS: 1 or 2 vs 0	1.0	25.86	0.0000
Prior bevacizumab: Yes vs No	1.0	6.12	0.0133
Prior hypertension: Yes vs No	1.0	4.88	0.0271
Number of met. organs inv. as per IRC: >1 vs (0-1)	1.0	9.57	0.0020
Interaction (Treat.*Prior Bev.)	1.0	2.30	0.1292

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_pfs_edwithtrt_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_pvalue_edwithtrt_i_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:44)

3.2.3.3　感度解析

EFC10262 試験

感度解析の結果を表 24に示し、感度解析#1及び#2のKaplan-Meier曲線を図 12及び図 13に示す。

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。Aflibercept群281イベント（45.9%）、プラセボ群353イベント（57.5%）の計634イベントに基づいて推定した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。

表 24 - PFS の感度解析（EFC10262）（ITT 集団）

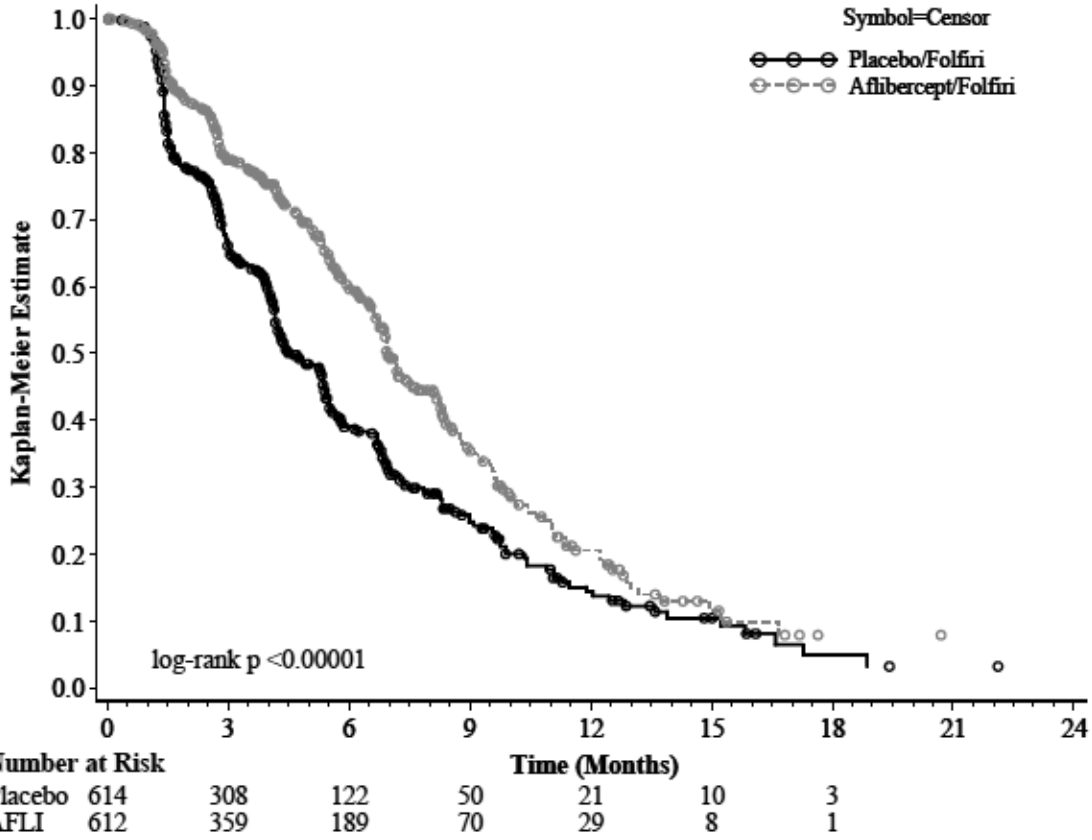
Time to Event or Censoring	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)
Primary		
Number of events, n(%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
Median PFS [99.99% CI] (months)	4.67 [4.074-5.552]	6.90 [5.881-7.852]
Stratified Log-Rank test p-value[a]	0.00007	
Stratified Hazard ratio [99.99% CI][a]	0.758 [0.578-0.995]	
#1		
Number of events, n(%)	353 (57.5%)	281 (45.9%)
Median PFS [99.99% CI] (months)	4.53 [4.074-5.684]	6.97 [6.045-8.509]
Stratified Log-Rank test p-value[a]	<0.00001	
Stratified Hazard ratio [99.99% CI][a]	0.654 [0.477-0.895]	
#2		
Number of events, n(%)	485 (79.0%)	452 (73.9%)
Median PFS [99.99%CI] (months)	4.50 [4.041-5.552]	6.24 [5.487-7.195]
Stratified Log-Rank test p-value[a]	0.0017	
Stratified Hazard ratio [99.99% CI] [a]	0.814 [0.63-1.052]	
Unstratified log-rank test		
Number of events, n(%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
Median PFS [99.99% CI] (months)	4.67 [4.074-5.552]	6.90 [5.881-7.852]
Unstratified Log-Rank test p-value	0.00005	
Unstratified Hazard ratio [99.99% CI]	0.757 [0.578-0.991]	

Cutoff date = [redacted] 20[redacted]

a Stratified on ECOG Performance Status (0 vs 1 vs 2) and Prior Bevacizumab (yes vs no) according to IVRS
Significance threshold is set to 0.0001.

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/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs1_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs1_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:29)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs2_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs2_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 17:30)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_unstrat_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsunstrat_i_t_x.rtf (06MAY2011 22:32)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_unstrat_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsunstrat_i_t_x.rtf (06MAY2011 - 22:32)

図 12 - PFS（感度解析＃1）の Kaplan-Meier 曲線（独立判定委員会評価）（EFC10262）（ITT 集団）

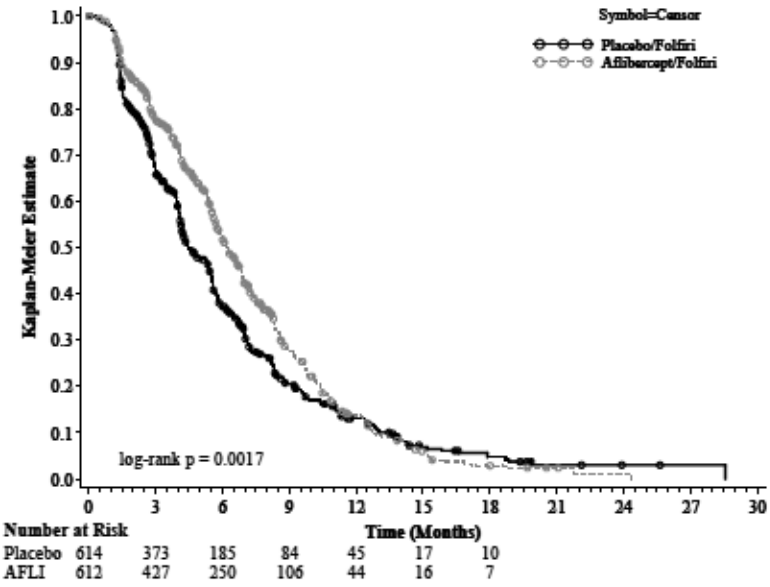


Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
Logrank p value: Stratified on ECOG Performance Status (0 vs 1 vs 2) and Prior Bevacizumab (yes vs no) according to IVRS
Significance threshold is set to 0.0001.
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs1_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs1_i_g_i.rtf (05MAY2011 - 17:28)

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。

感度解析#2 では、aflibercept 群 452 イベント（73.9%）、プラセボ群 485 イベント（79.0%）の計 937 イベントに基づいて推定した 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）。

図 13 - PFS（感度解析#2）の Kaplan-Meier 曲線（主治医評価）（EFC10262）（ITT 集団）



Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
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 0.0001.
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs2_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs2_l_g_l.rtf (05MAY2011 - 17:29)

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。

ECOG PS が 2 で試験に組み入れられた被験者数が少なかったことから、上記の感度解析の他に非層別ログランク検定を実施し、2 つの投与群の PFS を比較した。PFS の中央値はプラセボ群の 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] であり、非層別ログランク検定：p＝0.00005、非層別ハザード比：0.757 [99.99% CI：0.578-0.991] であった。この解析結果は PFS の主解析結果とよく一致しており、PFS に関してプラセボ群と比較して aflibercept 群に有意な差が認められた。

<u>EFC11885 試験</u>

感度解析（治験責任医師による評価）の結果を表 25に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 14に示す。

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。

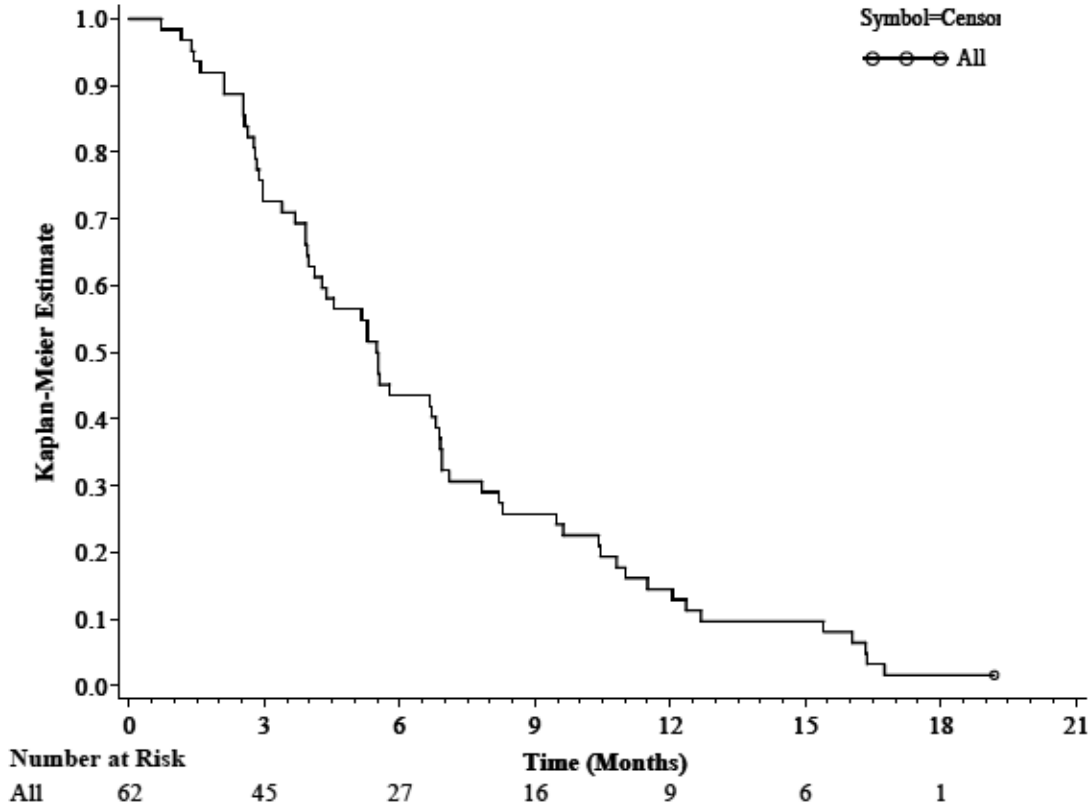
62 名において 61 イベント（98.4%）が発生し、推定した PFS の中央値は 5.50 ヵ月 [95% CI:4.107-6.867] であった。この解析結果は主解析と同様の結果であった。

表 25 - PFS の感度解析（EFC11885）（ITT 集団）

Time to Event or Censoring	All (N=62)
Primary	
Number of events, n(%)	58 (93.5%)
Median PFS [95% CI] (months)	5.42 [4.140-6.702]
Sensitibity	
Number of events, n(%)	61 (98.4%)
Median PFS [95% CI] (months)	5.50 [4.107-6.867]

Cutoff date=[redacted]-AUG-2015
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_irrc_t_t_l.rtf (01OCT2015 - 5:06)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_Investigator_t_t_l.rtf (01OCT2015 - 5:06)

図 14 - PFS（感度解析）の Kaplan-Meier 曲線（主治医評価）（EFC11885）（ITT 集団）



Cutoff date=[redacted]-AUG-2015
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_km_t_tg.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_Investigator_t_g_l.rtf (01OCT2015 - 5:06)

3.2.4 奏効率

3.2.4.1 主解析

奏効率の要約を表 26に示す。

EFC10262 試験

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、プラセボ群 530 名における奏効率を評価した。

奏効率は 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）。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（10.4%）よりもプラセボ群（21.5%）の方が多かった。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。

EFC11885 試験

奏効率は EFC11885 試験では主要評価項目である。登録 62 名のうち 2 名は独立画像判定委員会が測定可能病変（標的病変）なしと評価し、60 名（EP 集団）における奏効率を評価した。

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。そのうち 1 名では標的病変がリンパ節病変の 1 個のみであり、ベースラインの測定値 16 mm がサイクル 6 では 9 mm（-43.8%）と、正常リンパ節の定義である 10 mm 未満となったため、標的病変は CR と評価された。次評価時点のサイクル 8 では 1 mm 増加し、10 mm（-37.5%）となったため、その時点で PD と評価された。しかし、縮小率で考えれば PR 評価の範囲であり、1 mm が測定の誤差範囲とも考えられ、また、RECIST 1.0 では PR と評価されていた症例であった。他の 1 名では、標的病変として肝病変が 2 個あり、ベースラインの測定値の合計 68 mm がサイクル 2 では 48 mm（-29.4%）、サイクル 3 では 49 mm（-27.9%）、治験終了時（サイクル 4）では 45 mm（-33.8%）となり PR と評価された。この被験者は発熱性好中球減少症／好中球減少症により全サイクルで投与延期（27～35 日間隔）が行われており、このサイクルもグレード 3 の発熱性好中球減少症が発現し、投与中止となった。その後、最終投与 4 週後にベバシズマブ／FOLFIRI 併用療法に移行したが、最終投与終了 2 ヵ月後の計測では 63 mm（+40.0%）に増悪し、PR の確定はできなかった。残りの 3 名も PRin 前後に 20～25%以上の縮小がみられたが、PR を確定するまでには至らなかった。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 26 - 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)

3.2.4.2 副次解析（EFC11885 試験のみ）

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よるサブグループ解析を行った（表 27）。全体の被験者数（60 名）が少ないため、層別因子ごとのサブグループの例数が少なく、不均等であること、奏効例が 5 名と少ないことから、検討はできなかった。

表 27 - 奏効率のサブグループ解析の要約（独立画像評価委員会）（EFC11885）（EP 集団）

Subgroup	All (N=60)
ECOG PS	
0	1/40 (2.5%)
>= 1	4/20 (20.0%)
Prior bevacizumab	
No	1/10 (10.0%)
Yes	4/50 (8.0%)
Age	
< 65	1/33 (3.0%)
>= 65	4/27 (14.8%)
Sex	
Male	4/34 (11.8%)
Female	1/26 (3.8%)
Location of primary tumor	
Colon	3/17 (17.6%)
Recto sigmod or other	0/20
Rectum	2/23 (8.7%)
Histopathology[a]	
Well or moderately differentiated	5/55 (9.1%)
Undifferentiated or poorly differentiated	0/2
Number of metastatic organs	
> 1	3/36 (8.3%)
1	2/24 (8.3%)
Only liver metastasis	
No	4/51 (7.8%)
Yes	1/9 (11.1%)
Prior adjuvant therapy	
No	4/52 (7.7%)
Yes	1/8 (12.5%)
Prior hypertension	
No	2/29 (6.9%)
Yes	3/31 (9.7%)

a The patient with unknown histopathology is excluded from the analysis.
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_rr_subgroup_e_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_rr_subgroup_e_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:01)

3.2.4.3　多変量解析（EFC10262 試験のみ）

奏効率の多変量解析の結果を表 28及び表 29に示す。

OS と同様の方法で多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施した。解析は事後的に行ったが、モデルに含める変数の選択には、治療効果を含めずに、最終的に選択されたモデルに治療効果を

含めて解析を実施した。変数選択に用いた共変量は、OS の解析時と同じものとした。その結果、プラセボ群と比較した aflibercept 群の治療効果は、奏効率の主解析とよく一致していた（p < 0.0002）。

また、患者背景因子のうち国内外で違いの認められた因子のうち、奏効率へのベバシズマブ前治療の有無の影響を探索する目的で、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 = 0.3252）、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。

表 28 - 奏効率の多変量解析（EFC10262）（EP 集団）

Prognostic factors	Odds ratio (95% CI)	P-value
Treatment: Aflibercept/FOLFIRI vs Placebo/FOLFIRI	1.942 [1.369 ; 2.755]	0.0002
ECOG PS: 1 or 2 vs 0	0.547 [0.379 ; 0.789]	0.0012
Prior bevacizumab: Yes vs No	0.492 [0.326 ; 0.743]	0.0007
Age (years): ≥65 vs <65	0.629 [0.430 ; 0.921]	0.0170

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_orr_edwithtrt_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_orr_edwithtrt_i_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:43)

表 29 - 奏効率の多変量解析（交互作用あり）（EFC10262 試験）（EP 集団）

Prognostic factors	D.F.	Statistics	P-value
Treatment: Aflibercept/FOLFIRI vs Placebo/FOLFIRI	1.0	6.66	0.0099
ECOG PS: 1 or 2 vs 0	1.0	10.57	0.0012
Prior bevacizumab: Yes vs No	1.0	9.83	0.0017
Age (years): ≥65 vs <65	1.0	5.69	0.0171
Interaction (Treat.*Prior Bev.)	1.0	0.97	0.3252

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_orr_edwithtrt_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_orr_pvalue_edwithtrt_i_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:43)

3.2.5　癌に対する後治療

癌に対するすべての後治療を表 30に、最初の後治療を表 31に示す。

EFC10262 試験

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）は全身治療を受けていた。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。最初の後治療に関しても、両投与群で差異はなかった。

EFC11885 試験

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。

表 30 - 癌に対するすべての後治療（ITT 集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)	Aflibercept/Folfiri (N=612)	Aflibercept/Folfiri (N=62)
Any further therapy	366 (59.6%)	364 (59.5%)	51 (82.3%)
Surgery	31 (5.0%)	47 (7.7%)	8 (12.9%)
Radiotherapy	81 (13.2%)	79 (12.9%)	4 (6.5%)
Systemic anti-cancer treatment	329 (53.6%)	329 (53.8%)	46 (74.2%)
Biologics / Small molecules	197 (32.1%)	195 (31.9%)	39 (62.9%)
Cetuximab	91 (14.8%)	108 (17.6%)	9 (14.5%)
Bevacizumab	75 (12.2%)	55 (9.0%)	9 (14.5%)
Regorafenib	-	-	15 (24.2%)
Panitumumab	52 (8.5%)	52 (8.5%)	10 (16.1%)
Other	14 (2.3%)	21 (3.4%)	0
Chemotherapy	297 (48.4%)	287 (46.9%)	36 (58.1%)
Fluoropyrimidine	233 (37.9%)	223 (36.4%)	-
5-FU	-	-	6 (9.7%)
Capecitabine	-	-	2 (3.2%)
S-1	-	-	2 (3.2%)
Irinotecan	160 (26.1%)	174 (28.4%)	19 (30.6%)
Oxaliplatin	66 (10.7%)	53 (8.7%)	5 (8.1%)
Other	79 (12.9%)	71 (11.6%)	16 (25.8%)
Other[a]	6 (1.0%)	5 (0.8%)	-

a Include patients randomized in placebo control trials for whom exact nature of the treatment is unknown
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_furtherapy2_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_furtherapy2_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:19)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_furtherapy_t_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_furtherapy_t_t_i.rtf (27NOV2015 - 6:12)

表 31 - 癌に対する最初の後治療（ITT 集団）

	EFC10262		EFC11885
	Placebo/Folfiri (N=614)	**Aflibercept/Folfiri (N=612)**	**Aflibercept/Folfiri (N=62)**
At least one further therapy [n(%)]			
Yes	366 (59.6%)	364 (59.5%)	51 (82.3%)
No	248 (40.4%)	248 (40.5%)	11 (17.7%)
Type of first further therapy [n(%)]			
Systemic anti-cancer treatment	303/366 (82.8%)	296/364 (81.3%)	43/51 (84.3%)
Radiotherapy	43/366 (11.7%)	34/364 (9.3%)	0
Surgery	20/366 (5.5%)	34/364 (9.3%)	8/51 (15.7%)
Time from last IV to first further systemic anti-cancer therapy (months)[a]			
Number	297	293	43
Mean (SD)	1.87 (1.71)	2.37 (2.45)	1.18 (0.66)
Median	1.35	1.58	0.92
Min : Max	0.3 : 14.0	0.2 : 20.5	0.4 : 3.0
Time from last IV to first further radiotherapy (months)[a]			
Number	43	33	-
Mean (SD)	3.02 (3.86)	3.25 (3.38)	-
Median	1.31	2.07	-
Min : Max	0.4 : 16.5	0.6 : 14.6	-
Time from last IV to first further surgery (months)[a]			
Number	20	34	8
Mean (SD)	1.62 (1.41)	2.42 (2.08)	1.78 (1.17)
Median	1.15	1.48	1.31
Min : Max	0.4 : 7.2	0.2 : 8.5	0.9 : 4.3

Systemic anti-cancer therapies include chemotherapy and biologics. Only the earliest date of further therapy in each category (systemic anti-cancer treatment, radiotherapy or surgery) is kept

a Time from last IV to first futher therapy is not calculated for patients randomized but not treated.

Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_furtherapy_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_furtherapy_i_t_i.rtf (05MAY2011 - 16:16)
Source: PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_furtherapy_sum_t_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_furtherapy_sum_t_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:07)

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性の交互作用：ベバシズマブ前治療あり

EFC10262 試験

薬物-人口統計学的特性及びベースライン特性の交互作用については、OS に関して3.2.2.2項、PFS に関しては3.2.3.2項で検討した。ここではベバシズマブ前治療ありの被験者に関するデータを要約した。

ランダム化時に 373 名の被験者がベバシズマブ前治療ありとして報告され、2 群にランダム化した（表 7）。ベバシズマブ前治療ありのサブグループにおける被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（表 32）は、性別、年齢及び人種に関して ITT 集団全体（表 7）と同程度であった。北米地域からランダム化された 138 名（aflibercept 群 63 名、プラセボ群 75 名）のうち、ベバシズマブ前治療ありの被験者は 73.9%（102 名、aflibercept 群 49 名、プラセボ群 53 名）であったが、欧州全体では 722 名（aflibercept 群 369 名、プラセボ群 353 名）のうち 28.4%（205 名、aflibercept 群 101 名、プラセボ群 104 名）であった。

ベバシズマブの二重盲検試験に参加していた被験者が盲検下のまま本試験に組み入れられたなどの理由により、ランダム化時の情報と電子症例報告書（e-CRF）に記載された情報が異なっている被験者があった。e-CRF に記載された情報（正しい情報）に基づいたベバシズマブ前治療の投与期間の中央値は、aflibercept 群 6.51 ヵ月（165 名）、プラセボ群 5.78 ヵ月（175 名）、ベバシズマブ投与終了からランダム化までの期間の中央値はそれぞれ 1.95 ヵ月、1.81 ヵ月であった（表 34）。

EFC11885 試験

EP 集団の 50 名の被験者がベバシズマブ前治療ありとして報告された。ベバシズマブ前治療ありのサブグループにおける被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（表 33）は、ITT 集団全体（表 7）と同程度であった。ベバシズマブ前治療の投与期間の中央値は、8.36 ヵ月、ベバシズマブ投与終了から登録までの期間の中央値は 1.43 ヵ月であった（表 35）。EFC10262 試験と比較して、ベバシズマブの投与期間は 1.85 ヵ月長く、登録までの期間は 0.52 ヵ月短かった。

ITT 集団と同様に、ECF10262 試験と EFC11885 試験では体重、体表面積以外はほぼ同じ人口統計学的特性及びベースライン特性であった。

表 32 - 部分集団の人口統計学的特性及びベースライン特性：ベバシズマブ前治療あり（EFC10262 試験）

	Placebo/Folfiri (N=187)	Aflibercept/Folfiri (N=186)	All (N=373)
Gender [n(%)]			
Number	187	186	373
Male	105 (56.1%)	110 (59.1%)	215 (57.6%)
Female	82 (43.9%)	76 (40.9%)	158 (42.4%)
Age (Years)			
Number	187	186	373
Median	60.0	59.0	60.0
Mean (SD)	59.9 (10.0)	58.6 (9.8)	59.3 (9.9)
Min : Max	27 : 86	32 : 81	27 : 86
Age class [n(%)]			
Number	187	186	373
< 65	121 (64.7%)	130 (69.9%)	251 (67.3%)
≥65 and < 75	57 (30.5%)	45 (24.2%)	102 (27.3%)
≥75	9 (4.8%)	11 (5.9%)	20 (5.4%)
Race [n(%)]			
Number	187	186	373
Caucasian/White	166 (88.8%)	172 (92.5%)	338 (90.6%)
Black	7 (3.7%)	5 (2.7%)	12 (3.2%)
Asian/Oriental	6 (3.2%)	4 (2.2%)	10 (2.7%)
Other	8 (4.3%)	5 (2.7%)	13 (3.5%)
Region			
Number	187	186	373
Western Europe	70 (37.4%)	54 (29.0%)	124 (33.2%)
Eastern Europe	34 (18.2%)	47 (25.3%)	81 (21.7%)
North America	53 (28.3%)	49 (26.3%)	102 (27.3%)
South America	8 (4.3%)	8 (4.3%)	16 (4.3%)
Other countries	22 (11.8%)	28 (15.1%)	50 (13.4%)
BSA (m^2)			
Number	187	186	373
Median	1.9	1.9	1.9
Mean (SD)	1.9 (0.2)	1.9 (0.2)	1.9 (0.2)
Min : Max	1 : 3	1 : 3	1 : 3
Weight (kg)			
Number	187	186	373
Median	75.4	76.0	75.9
Mean (SD)	76.5 (18.2)	78.1 (17.9)	77.3 (18.1)
Min : Max	34 : 155	44 : 149	34 : 155

PGM=DEVOPS/AVE0005/OVERALL/SCS_01/REPORT/PGM/dem_R_demobeva_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_R_demobeva_i_t_i.rtf (16JUN2011 - 14:11)

表 33 - 部分集団の人口統計学的特性及びベースライン特性：ベバシズマブ前治療あり（EFC11885 試験）

	All (N=50)
Age (years)	
Number	50
Mean (SD)	60.9 (10.2)
Median	62.0
Min : Max	39 : 78
Age Group (years) [n(%)]	
Number	50
< 65	29 (58.0%)
>=65 but < 75	18 (36.0%)
>= 75	3 (6.0%)
Sex [n(%)]	
Number	50
Male	30 (60.0%)
Female	20 (40.0%)
Race [n(%)]	
Number	50
Asian/Oriental	50 (100%)
Performance Status (ECOG) [n(%)]	
Number	50
0	34 (68.0%)
1	16 (32.0%)
Body weight (kg)	
Number	50
Mean (SD)	61.01 (10.83)
Median	58.65
Min : Max	39.8 : 86.8
BSA (m^2)	
Number	50
Mean (SD)	1.651 (0.167)
Median	1.652
Min : Max	1.33 : 1.99

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_beva_r_t_efc11885_i.rtf (13NOV2015 - 6:29)

表 34 - e-CRF に記載されたベバシズマブ前治療ありの被験者の要約（EFC10262 試験）

	Placebo/Folfiri (N=177)	Aflibercept/Folfiri (N=169)	All (N=346)
Duration of treatment with bevacizumab (months) [n(%)]			
Number	175	165	340
Mean (SD)	7.61 (5.78)	7.54 (5.08)	7.58 (5.44)
Median	5.78	6.51	6.05
Min : Max	0.0 : 27.9	0.4 : 28.5	0.0 : 28.5
Time from end of bevacizumab therapy to randomization (months) [n(%)]			
Number	176	168	344
Mean (SD)	3.65 (3.77)	4.10 (5.49)	3.87 (4.69)
Median	1.81	1.95	1.87
Min : Max	0.7 : 20.9	0.7 : 33.1	0.7 : 33.1

PGM=DEVOPS/AVE0005/OVERALL/SCS_01/REPORT/PGM/dem_R_priorbeva_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_R_priorbeva_i_t_i.rtf (16JUN2011 - 14:01)

表 35 - ベバシズマブ前治療ありの被験者の要約（EFC11885 試験）

	All (N=50)
Duration of treatment with bevacizumab (months) [n(%)]	
Number	50
Mean (SD)	9.70 (6.76)
Median	8.36
Min : Max	0.5 : 33.0
Time from end of bevacizumab therapy to randomization (months) [n(%)]	
Number	50
Mean (SD)	3.66 (6.06)
Median	1.43
Min : Max	1.0 : 27.0

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/dem_priorbeva_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_priorbeva_r_t_efc11885_i.rtf (13NOV2015 - 6:27)

3.3.2　OS

EFC10262 試験

ベバシズマブ前治療ありの被験者の OS の中央値は、プラセボ群 11.73 ヵ月 [95% CI : 9.955-13.766] に対し、aflibercept 群 12.48 ヵ月 [95% CI : 10.776-15.474] であり、ハザード比は 0.862 [95% CI : 0.676-1.1]（表 36、図 16及び [Module 5.3.5.1 Table 95]）と改善がみられた。投与群とベバシズマブ前治療との交互作用を示すエビデンスは認められず、OS に及ぼす治療効果がベバシズマブ前治療の有無にかかわらず一貫して認められ、結果の頑健性が裏付けられた（3.2.2.2.1項）。

EFC11885 試験

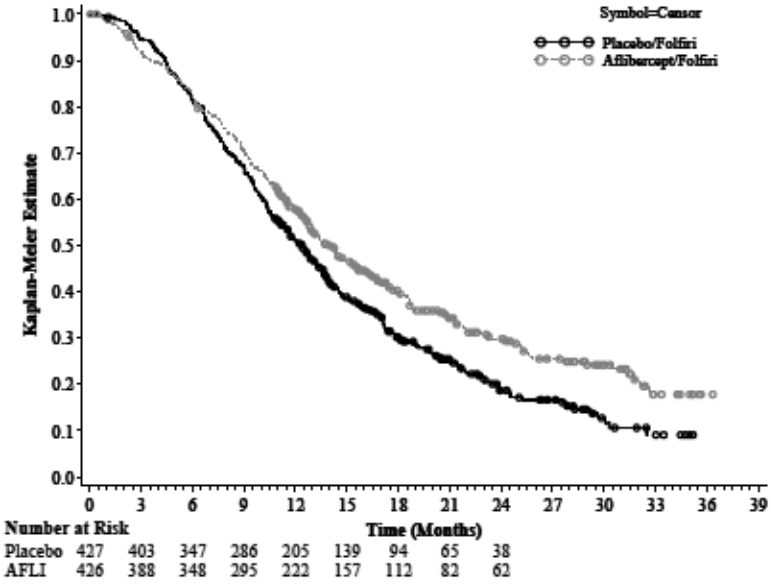
ベバシズマブ前治療ありの被験者の OS の中央値は、15.84 ヵ月 [95% CI：11.729-19.811] であった。

表 36 - OS のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療あり）の要約

	EFC11885	EFC10262	
Time to Event or Censoring	Aflibercept/Folfiri (N=51)	Placebo/Folfiri (N=187)	Aflibercept/Folfiri (N=186)
Overall			
Number of events, n/N(%)	33/51 (64.7%)	135/187 (72.2%)	125/186 (67.2%)
25th OS (95% CI) (months)	9.26 (6.308 to 14.062)	5.55 (4.895 to 7.294)	7.03 (5.947 to 8.181)
Median OS (95% CI) (months)	15.84 (11.729 to 19.811)	11.73 (9.955 to 13.766)	12.48 (10.776 to 15.474)
75th OS (95% CI) (months)	NC (19.811 to NC)	22.18 (18.825 to 24.016)	21.55 (18.727 to NC)
Probability of surviving (95% CI)			
3 months	0.980 (0.942 to 1.000)	0.909 (0.868 to 0.950)	0.957 (0.928 to 0.986)
6 months	0.863 (0.768 to 0.957)	0.738 (0.675 to 0.801)	0.806 (0.750 to 0.863)
9 months	0.765 (0.648 to 0.881)	0.615 (0.545 to 0.685)	0.655 (0.586 to 0.723)
12 months	0.627 (0.495 to 0.760)	0.482 (0.409 to 0.554)	0.523 (0.451 to 0.596)
15 months	0.529 (0.392 to 0.666)	0.399 (0.326 to 0.471)	0.433 (0.359 to 0.507)
18 months	0.412 (0.277 to 0.547)	0.328 (0.254 to 0.401)	0.341 (0.265 to 0.417)
21 months	0.306 (0.159 to 0.454)	0.254 (0.180 to 0.329)	0.290 (0.213 to 0.366)
24 months	0.306 (0.159 to 0.454)	0.187 (0.112 to 0.261)	0.235 (0.156 to 0.314)

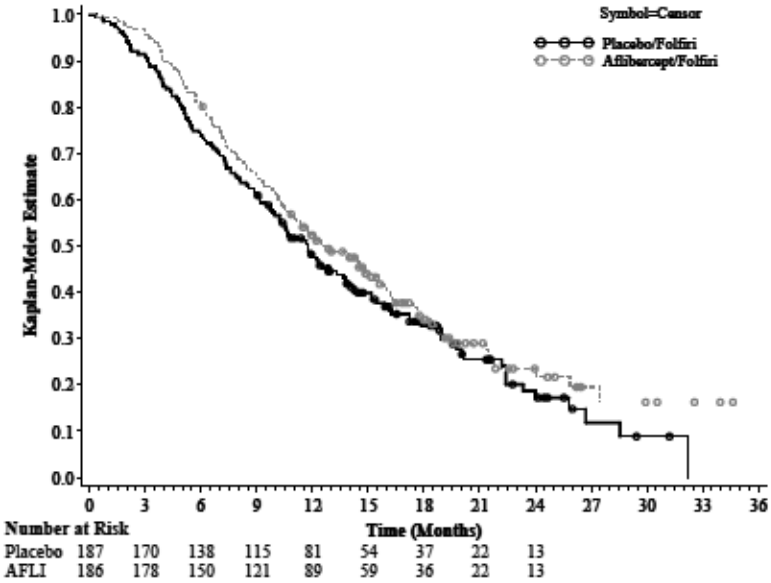
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_km_os_jg_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osbeva_i_jg_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:43)

図 15 - OS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療なし）（ランダム化時）（EFC10262 試験）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Note :IVRS: Interactive Voice Response System
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_osbeva_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osbeva_0_l_g_l.rtf (05MAY2011 -16:04)

図 16 - OS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療あり）（ランダム化時）（EFC10262 試験）



Cutoff date = [redacted] FEBRUARY 2011
Note :IVRS: Interactive Voice Response System
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_osbeva_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osbeva_1_l_g_l.rtf (05MAY2011 -16:04)

3.3.3　PFS

EFC10262 試験

ベバシズマブ前治療ありの被験者の PFS の中央値は、プラセボ群 3.9 ヵ月 [99.99% CI：2.86-5.42] に対し、aflibercept 群 6.7 ヵ月 [99.99% CI : 4.76-8.74] であり、ハザード比は 0.661 [99.99% CI : 0.399-1.095]（表 18及び図 18）と改善がみられた。投与群とベバシズマブ前治療との交互作用を示すエビデンスは認められず、PFS に及ぼす治療効果は、ベバシズマブ前治療あり、なしで一貫していたことが裏付けられた（3.2.3.2.3項、表 23）。

EFC11885 試験

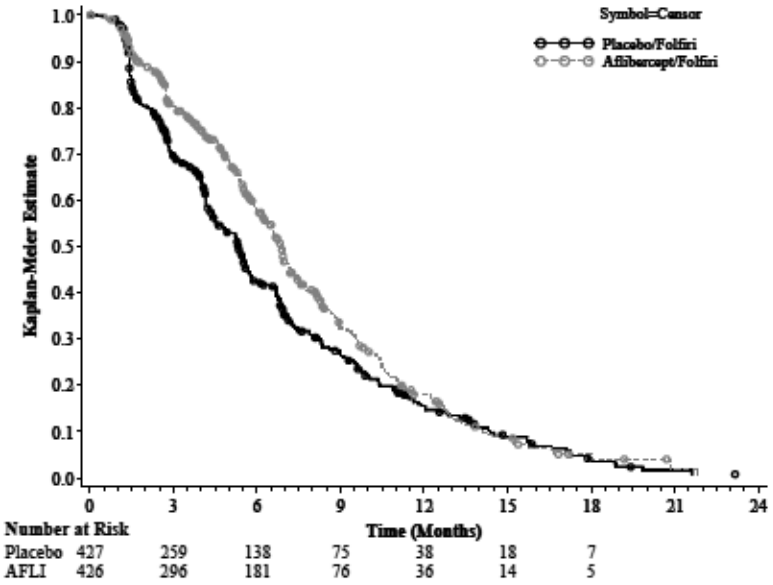
ベバシズマブ前治療ありの被験者の PFS の中央値は、5.49 ヵ月 [95% CI：4.107-6.801] であった。

表 37 - PFS のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療あり）の要約

Time to Event or Censoring	EFC11885 Aflibercept/Folfiri (N=51)	EFC10262 Placebo/Folfiri (N=187)	EFC10262 Aflibercept/Folfiri (N=186)
Overall			
Number of events, n/N(%)	47/51 (92.2%)	131/187 (70.1%)	112/186 (60.2%)
25th PFS (95% CI) (months)	3.38 (2.628 to 4.140)	1.71 (1.413 to 2.727)	3.58 (2.793 to 4.238)
Median PFS (95% CI) (months)	5.49 (4.107 to 6.801)	3.94 (3.023 to 4.304)	6.70 (5.749 to 8.214)
75th PFS (95% CI) (months)	9.46 (6.702 to 11.203)	8.77 (5.487 to 10.415)	9.26 (8.641 to 10.612)
Probability of surviving (95% CI)			
3 months	0.765 (0.648 to 0.881)	0.590 (0.516 to 0.663)	0.771 (0.708 to 0.833)
6 months	0.423 (0.286 to 0.560)	0.309 (0.234 to 0.385)	0.562 (0.482 to 0.641)
9 months	0.259 (0.136 to 0.381)	0.232 (0.156 to 0.307)	0.283 (0.195 to 0.370)
12 months	0.146 (0.044 to 0.247)	0.128 (0.057 to 0.200)	0.124 (0.049 to 0.199)
15 months	0.073 (0.000 to 0.150)	0.096 (0.030 to 0.162)	0.083 (0.014 to 0.151)
18 months	0.000 (0.000 to 0.000)	0.058 (0.001 to 0.115)	0.055 (0.000 to 0.119)

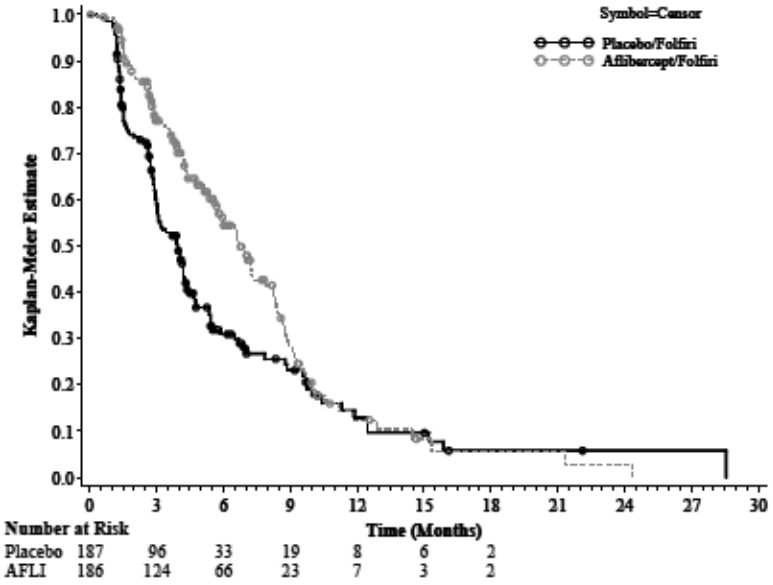
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_km_jg_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsbeva_i_jg_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:41)

図 17 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療なし）（ランダム化時）（独立判定委員会）（EFC10262 試験）



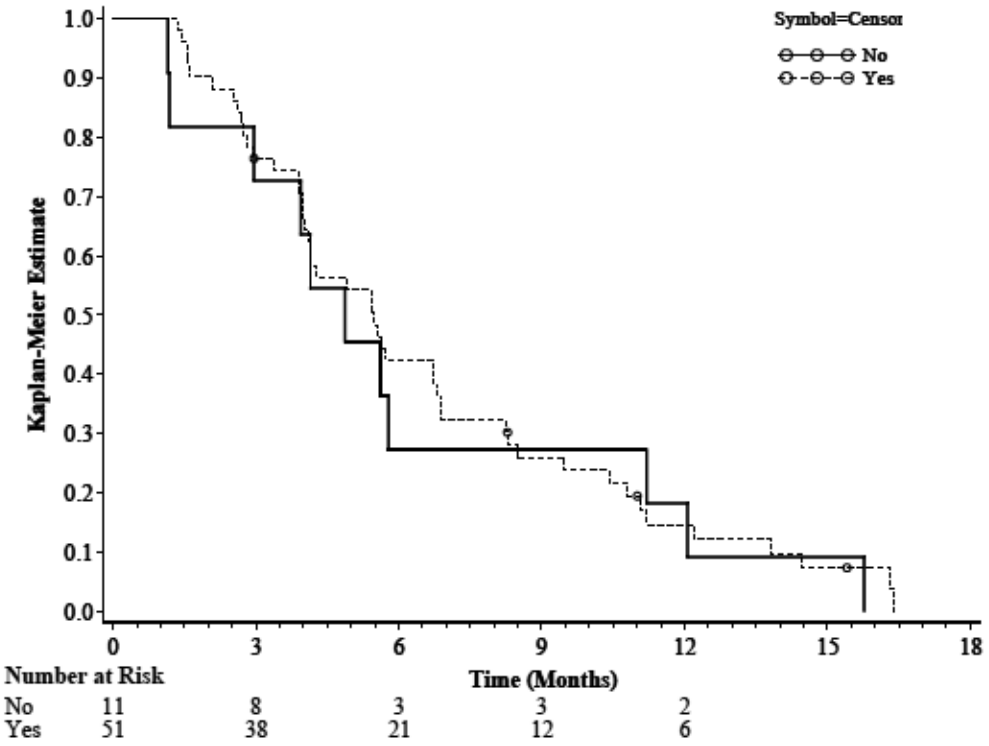
Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
Note :IVRS: Interactive Voice Response System
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfsbeva_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsbeva_0_l_g_l.rtf (05MAY2011- 17:25)

図 18 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療あり）、（ランダム化時）（独立判定委員会）（EFC10262 試験）



Cutoff date = [redacted] 20[redacted]
Note :IVRS: Interactive Voice Response System
PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC10262/CSR/REPORT/PGM/eff_pfsbeva_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsbeva_1_l_g_l.rtf (05MAY2011- 17:25)

図 19 - PFS の Kaplan-Meier 曲線（ベバシズマブ前治療の有無）（EFC11885 試験）



Cutoff date=[redacted]-AUG-2015

PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/eff_pfs_subgroup_e_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_subgroup_2_e_g_l.rtf (01OCT2015 - 5:02)

3.3.4　奏効率

EFC10262 試験

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（表 38）。

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 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（表 18）。

また、投与群とベバシズマブ前治療との交互作用を示すエビデンスは認められず、奏効率に及ぼす治療効果は、ベバシズマブ前治療あり、なしで一貫していたことが裏付けられた（3.2.4.2項、表 29）。

EFC11885 試験

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]、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（表 38）。

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%であった（表 39）。

表 38 - 奏効率のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療の有無）の要約（独立判定委員会又は独立画像判定委員会）（EP 集団）

	Prior therapy with bevacizumab		No prior therapy with bevacizumab	
	Placebo/Folfiri	**Afliber./Folfiri**	**Placebo/Folfiri**	**Afliber./Folfiri**
EFC10262				
Overall Response				
Number	167	162	363	369
Responders (CR + PR)	14 (8.4%)	19 (11.7%)	45 (12.4%)	86 (23.3%)
95% CI[a]	4.2% to 12.6%	6.8% to 16.7%	9.0% to 15.8%	19.0% to 27.6%
EFC11885				
Overall Response				
Number	-	50	-	10
Responders (CR + PR)	-	4 (8.0%)	-	1 (10.0%)
95% CI[a]		2.2% to 19.2%		0.3% to 44.5%

a estimated by Normal approximation if the numerator and denominator-numerator>=5 otherwise use Clopper-Pearson Exact method

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_R_bor_beva_jg_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_R_bor_beva_jg_i_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:45)

表 39 - 奏効率のサブグループ解析（ベバシズマブ前治療の有無）の要約（独立画像判定委員会）（EFC11885 試験）（EP 集団）

	No prior therapy with bevacizumab Aflibercept/Folfiri (N=10)	Prior therapy with bevacizumab Aflibercept/Folfiri (N=50)
Best Overall Response [n(%)]		
Number	10	50
Complete response	0	0
Partial response	1 (10.0%)	4 (8.0%)
Stable disease	7 (70.0%)	36 (72.0%)
Progressive disease	2 (20.0%)	9 (18.0%)
Not evaluable	0	1 (2.0%)
Overall Response		
Number	10	50
Responders(CR + PR)	1 (10.0%)	4 (8.0%)
95% CI[a]	(0.3% to 44.5%)	(2.2% to 19.2%)

a estimated by Normal approximation if the numerator and denominator-numerator>=5 otherwise use Clopper-Pearson Exact method

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_orbeva_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_orbeva_i_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:43)

3.3.5 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 の薬物動態に対する影響、並びにその逆の影響は、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 名の患者の母集団 PK 解析 [Module 5.3.3.5-6 の POH0437]）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 試験及び EFC11885 試験において、FOLFIRI に影響を与えなかった。

3.3.6 EFC11885 試験と公表文献のメタ解析との比較

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。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（表 40）。EFC11885 試験の結果（PFS：5.42 ヵ月、OS：15.59 ヵ月）は、メタ解析の結果を数字的には上回り、日本人においても aflibercept の上乗せ効果が期待できる。

表 40 - 公表文献（EFC10262 試験を含む）による PFS 及び OS の中央値

Trial<year>	Treatment	Number of patient	Median PFS and 95% CI (months)	Median OS and 95% CI (months)
20050181<2010>(11)	FOLFIRI MT	248	4.9 (3.6, 5.6)	11.1 (10.3, 12.4)
	FOLFIRI WT	294	3.9 (3.7, 5.3)	12.5 (11.2, 14.2)
EFC10262	FOLFIRI + Placebo	614	4.7 (4.2, 5.4)	12.1 (11.1, 13.1)
AMG386 P-II<2013>(13)	FOLFIRI + Placebo	49	5.2 (3.7, 5.5)	8.8 (7.1, NC)
AMG655/AMG479 P-II<2013>(14)	FOLFIRI + Placebo	52	4.7 (3.1, 6.5)	12.0 (8.7, 17.6)
RAISE P-III<2015>(15)	FOLFIRI + Placebo	536	4.5 (4.2, 5.4)	11.7 (10.8, 12.7)
Summary		1793	4.57 (4.26, 4.89)	11.45 (10.94, 11.96)

Sourse: PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/eff_hist_paper_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hist_paper_t_i.rtf (18NOV2015 - 5:40)

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、循環血液中の遊離形 aflibercept 濃度が VEGF／aflibercept 複合体の濃度を上回った場合、有効用量に達することが示されたことから、臨床試験においてもトラフ時の遊離形／結合形 aflibercept 比を算出し、1 以上かどうかを検討した。

固形腫瘍の患者を対象に、q2w 投与スケジュールにおける 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]）を 0.3～7 mg/kg の範囲で実施した結果、最大耐量（MTD）は求められなかった。トラフ値の遊離形／結合形 aflibercept 比の平均値は 2 mg/kg で 0.843（1 以上：3/5 名）、3 mg/kg で 2.17（3/4 名）、4 mg/kg で 3.88（5/6 名）であり、内因性 VEGF に結合するための遊離形 aflibercept が過剰に存在し、目標有効量に達していると考えられる遊離形／結合形 aflibercept 比が 1 を超えたのは 3 mg/kg 以上であった。遊離形 aflibercept 濃度に関して、サイクル 1 終了時（サイクル 2 投与前）と定常状態の値を比較すると、3 mg/kg では 9.53 µg/mL、9.39 µg/mL、4 mg/kg では 9.39 µg/mL、12.0 µg/mL、5 mg/kg（1 名）では 11.5 µg/mL、17.0 µg/mL、7 mg/kg（10 名）では 14.9 µg/mL、26.3 µg/mL であり、4 mg/kg 以下では初回投与後に定常状態となり、蓄積性はみられなかったが、5 mg/kg 以上ではわずかな蓄積性がみられた。予備的な腫瘍縮小効果では 3 mg/kg（1/5 名）、4 mg/kg（1/4 名；PRin 例）、7 mg/kg（2/8 名）に計 4 名の PR がみられた。これらのことから、q2w の静脈内投与における推奨用量は 4 mg/kg（1 時間投与）と決定された。

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]）を 2～6 mg/kg（q2w）の範囲で実施した。用量制限毒性（DLT、サイクル 1 及び 2）は 5 mg/kg 及び 6 mg/kg に各 1 名みられた。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、イリノテカン及び 5-FU／ホリナートカルシウムとの併用における推奨用量は 4 mg/kg（2 週間隔、1 時間投与）と決定された。

オキサリプラチンが無効な切除不能な転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI／aflibercept 4 mg/kg 併用療法と FOLFIRI／プラセボ併用療法を、二次治療としての有効性を比較検証するための国際ランダム化二重盲検第 III 相試験（EFC10262）として実施した。その結果、主要評価項目である OS の中央値は、aflibercept 群 13.50 ヵ月、プラセボ群 12.06 ヵ月と有意な延長が認められた（ハザード比：0.817 [95.34% CI：0.713-0.937]、p＝0.0032）。副次評価項目である PFS でも、中央値が aflibercept 群 6.90 ヵ月、プラセボ群 4.67 ヵ月（ハザード比：0.758 [99.99% CI：0.578-0.995]、p＝0.00007）と有意な延長が認められ、奏効率においても aflibercept 群 19.8%、プラセボ群 11.1%（p＝0.0001）と有意な差が認められた。安全性に関しては高血圧（aflibercept 群 41.4%、プラセボ群 10.7%）、出血（aflibercept 群 37.8%、

プラセボ群 19.0%）の発現率が aflibercept 群に高く、患者の観察を十分に行うなどの管理上の注意が必要であるものの、全体的に忍容性は良好であった。

前述の海外第 I 相試験結果に基づき、日本において aflibercept を FOLFIRI と併用する第 I 相試験（TCD10794）を 2、4 mg/kg の 2 用量で実施した。その結果、DLT は発現せず MTD は 4 mg/kg 以上と推定された。奏効率は 2 mg/kg で 0%（0/3 名）、4 mg/kg で 8.3%（1/12 名）、PFS の中央値はそれぞれ 5.03 ヵ月、7.59 ヵ月であった。遊離形／結合形 aflibercept 比は 4 mg/kg では 1 を大きく上回っていたが、2 mg/kg では 1 を下回るサイクルもあった。症例数は少ないものの、2 mg/kg に比べて 4 mg/kg のほうが効果が高いことが窺われた。これらのことから日本人において aflibercept を FOLFIRI と併用するときの推奨用量は 4 mg/kg と決定された。

次に、海外第 III 相試験と同様の患者を対象に、4 mg/kg の用量で日本人における第 II 相試験（単群）を実施した。その結果、60 名のうち 5 名が PR と評価され、主要評価項目である奏効率は、8.3% [95% CI：0.013-0.153] であった。また、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 名あり、DCR（CR+PR+SD）は 80%（48/60 名）であった。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。遊離形／結合形 aflibercept 比は 1 を上回っていた。安全性に関して、忍容性は良好であった。

以上の結果から、切除不能な転移性結腸・直腸癌患者の二次治療として FOLFIRI と aflibercept の併用療法における推奨用量は 4 mg/kg q2w（1 時間かけて静脈内投与）とした。

5　効果の持続、耐薬性

転移性結腸・直腸癌に対する二次療法において、効果の持続性の指標として PFS の中央値を示す。

海外第 III 相試験（EFC10262）の aflibercept 群の PFS の中央値は 6.90 ヵ月であり、プラセボ群の 4.67 ヵ月を統計学的に有意に上回り（p = 0.00007）、aflibercept の効果の持続性が確認された（表 17）。

また、国内第 II 相試験（EFC11885）における PFS の中央値は 5.42 ヵ月（表 17）、国内第 I 相試験（TCD10794）では 7.59 ヵ月（4 mg/kg）であった（[Module5.3.5.2-2 Table 1]）。これらの結果から、日本人においても EFC10262 試験と同程度の効果の持続性を示すことが期待できる。

6　全般的な有効性のまとめ

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。

その結果、FOLFIRI のみによる治療と比較して、主要評価項目である OS が改善された（ハザード比：0.817 [95.34% CI : 0.713-0.937]、層別ログランク検定：p＝0.0032、OS の中央値：aflibercept 群 13.50 ヵ月 [95.34% CI：12.517-14.949]、プラセボ群 12.06 ヵ月 [95.34% CI：11.072-13.109]）。

また、副次評価項目である PFS の延長（ハザード比：0.758 [99.99% CI：0.578-0.995]、層別ログランク検定：p＝0.00007、PFS の中央値：aflibercept 群 6.90 ヵ月 [99.99% CI：5.881-7.852]、プラセボ群 4.67 ヵ月 [99.99% CI：4.074-5.552]）及び奏効率（aflibercept 群 19.8%、プラセボ群 11.1%、p＝0.0001）の増加により裏付けられた。

国内試験において、奏効率 8.3%（5/60 名）と EFC10262 試験より低かったが、ベバシズマブ前治療が奏効率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 PR と同数の 5 名にみられた。抗腫瘍製剤として重要な評価項目である OS（15.59 ヵ月 [95% CI：11.203-19.811]）、PFS（5.42 ヵ月 [95% CI：4.140-6.702]）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 阻害治療薬であり、かつ最初の分子標的薬である。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。

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 Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Colon Cancer, Version 2.2016. http://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/colon.pdf
6. NCCN Clinical Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Rectal Cancer, Version 1.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
7. Folkman J. Addressing tumor blood vessels. Nat Biotechnol. 1997 Jun;15(6):510. [Module 5.4-10]
8. 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]
9. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229-37. [Module 5.4-34]
10. Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). Lancet Oncol. 2010 Sep;11(9):853-60. [Module 5.4-35]
11. 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]
12. Edwards D. On model prespecification in confirmatory randomized studies. Stat Med. 1999 Apr 15;18(7):771-85. [Module 5.4-36]
13. Peeters M, Strickland AH, Lichinitser M, Suresh AV, Manikhas G, Shapiro J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in

patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2013 Feb 19; 108(3): 503–11. [Module 5.4-37]

14. Cohn AL, Tabernero J, Maurel J, Nowara E, Sastre J, Chuah BY, et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1777-85. [Module 5.4-38]
15. 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]

7　付録

該当なし

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－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 631

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 9

図　目　次 16

略号と用語の定義 17

1　医薬品への曝露 20

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 20
1.1.1　背景及び概観 20
1.1.1.1　緒言 20
1.1.1.2　類薬の安全性情報 29
1.1.1.3　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 29
1.1.2　安全性評価に使用した試験 31
1.1.2.1　試験の概要 31
1.1.2.2　安全性データの構成 31
1.1.3　評価方法 32
1.1.3.1　安全性評価項目及びその定義 32
1.2　全般的な曝露状況 37
1.2.1　被験者及び患者の内訳 37
1.2.1.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 37
1.2.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 38
1.2.1.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 39
1.2.1.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 40
1.2.2　曝露状況 40
1.2.2.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 40
1.2.2.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 42

1.2.2.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 44
1.2.2.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 47

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 49
1.3.1　人口統計学的データ 49
1.3.1.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 49
1.3.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 50
1.3.1.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 51
1.3.1.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 53
1.3.1.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 54
1.3.2　既往歴、及びベースラインの疾患の特性 55
1.3.2.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 55
1.3.2.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 56
1.3.2.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 57
1.3.2.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 58
1.3.2.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 59
1.3.3　その他の基準値の特性 60
1.3.3.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 60
1.3.3.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 61
1.3.4　前治療及び併用薬 / 併用療法 61
1.3.4.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 61
1.3.4.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 62

2　有害事象 64

2.1　有害事象の解析 65
2.1.1　試験薬の投与下で発現した有害事象（TEAE） 65

2.1.1.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 65
2.1.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 68
2.1.1.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 70
2.1.1.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 72
2.1.1.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 73
2.1.2　死亡 75
2.1.2.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 76
2.1.2.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 79
2.1.2.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 79
2.1.2.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 79
2.1.3　その他の重篤な有害事象 80
2.1.3.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 80
2.1.3.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（国内第 II 相試験 EFC11885、及び国内第 I 相試験 TCD10794 の aflibercept 4 mg/kg 群） 81
2.1.3.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 82
2.1.3.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 82
2.1.3.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 82
2.1.4　用法・用量の変更又は投与中止に至った TEAE 83
2.1.4.1　試験薬の投与中止 / 試験薬の一部投与中止に至った TEAE 83
2.1.4.2　サイクル期間の延長、及び試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE 87
2.1.5　器官別又は症候群別 TEAE の解析 89
2.1.5.1　概要 89
2.1.5.2　「高血圧」 91
2.1.5.3　「出血」 94
2.1.5.4　「心機能障害」 95
2.1.5.5　「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」 96
2.1.5.6　「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」 97
2.1.5.7　「消化管由来の瘻孔」 97
2.1.5.8　「消化管以外に由来する瘻孔」 98

2.1.5.9 「消化管穿孔」 98
2.1.5.10 「創傷治癒障害」 99
2.1.5.11 「骨壊死」 99
2.1.5.12 「可逆性後白質脳症症候群関連事象」 100
2.1.5.13 「血栓性微小血管症（TMA）」、「溶血性尿毒症症候群（HUS）」及び「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）」 101
2.1.5.14 「急性薬物反応」 101

2.2 個別有害事象の文章による説明 102

3 臨床検査値の評価 103

3.1 血液学検査 103
3.1.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 103
3.1.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 104
3.1.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 105
3.1.4 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 106
3.1.5 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 106

3.2 生化学検査（肝機能検査及び腎機能検査以外） 106
3.2.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 106
3.2.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 107
3.2.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 107
3.2.4 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 108
3.2.5 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 108

3.3 肝機能検査 108
3.3.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 108
3.3.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 110

3.3.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 110
3.3.4 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 110
3.3.5 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 110
3.4 腎機能検査 110
3.4.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 110
3.4.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 112
3.4.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 112
3.4.4 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 112
3.4.5 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 113
3.5 蛋白尿 113
3.5.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 113
3.5.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群） 114
3.5.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 115
3.5.4 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 115
3.5.5 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 116
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 117
4.1 血圧の変化 117
4.1.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 117
4.1.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 119
4.1.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 119
4.1.4 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 119

4.2 心電図 119
4.2.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 120
4.2.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 120
4.2.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 120
4.2.4 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 120
4.3 免疫原性 120
4.3.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262） 120
4.3.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885） 121
4.3.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794） 122
4.3.4 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089） 122
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 123
5.1 内因性要因 123
5.1.1 性別（男性 / 女性） 123
5.1.2 人種（白人、黒人、アジア人、その他） 125
5.1.3 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上） 126
5.1.4 体重（100 kg 以下、100 kg を上回る） 128
5.1.5 ベースラインの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/ 分を上回る） 130
5.1.6 ベースラインの ECOG パフォーマンスステータス（0、1、2） 131
5.2 外因性要因 134
5.2.1 国 / 地域 134
5.2.2 ベバシズマブの投与歴 136
5.3 薬物相互作用 138
5.4 妊娠及び授乳時の使用 139
5.5 過量投与 139

5.6　薬物乱用 139

5.7　離脱症状及び反跳現象 139

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 139

6　市販後データ 140

7　安全性の全般的結論 142

参 考 文 献 146

8　付録 148

表　目　次

表 1 - 臨床的安全性試験の要約（評価資料）..... 22
表 2 - 臨床的安全性試験の要約（参考資料）..... 24
表 3 - 試験薬の投与を中止した理由（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 38
表 4 - 試験薬の投与を中止した理由（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 39
表 5 - 試験薬の投与を中止した理由（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 39
表 6 - 試験薬の投与を中止した理由（TED10089 試験、固形癌、全被験者）..... 40
表 7 - Aflibercept / プラセボへの曝露（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 41
表 8 - Aflibercept / プラセボの用法・用量の変更（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 42
表 9 - サイクル期間の延長（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 42
表 10 - Aflibercept への曝露（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 43
表 11 - Aflibercept への曝露（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 45
表 12 - Aflibercept を減量したサイクル､並びに aflibercept 及び FOLFIRI のサイクル期間の延長（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 46
表 13 - Aflibercept への曝露（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）..... 48
表 14 - Aflibercept の投与延期、減量及び休薬（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）..... 49
表 15 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 49
表 16 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団）..... 50
表 17 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 52
表 18 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 53
表 19 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）..... 54
表 20 - 初回診断時点での疾患の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 56
表 21 - 初回診断時点での疾患の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団）..... 57
表 22 - 初回診断時点での疾患の特性（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）..... 58

表 23 - ベースラインでの疾患の特性（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 59
表 24 - ベースラインでの疾患の特性（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 60
表 25 - TEAE の概略（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 65
表 26 - TEAE の概略（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析） 68
表 27 - TEAE の概略（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 71
表 28 - TEAE の概略（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 72
表 29 - TEAE の概略（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 74
表 30 - 死亡に至った被験者、及び死因（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、時期別） 76
表 31 - 進行を背景とする致死的な TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 77
表 32 - 進行以外を背景とする致死的な AE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 78
表 33 - 0.5%以上の被験者に発現した試験薬の投与中止に至った TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 83
表 34 - 試験薬の投与中止に至った TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 85
表 35 - 試験薬の投与中止に至った TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 87
表 36 - 試験薬の投与下で発現した血液学検査値の異常（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 104
表 37 - 試験薬の投与下で発現した代謝異常（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 107
表 38 - 試験薬の投与下で発現した肝機能検査値及び腎機能検査値の異常（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 109
表 39 - クレアチニンのシフト表（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、aflibercept 群、ベースラインの重症度別） 111
表 40 - 「腎不全」に分類した事象グループ（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 112
表 41 - 「蛋白尿」の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 114
表 42 - 試験薬の投与下で臨床的に意義があると判断する異常の基準に合致する血圧がみられた被験者（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 117
表 43 - 抗薬物（aflibercept）抗体（ADA）が陽性を示した被験者（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 121
表 44 - 海外において市販後に報告された副作用の器官別大分類例数（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日迄） 140
表 45 - イリノテカンへの曝露（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 148
表 46 - イリノテカンの用法・用量の変更（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 149
表 47 - 5-フルオロウラシルへの曝露（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 149
表 48 - 5-フルオロウラシルの用法・用量の変更（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 150
表 49 - イリノテカンへの曝露（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 150

表 50 - 5-フルオロウラシルへの曝露（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 151

表 51 - Aflibercept、イリノテカン及び 5-フルオロウラシルの用法・用量の変更（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 153

表 52 - 癌の手術歴（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 153

表 53 - 抗癌剤の投与歴（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 154

表 54 - 癌の放射線治療歴（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 155

表 55 - 癌の手術歴（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 156

表 56 - 抗癌剤の投与歴（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 156

表 57 - 癌の放射線治療歴（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 157

表 58 - 血栓塞栓性の事象の病歴及び心血管の危険因子（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 158

表 59 - ベースラインの肝機能及び腎機能検査（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 161

表 60 - 血栓塞栓性の事象の病歴及び心血管の危険因子（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 162

表 61 - ベースラインの肝機能及び腎機能検査（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 163

表 62 - 高血圧の病歴がある被験者への降圧薬の前治療（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 164

表 63 - 抗凝固薬の前治療（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 164

表 64 - 動脈血栓塞栓性又は静脈血栓塞栓性の事象（ATE 又は VTE）の病歴がある被験者への抗凝固薬の前治療（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 165

表 65 - 降圧薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 165

表 66 - 高血圧の病歴がある被験者への降圧薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 166

表 67 - 抗凝固薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 166

表 68 - 高血圧の病歴がある被験者への降圧薬の前治療（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 167

表 69 - 抗凝固薬の前治療（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 167

表 70 - 抗凝固薬の併用（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 168

表 71 - EFC10262 試験で 5%以上、又は国内試験の併合解析で 10%以上の被験者に発現した TEAE（全グレード）、及び EFC10262 試験で 2%以上、又は国内試験の併合解析で 5%以上の被験者に発現した TEAE（グレード 3/4）（mCRC、安全性解析対象集団） 169

表 72 - EFC10262 試験で 5%以上、又は国内試験の併合解析で 10%以上の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できない TEAE（全グレード）、及び EFC10262 試験で 2%以上、又は国内試験の併合解析で 5%以上の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できない TEAE（グレード 3/4）（mCRC、安全性解析対象集団） 173

表 73 - TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、発現率が 10%以上） 176
表 74 - TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 177
表 75 - TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 181
表 76 - Aflibercept の投与後に死亡に至った被験者の一覧（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 186
表 77 - Aflibercept の投与後に死亡に至った被験者の一覧（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 247
表 78 - Aflibercept の投与後に死亡に至った被験者の一覧（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 253
表 79 - Aflibercept の投与後に死亡に至った被験者の一覧（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 254
表 80 - EFC10262 試験で 5%以上、又は国内試験の併合解析で 10%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（全グレード）、及び EFC10262 試験で 2%以上、又は国内試験の併合解析で 5%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（グレード 3/4）（mCRC、安全性解析対象集団） 255
表 81 - SAE が発現した被験者の一覧（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 256
表 82 - 重篤な TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 408
表 83 - SAE が発現した被験者の一覧（EFC11885、mCRC、安全性解析対象集団） 410
表 84 - 重篤な TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 416
表 85 - SAE が発現した被験者の一覧（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 417
表 86 - 重篤な TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 419
表 87 - SAE が発現した被験者の一覧（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 420
表 88 - 試験薬の投与中止に至った TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 423
表 89 - 試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 429
表 90 - 試験薬の一部投与中止に至った TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 500
表 91 - 試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 504
表 92 - 試験薬の一部投与中止に至った TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 507
表 93 - 試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団） 508
表 94 - サイクル期間の延長に至った TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 509
表 95 - 試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 516
表 96 - サイクル期間の延長に至った TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 520
表 97 - 試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 523

表 98 - グループ化用語で分類した TEAE（EFC10262 試験、並びに EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 526

表 99 - グループ化用語で分類した TEAE（EFC11885 試験、TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群、及びこれらの併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 534

表 100 - 「高血圧」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 537

表 101 - 「高血圧」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 538

表 102 - 「高血圧」に分類した事象が発現した被験者への降圧薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 538

表 103 - 「高血圧」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、「高血圧」の病歴がある被験者） 539

表 104 - 「高血圧」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、「高血圧」の病歴がない被験者） 540

表 105 - 「高血圧」に分類した事象が発現した被験者への降圧薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、「高血圧」の悪化がみられた被験者） 541

表 106 - 「高血圧」に分類した事象が発現した被験者への降圧薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、新たに「高血圧」が発現した被験者） 542

表 107 - 「高血圧」に分類した事象の一般的な特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 542

表 108 - 「高血圧」に分類した事象のその他の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 544

表 109 - 「高血圧」に分類した事象が発現した被験者への降圧薬の併用（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 544

表 110 - 「高血圧」に分類した事象の一般的な特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団、「高血圧」の病歴がある被験者） 545

表 111 - 「高血圧」に分類した事象の一般的な特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団、「高血圧」の病歴がない被験者） 547

表 112 - 「高血圧」に分類した事象が発現した被験者への降圧薬の併用（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団、「高血圧」の悪化がみられた被験者） 548

表 113 - 「高血圧」に分類した事象が発現した被験者への降圧薬の併用（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団、新たに「高血圧」が発現した被験者） 549

表 114 - 「出血」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） .. 549

表 115 - 「出血」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） .. 550

表 116 - 「出血」に分類したグレード 2 以上の事象が発現した被験者への抗凝固薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 551

表 117 - ビタミンＫ拮抗薬又はヘパリンを併用していた被験者での「出血」に分類した事象の発現状況（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 551

表 118 -「出血」に分類した事象の一般的な特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 552

表 119 -「出血」に分類した事象のその他の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 553

表 120 - 「心機能障害」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 554

表 121 - 「心機能障害」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 555

表 122 - 「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 556

表 123 - 「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 557

表 124 -「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」に分類した事象が発現した被験者への抗凝固薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 558

表 125 - 「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、ATE の病歴がある被験者） 558

表 126 - 「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、ATE の病歴がない被験者） 559

表 127 - 「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 561

表 128 - 「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 562

表 129 -「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」に分類した事象が発現した被験者への抗凝固薬の併用（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 562

表 130 - 「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、VTE の病歴がある被験者） 563

表 131 - 「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、VTE の病歴がない被験者） 564

表 132 - 「消化管由来の瘻孔」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 565

表 133 - 「消化管由来の瘻孔」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 566

表 134 - 「消化管以外に由来する瘻孔」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 567

表 135 - 「消化管以外に由来する瘻孔」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 568

表 136 - 「消化管穿孔」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 569

表 137 - 「消化管穿孔」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 570

表 138 - 「創傷治癒障害」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 570

表 139 - 「創傷治癒障害」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 571

表 140 - 「骨壊死」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 572

表 141 - 「骨壊死」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 573

表 142 - 「急性薬物反応」に分類した事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 574

表 143 - 「急性薬物反応」に分類した事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 575

表 144 - 「好中球減少性の併発事象」に分類したグレード 3/4 の事象の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 575

表 145 - 「好中球減少性の併発事象」に分類したグレード 3/4 の事象のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 577

表 146 - 試験薬の投与下で発現した血液学検査値の異常（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 577

表 147 - 好中球減少症の一般的な特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 578

表 148 - 高 / 低カルシウム血症、高 / 低カリウム血症、高 / 低ナトリウム血症、及び高 / 低マグネシウム血症の発現率（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 579

表 149 - 生化学検査でグレード分類ができない項目（総蛋白、クロール、尿素窒素及び尿素）の異常の発現率（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 581

表 150 - 試験薬の投与下で発現した代謝異常（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 582

表 151 - 試験薬の投与下で発現した肝機能検査値及び腎機能検査値の異常（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 582

表 152 - 「腎不全」の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 584

表 153 - 併発事象のグレードでの「腎不全」の発現の有無（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、aflibercept 群） 585

表 154 - 併発事象のグレードでの「腎不全」の発現の有無（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プラセボ群） 586

表 155 - クレアチニンのシフト表（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団、ベースラインの重症度別） 586

表 156 - 「蛋白尿」のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 587

表 157 - グレード 3/4 の「蛋白尿」のその他の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）588

表 158 - 「蛋白尿」の発現時における試験薬への措置（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）588

表 159 - 血中クレアチニン増加と「蛋白尿」のグレード分類のシフト表（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、aflibercept 群） 589

表 160 - 血中クレアチニン増加と「蛋白尿」のグレード分類のシフト表（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プラセボ群） 589

表 161 - 「蛋白尿」の一般的な特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 589

表 162 - 「蛋白尿」のその他の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 591

表 163 - グレード 3/4 の「蛋白尿」のその他の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 591

表 164 - 「蛋白尿」の発現時における試験薬への措置（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団） 592

表 165 - 抗薬物（aflibercept）抗体の発現状況（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団） 593

表 166 - 海外において市販後に報告された副作用の PT 別件数（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日迄） 594

図　目　次

図 1 - 試験薬の投与下における収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、投与群別） 118

図 2 - 試験薬の投与下における拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、投与群別） 118

略号と用語の定義

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
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 (Aflibercept) Antibody	抗薬物（aflibercept）抗体
AE	Adverse Event	有害事象
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute Neutrophil Count	好中球絶対数
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	Arterial Thromboembolic Event	動脈血栓塞栓性の事象
BSA	Body Surface Area	体表面積
BV	Bevacizumab	ベバシズマブ
CCB	Calcium Channel Blocker	カルシウムチャネル遮断薬
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CDHP	Gimeracil	ギメラシル
CPT11	Irinotecan	イリノテカン
CRC	Colorectal Cancer	結腸・直腸癌
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
DBL	Database Lock	データベースロック
DBP	Diastolic Blood Pressure	拡張期血圧
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
DOC	Docetaxel	ドセタキセル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
FOLFIRI	Irinotecan + Bolus-Infusion-5-Fluorouracil + Folinate (Leucovorin)(or Levofolinate)	静注 5-FU + LV（又は *l*-LV） + IRI の併用療法
FOLFOX	Oxaliplatin + Bolus-Infusion-5-Fluorouracil + Folinate (Leucovorin)	静注 5-FU + LV + OX の併用療法
FT	Tegafur	テガフール
GEM	Gemcitabine	ゲムシタビン

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
HLT	High Level Term	MedDRA 高位語
HUS	Hemolytic Uremic Syndrome	溶血性尿毒症症候群
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IRI	Irinotecan	イリノテカン
l-LV	Levofolinate	レボホリナートカルシウム
LV	Folinate (Leucovorin)	ホリナートカルシウム（商品名：ロイコボリン）
LV5FU2-CPT11	Irinotecan + Bolus-Infusion-5-Fluorouracil + Folinate (Leucovorin)	静注 5-FU + LV + IRI の併用療法
mCRC	Metastatic Colorectal Cancer	転移性 CRC
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
NAb	Neutralizing Antibody	中和抗体
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立癌研究所 有害事象共通用語規準
NSCLA	Non-Small-Cell Lung Adenocarcinoma	非小細胞肺腺癌
OS	Overall Survival	全生存期間
OX	Oxaliplatin	オキサリプラチン
Oxo	Oteracil	オテラシルカリウム
PCSA	Potentially Clinically Significant Abnormality	臨床的に意義があると判断する異常
PD	Progressive Disease	進行
PEM	Pemetrexed	ペメトレキセド
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PT	Preferred Term	MedDRA 基本語
QTc	QT-Interval Corrected	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT-Interval Corrected According to the Fridericia Formula	Fridericia の式で算出した QTc
RDI	Relative Dose Intensity	相対用量強度
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RPRR	Repeat Paracentesis Response Rate	反復穿刺奏効率
RPTD	Recommended Phase Two Dose	第 II 相試験推奨用量
S-1	Combination Drug of Tegafur + Gimeracil + Oteracil	FT + CDHP + Oxo の配合剤

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	MedDRA 器官別大分類
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	試験薬の投与下で発現した有害事象
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
TRP	Time to Repeat Paracentesis	反復穿刺までの期間
TTP	Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
UPCR	Urine Protein-Creatinine Ratio	尿中蛋白／クレアチニン比
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮増殖因子
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミンＫ拮抗薬
VTE	Venous Thromboembolic Event	静脈血栓塞栓性の事象
WHO-DD	World Health Organization-Drug Dictionary	世界保健機関薬物用語集
結合形	-	VEGF 結合形
静注	-	静脈内注射
皮下注	-	皮下注射

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景及び概観

Aflibercept（開発コード：AVE0005）は、サノフィ社と Regeneron Pharmaceuticals 社が共同で開発した新規の血管新生阻害薬である。

本臨床的安全性の概要では、海外主要第 III 相試験、及び国内で実施した 3 試験の計 4 試験のデータを評価資料とし、転移性結腸・直腸癌（以下「mCRC」）患者に静脈内注射（以下「静注」）5-フルオロウラシル（以下「5-FU」）＋ホリナートカルシウム（以下「LV」、又はレボホリナートカルシウム［以下「*l*-LV」］）＋イリノテカン（以下「IRI」）の併用療法（以下「FOLFIRI」）併用下で aflibercept を投与したときの安全性を検討した。

- オキサリプラチン（以下「OX」）を含む治療が無効となった mCRC 患者を対象に、FOLFIRI 併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で投与したときの有効性をプラセボと比較する国際共同ランダム化二重盲検試験（EFC10262 試験/VELOUR、日本不参加）
- mCRC 患者を対象に FOLFIRI 併用下で aflibercept を非盲検下で投与した国内第 II 相試験（EFC11885 試験）
- mCRC 患者を対象に FOLFIRI 併用下で aflibercept を非盲検下で投与した国内第 I 相試験（TCD10794 試験）
- 固形癌患者を対象に非盲検下で aflibercept を単剤投与、又はテガフール（以下「FT」）＋ギメラシル（以下「CDHP」）＋オテラシルカリウム（以下「Oxo」）の配合剤（以下「S-1」）と併用投与した国内第 I 相試験（TED10089 試験）

これらに加え、癌患者を対象にドセタキセル（以下「DOC」）併用下で aflibercept の心拍数補正 QT 間隔（以下「QTc」）に及ぼす影響を検討した海外第 I 相試験（TES10897 試験）のデータを参考資料として、4.2項に示す。

なお、アジア共同第 III 相試験（EFC11338 試験）に日本も参加したが、試験中に割付けミスが生じ、日本人の安全性を正確に評価することが困難であるため、参考資料とした。本試験では安全性上の大きな問題はみられなかった。詳細は、[Module 5.3.5.1-2]に示す。

1.1.1.1　緒言

Aflibercept は、ヒト血管内皮増殖因子（以下「VEGF」）受容体の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリン G1（以下「IgG1」）の Fc 蛋白質からなる遺伝子組換え融合蛋白質である。Aflibercept は生体由

来の受容体よりも高い親和性でVEGF-Aに結合するデコイ受容体として作用する。AfliberceptはVEGF-B及び胎盤由来成長因子にも結合する。

Aflibercept はこれまでに様々な腫瘍モデルで、単剤投与及び他の化学療法との併用で抗腫瘍及び抗血管新生活性を示している。

評価資料とした海外第 III 相試験である EFC10262 試験は、OX を含む化学療法による治療中又は治療後に増悪となった mCRC 患者を対象に、FOLFIRI 併用下で aflibercept を 2 週間間隔で投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する国際共同ランダム化二重盲検試験である。また、国内第 II 相試験である EFC11885 試験は、海外第 III 相試験と同様の患者を対象に、aflibercept 2 週間間隔投与と FOLFIRI の併用療法の有効性及び安全性を検討する単群臨床試験である。国内第 I 相試験である TCD10794 試験は、mCRC 患者を対象とした aflibercept の 2 週間間隔点滴静注における FOLFIRI 併用時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検用量漸増臨床試験で、TED10089 試験は進行固形悪性腫瘍患者を対象とした aflibercept の 2 週間間隔点滴静注における単剤及び S-1 併用時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検用量漸増単剤－併用複合型臨床試験である。これらのうち、日本人 mCRC 患者に aflibercept を投与したときの安全性は、主に EFC11885 試験のデータと TCD10794 試験で aflibercept を 4 mg/kg 投与した被験者のデータの併合解析で評価し、aflibercept を単剤投与したときの安全性は、TED10089 試験の単剤投与期のデータで評価した。

以上の臨床試験を含め、臨床的安全性を検討した臨床試験の要約を表 1及び表 2に示す。本概要では、上記の臨床試験及び TES10897 試験のデータを示し、その他の試験の結果は[Module 2.7.6]及び各試験の治験総括報告書（以下「CSR」）に示す。

表 1 - 臨床的安全性試験の要約（評価資料）

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相試験								
有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	EFC10262 ([Module 5.3.5.1-1])	OX を含む化学療法による治療中又は治療後に増悪がみられ FOLFIRI を投与する mCRC 患者で aflibercept による OS の延長をプラセボと比較検証する。	第 III 相国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）又はプラセボを静注（1 時間投与） （[redacted] 他、注射） 併用治療： FOLFIRI	1216 （Aflibercept 群：611 名、プラセボ群：605 名）	外国人 mCRC 患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 II 相試験								
有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	EFC11885 ([Module 5.3.5.2-1])	OX を含む化学療法による治療中又は治療後に増悪した日本人 mCRC 患者を対象に、二次治療として FOLFIRI との併用下で aflibercept を投与したときの有効性を、奏効率を指標に評価する。	非盲検単群第 II 相試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）を静注（1 時間投与） （[redacted] 他、注射） 併用治療： FOLFIRI	62	日本人 mCRC 患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 I 相試験								
用量設定、有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	TCD10794 ([Module 5.3.5.2-2])	mCRC 患者を対象に、FOLFIRI 併用下で、aflibercept を静注したときの RPTD を設定する。	非盲検用量漸増第 I 相試験	治験薬： Aflibercept 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を静注（1 時間投与） （[redacted] 他、注射） 併用治療： FOLFIRI	16 （2 mg/kg 群：3 名、4 mg/kg 群：13 名）	日本人 mCRC 患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性、免疫原性	TED10089 ([Module 5.3.5.4-1])	進行固形悪性腫瘍患者を対象に、S-1 併用下で aflibercept を静注したときの DLT 及び RPTD を設定する。	非盲検用量漸増単剤ー併用複合型第 I 相試験	治験薬： Aflibercept 2 mg/kg、4 mg/kg 又は 6 mg/kg を静注（1 時間以上かけて投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： S-1	13 （2 mg/kg 群：10 名、4 mg/kg 群：3 名）	日本人固形癌患者	中止基準に合致するまで	完了 簡略版の報告書

5-FU：5-フルオロウラシル、CDHP：ギメラシル、CRC：結腸・直腸癌、DLT：用量制限毒性、FOLFIRI：静注 5-FU + LV（又は *l*-LV） + IRI の併用療法、FT：テガフール、IRI：イリノテカン、*l*-LV：レボホリナートカルシウム、LV：ホリナートカルシウム、mCRC：転移性 CRC、OS：全生存期間、OX：オキサリプラチン、Oxo：オテラシルカリウム、RPTD：第 II 相試験推奨用量、S-1：FT + CDHP + Oxo の配合剤、静注：静脈内注射

表 2 - 臨床的安全性試験の要約（参考資料）

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相試験								
有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	EFC11338 ([Module 5.3.5.1-2])	OX を含む化学療法による治療中又は治療後に PD となり二次治療として FOLFIRI を投与する mCRC 患者で aflibercept による OS の延長をプラセボと比較検証する。	第 III 相国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）又はプラセボを静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： FOLFIRI	332 （Aflibercept 群：223 名、プラセボ群：109 名）	アジア人 mCRC 患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 II 相試験								
有効性、安全性、薬物動態	ARD6122 ([Module 5.3.5.4-2])	白金製剤抵抗性、並びにトポテカン及び / 又はリポソーム化ドキソルビシン抵抗性の進行卵巣上皮腺癌患者に aflibercept 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を 2 週間間隔で静注したときの奏効率を既存治療と比較する。	多施設共同ランダム化二重盲検並行群間 2 段階試験	治験薬： Aflibercept 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を 2 週間間隔で静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： なし	215 （2 mg/kg 群：106 名、4 mg/kg 群：109 名）	外国人卵巣癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
有効性、安全性、薬物動態	ARD6772 ([Module 5.3.5.4-3])	再発症候性の悪性腹水を伴う進行卵巣癌患者を対象に、RPRR を推定する。	多施設共同非盲検単群試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）を 2 週間間隔で静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： なし	16	外国人卵巣癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性、安全性、薬物動態	EFC6125 ([Module 5.3.5.4-4])	再発症候性の SMA を伴う進行卵巣癌患者における TRP に及ぼす aflibercept 投与の影響をプラセボと比較する。	多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）、又はプラセボを 2 週間間隔で静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： なし	58 （Aflibercept 群：33 名、プラセボ群：25 名）	外国人卵巣癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
有効性、安全性、薬物動態	ARD6123 ([Module 5.3.5.4-5])	modified RECIST に基づいて、白金製剤抵抗性及びエルロチニブ抵抗性の進行性 NSCLA 患者を対象に、2 週間間隔で aflibercept 4 mg/kg を静注したときの奏効率を明らかにする。	多施設共同非盲検単群 2 段階試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）を静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： なし	96	外国人 NSCLA 患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 I 相試験								
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性	TED6115 ([Module 5.3.3.2-1])	進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者に aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性及び忍容性を評価する。 進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者に aflibercept 4 mg/kg を 2 週間間隔で皮下注したときの安全性及び忍容性を評価する。	非盲検逐次コホート用量漸増試験	治験薬： Aflibercept（0.3～7 mg/kg）を静注、又は aflibercept（4 mg/kg）を皮下注 （[redacted]他、注射） 併用治療： なし	57 （静注群：47 名、皮下注群：10 名）	外国人固形癌患者及びリンパ腫患者	Day 1 に 1 回、Day 15 に 1 回（2 サイクル）	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性、抗腫瘍活性	TED6116 ([Module 5.3.3.2-2])	切除不能、再発、又は難治性固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの長期間の安全性と忍容性を評価する。 進行性固形腫瘍患者又はリンパ腫患者を対象に、aflibercept 4 mg/kg を 2 週間間隔で皮下注したときの長期間の安全性と忍容性を評価する。	長期非盲検試験	治験薬： Aflibercept（0.3～7 mg/kg）を静注、又は aflibercept（4 mg/kg）を皮下注（[redacted]他、注射） 併用治療： なし	43 （静注群：36 名、皮下注群：7 名）	外国人固形癌患者及びリンパ腫患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性	TCD6117 ([Module 5.3.3.2-3])	進行性固形悪性腫瘍患者に静注 FOLFOX4 と併用して aflibercept を静注したときの DLT 及び RPTD を設定する。	用量漸増逐次コホート第 I 相試験	治験薬： Aflibercept 2 mg/kg、4 mg/kg 又は 5 mg/kg を静注（1 時間投与）（[redacted]他、注射） 併用治療： FOLFOX4	32 （2 mg/kg 群：4 名、4 mg/kg 群：18 名、5 mg/kg 群：10 名）	外国人固形癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性	TCD6118 ([Module 5.3.3.2-4])	進行固形腫瘍患者を対象に LV5FU2-CPT11 併用下で aflibercept を静注したときの RPTD、DLT を設定する。	第 I 相用量漸増逐次コホート試験	治験薬： Part 1： Aflibercept を 2 mg/kg から設定用量まで漸増投与（静注［1 時間投与］） Part 2： Aflibercept RPTD、又はプラセボの静注（1 時間投与）（[redacted]他、注射） 併用治療： LV5FU2-CPT11	Part 1：38 （2 mg/kg 群：4 名、4 mg/kg 群：12 名、5 mg/kg 群：10 名、6 mg/kg 群：12 名） Part 2：27 （Aflibercept 4 mg/kg 群：13 名、プラセボ群：14 名）	外国人固形癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性	TCD6119 ([Module 5.3.3.2-5])	進行性固形悪性腫瘍患者にDOC + CDDP + 5-FU と併用して aflibercept を静注したときの DLT 及び RPTD を設定する。	用量漸増逐次コホート第 I 相試験	治験薬： Aflibercept を 2 mg/kg 又は 4 mg/kg から漸増投与（静注［1 時間投与］） ([redacted]他、注射) 併用治療： DOC + CDDP 及び 5-FU	44 （2 mg/kg 群：9 名、4 mg/kg 群：14 名、6 mg/kg 群：21 名）	外国人固形癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性	TCD6120 ([Module 5.3.3.2-6])	進行性固形悪性腫瘍患者に aflibercept を、DOC の静注、DOC + CDDP の静注、次に DOC の静注と併用して静注したときの DLT 及び RPTD を設定する。	多施設共同非盲検用量漸増逐次コホート第 I 相試験	治験薬： Aflibercept を 2 mg/kg 若しくは 4 mg/kg から漸増投与（静注［1 時間投与］）、又は aflibercept 6 mg/kg ([redacted]他、注射) 併用治療： DOC、DOC 及び CDDP、又は PEM	134 （VT75 群：54 名、VTC 群：30 名、VT100 群：31 名、V-PEM 群：19 名）	外国人固形癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
用量設定、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性	TCD6121 ([Module 5.3.3.2-7])	進行性固形悪性腫瘍患者に GEM、次に GEM + エルロチニブと併用して aflibercept を静注したときの DLT 及び RPTD を設定する。	多施設共同非盲検用量漸増逐次コホート第 I 相試験	治験薬： Aflibercept を 2 mg/kg、4 mg/kg 又は 6 mg/kg を静注（1 時間投与） ([redacted]他、注射) 併用治療： GEM、又は GEM + エルロチニブ	61 （GEM 群：32 名、GEM + エルロチニブ群：29 名）	外国人固形癌患者	中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路 (バッチ番号及び剤型)	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験薬の投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬力学、薬物動態、安全性	PDY6655 ([Module 5.3.4.1-1])	健康男性被験者に aflibercept を単回静注したときの血圧への影響を単回皮下注と比較する。	単一施設ランダム化非盲検単回投与クロスオーバー第 I 相試験	治験薬： Aflibercept（2 mg/kg）を静注（1 時間投与）/ 皮下注、又は皮下注 / 静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： なし	40	外国人健康男性被験者	1 日	完了 完全な報告書
薬力学、薬物動態、安全性	PDY6656 ([Module 5.3.4.1-2])	健康男性被験者に aflibercept を単回静注したときの血圧への影響を評価する（経時的推移及び用量ー効果）。	単一施設ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増第 I 相試験	治験薬： Aflibercept 1 mg/kg、2 mg/kg 又は 4 mg/kg を単回静注（1 時間投与） （[redacted]、注射） 併用治療： なし	48 （プラセボ群：12 名、1 mg/kg 群：12 名、2 mg/kg 群：12 名、4 mg/kg 群：12 名）	外国人健康男性被験者	1 日	完了 完全な報告書
QT 間隔、安全性、薬物動態、免疫原性	TES10897 ([Module 5.3.4.2-1])	癌患者における aflibercept 対プラセボの QTcF への影響を評価する。	ランダム化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験	治験薬： Aflibercept 6 mg/kg、又はプラセボを 3 週間間隔で静注（1 時間投与） （[redacted]他、注射） 併用治療： DOC	87 （Aflibercept 群：43 名、プラセボ群：44 名）	外国人固形癌患者	中止基準に合致するか最大 15 サイクル実施するまで	完了 完全な報告書

5-FU：5-フルオロウラシル、CDDP：シスプラチン、CPT11：イリノテカン、CRC：結腸・直腸癌、DLT：用量制限毒性、DOC：ドセタキセル、FOLFIRI：静注 5-FU + LV（又は *l*-LV）+ IRI の併用療法、FOLFOX：静注 5-FU + LV + OX の併用療法、GEM：ゲムシタビン、IRI：イリノテカン、*l*-LV：レボホリナートカルシウム、LV：ホリナートカルシウム、LV5FU2-CPT11：静注 5-FU + LV + IRI の併用療法、mCRC：転移性 CRC、NSCLA：非小細胞肺腺癌、OS：全生存期間、OX：オキサリプラチン、PD：進行、PEM：ペメトレキセド、QTc：心拍数補正 QT 間隔、QTcF：Fridericia の式で算出した QTc、RECIST：固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、RPTD：第 II 相試験推奨用量、RPRR：反復穿刺奏効率、SMA：悪性腹水、TRP：反復穿刺までの期間、静注：静脈内注射、皮下注：皮下注射

1.1.1.2　類薬の安全性情報

ベバシズマブ（以下「BV」）は遺伝子組換え抗 VEGF ヒト化モノクローナル IgG1 抗体であり、ヒト VEGF に結合し、その生物学的活性を阻害する。BV は、結腸・直腸癌（以下「CRC」）を適応として、海外では 2004 年に、国内では 2007 年に、製造販売が承認された。

BV の安全性プロファイルは明らかになっており、最も特徴的な有害事象として、高血圧、蛋白尿、出血、頭痛、創傷治癒遅延、血栓塞栓症（静脈及び動脈）、及び消化管穿孔が知られている(1), (2)。

BV の投与で薬剤起因性の高血圧が高頻度で発現することが知られているが、ほとんどの症例では降圧薬の投与で管理可能である。体系的にモニタリングした場合、無症候性の蛋白尿も高頻度で発現することが知られている。特に注意すべき有害事象として、ネフローゼ症候群が稀に発現すること、及び血栓性微小血管症が発現することも知られている(3)。出血傾向の増加は、BV の投与でよくみられ、主に鼻出血などの症状がみられるが、胃腸出血(4)や、中心型肺扁平上皮癌患者が喀血で死亡に至った事例 (5) などの、より高度の事象も知られている。静脈血栓塞栓症のリスクは癌種で異なり、用量の影響は乏しいと考えられている (6)。動脈血栓塞栓症（脳血管事象及び心事象）は、主に 65 歳を上回る患者、又はこれらの事象の既往歴がある患者で発現しやすいことが知られている(1), (7)。進行卵巣癌がある患者では消化管穿孔が発現しやすいことが知られている(1), (8), (9)。アレルギー反応(2)、可逆性後白質脳症症候群 (10), (11), (12)、骨壊死(13)、及び鼻中隔穿孔(14), (15)が発現することも知られている。

1.1.1.3　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

Aflibercept の非臨床安全性評価を薬理試験の概要文（[Module 2.6.2]）及び毒性試験の概要文（[Module 2.6.6]）に示す。

全体として、安全性に関連した非臨床データの結果から、aflibercept の薬理学的特性は VEGF 経路を阻害する系統の薬剤で既知の作用、すなわち正常組織における血管密度、血圧並びに創傷の修復及び治癒への作用と一致することが示された。

- マウスに 2.5、12.5 又は 25 mg/kg/ 回の aflibercept を週 2 回、2～4 週間皮下投与したところ、肝臓、膵臓ランゲルハンス島及び甲状腺濾胞内の微小血管密度の低下がみられ、下垂体及び脂肪組織にも同様の変化が比較的軽度ながら認められた。この微小血管密度の低下が、これらの組織において何らかの機能変化を伴っているか否かは不明である。

- マウス及びラットに、薬理学的モデルにおける薬効量又はそれ以下の用量（それぞれ 2.5 mg/kg 以上及び 0.5 mg/kg 以上）の aflibercept を単回皮下投与したところ、中等度で、持続的な血圧上昇が認められたが、この作用は可逆的であった。この血圧上昇の持続期間は用量依存的であった。ラットにおいて認められた aflibercept により誘発された高血圧は、一般的に使用されている降圧薬、すなわちアンジオテンシン変換酵素（以下「ACE」）阻害、カルシウムチャネル

遮断、αアドレナリン受容体拮抗又は一酸化窒素供与によって作用する薬剤により効果的に改善された。

- ウサギの切除及び切開モデルに、薬理学的モデルにおける薬効量より低い用量である 0.3 mg/kg/ 回以上の用量の aflibercept を点滴静注したところ、創傷の修復及び治癒が用量依存的に抑制された。しかしながら、持続的な創傷治癒抑制がみられた 3 及び 30 mg/kg/ 回の用量では、全投与期間を通して遊離形 aflibercept への曝露量が VEGF 結合形（以下「結合形」）への曝露量を上回っていたことと相関していた。この作用の完全な回復性については検討しなかった。

若齢及び性成熟したカニクイザルを用いて実施した一般毒性試験のデータによると、aflibercept の有害作用のほとんど、すなわち骨成長板成熟の遅延、腎毒性及び卵巣機能の抑制は、VEGF 経路の阻害作用と一致するものであり、他の VEGF 阻害薬の非臨床試験でも知られている。

これらの作用は申請する臨床用量を患者に投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中曝露量に近い曝露量で発現し、可逆的であることが示された。

Aflibercept により誘発された骨の変化としてこの他に骨軟骨性外骨腫があり、推奨治療用量を患者に投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中曝露量に近い曝露量で認められた。5 ヵ月間の休薬期間後の観察時にこの作用は消失しておらず、可逆的ではなかった。

臨床推奨用量を患者に投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中曝露量に近い曝露量でサルに aflibercept を投与したところ、鼻出血及び / 又は鼻腔の病理組織学的所見（壊死性炎症を伴う鼻中隔又は鼻甲介の萎縮 / 消失）が認められた。これらの作用は他の VEGF 阻害薬の非臨床試験では報告されていないが、鼻出血は BV でよくみられる臨床的有害事象であり、aflibercept を投与した患者でも報告されている。

臨床推奨用量を患者に投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中曝露量に近い曝露量で、aflibercept の投与に関連した肝酵素活性の上昇がサルで認められた。この作用は、肝門炎症及び門脈周囲壊死を伴ったものであり、遊離形 aflibercept の血漿中曝露量が臨床推奨用量を患者に投与したときの約 9 倍に達すると、クッパー細胞のびまん性色素沈着が発現した。これらの作用は、可逆性を評価する期間内に、完全には回復しなかった。

臨床推奨用量を患者に投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中曝露量に近い曝露量で、数匹のサルの腸、膀胱、及び心臓の粘膜下など、全身の一部の組織に微小血管の変化が認められたが、それらのサルにおける遊離形 aflibercept 濃度は、結合形の濃度を上回っていた。

性成熟した雌雄のサルに aflibercept を 6 ヵ月間投与したところ、受胎能パラメータに変化が認められた。これらの作用は、臨床推奨用量を患者に投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中曝露量に近い曝露量でみられ、雌雄どちらの受胎能にも影響を及ぼすと考えられた。VEGF 阻害薬による雌性生殖機能の抑制は、卵胞及び黄体の発達において VEGF 介在性の血管新生が重要な役割を果たしていることに関連している。雌雄の授・受胎能に対する aflibercept の影響は可逆的であった。

Aflibercept の生殖発生への影響を、ウサギを用いた胚・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、検討したすべての用量で催奇形性作用が認められた。

上述のデータ並びに第 I 相試験で観察された安全性上の所見及び同系統の薬剤のデータから、特定の事象のリスクが予測され、開発過程での安全性のモニタリングについては、下記の方法で行った。

- 各回の試験薬（aflibercept / プラセボ及び併用を規定する化学療法）の投与前に、血液を採取し、血液学検査及び生化学検査を実施する。
- 各回の試験薬の投与前、及び必要時に、血圧を測定する。
- 各回の試験薬の投与前に、尿中蛋白／クレアチニン比（以下「UPCR」）を算出し、蛋白尿の有無を評価するとともに、血尿の検出の有無を評価する。
- 登録前 4 週間（大手術の場合は 6 週間）に外科手術を行った患者を除外対象とする。
- 妊娠可能な女性に対しては、試験薬の投与中に有効な方法で避妊を行うよう指示する。

2.1.5項、3.4項及び3.5項では、「高血圧」、「出血」、「静脈血栓塞栓性の事象（以下「VTE」）」及び「動脈血栓塞栓性の事象（以下「ATE」）」、「創傷治癒障害」、「腎不全」、並びに「蛋白尿」などに試験薬の投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）をグループ化し、詳細を記載した。

1.1.2　安全性評価に使用した試験

1.1.2.1　試験の概要

試験デザインの概要は、表 1、表 2及び[Module 2.7.3.1.1]に、詳細は CSR に示す。安全性の評価項目及び解析方法の要約は1.1.3.1項に示す。

1.1.2.2　安全性データの構成

1.1.2.2.1　臨床的安全性の概要の構成

本概要では、主に下記の順に評価試験の安全性データを示す。

- 海外第 III 相試験（EFC10262 試験）
- 国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）
- 国内第 II 相試験（EFC11885 試験）
- 国内第 I 相試験（TCD10794 試験）
- 国内第 I 相試験（TED10089 試験）

1.1.3　評価方法

1.1.3.1　安全性評価項目及びその定義

解析方法の要約を本項に示す。

安全性の評価として、TEAE の概略、死亡に至った TEAE、その他の重篤な TEAE、試験薬の用法・用量の変更 / 投与中止に至った TEAE、並びに特定の TEAE（用語のグループ化）、臨床検査値の異常（特に血液学検査値、並びに肝機能及び腎機能の検査値）、及び安全性に関連したその他の臨床徴候（バイタルサインなど）の要約などを示した。内因性要因（性別、人種、年齢、体重、並びにベースラインの腎機能検査及び ECOG パフォーマンスステータス［以下「PS」］）及び外因性要因（国 / 地域及び BV の投与歴）などの部分集団での安全性も解析を行った。特に指定しない限り、試験薬との因果関係にかかわらず、すべての TEAE を表示した。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（以下「MedDRA」）及び世界保健機関薬物用語集（以下「WHO-DD」）の版数は、個々の CSR で異なる。これらの版数の相違が、有害事象の集計に影響を及ぼす可能性があるため、本概要では MedDRA は 18.0 版（市販後データのみ 18.1 版）を使用した。薬剤の辞書として、EFC10262 試験では WHO-DD の 2010 年 9 月度版を、国内試験では各試験のデータベース固定時に利用可能な版を使用した。有害事象及び臨床検査値の異常は米国国立癌研究所 有害事象共通用語規準（以下「NCI-CTCAE」）第 3.0 版又は 4.03 版でグレード分類した。

1.1.3.1.1　患者及び被験者の内訳

安全性の解析は、以下に示す安全性解析対象集団を対象として行った。

- 少なくとも試験薬 1 回分又はその一部の用量を投与した被験者の集団を、安全性解析対象集団とした。
- ランダム化試験では、ランダム化及び試験薬を投与した被験者を安全性解析対象とし、実際に被験者に投与した治験薬の投与群で解析した。
- 非ランダム化試験では、試験薬を投与した被験者を安全性解析対象とした。

被験者の内訳、ベースラインの特性、試験薬への曝露、前治療薬及び併用薬、有害事象、バイタルサイン、並びに臨床検査データは記述統計量で要約した。連続変数は、被験者数［N］、平均値、標準偏差（以下「SD」）、中央値、最小値及び最大値を記述統計量として要約した。カテゴリカル変数は度数及び割合を記述統計量として要約した。

本概要ではサイクルごとの検討は行わなかった。

試験薬の投与を中止した被験者の要約では、被験者数、割合（百分率）及び中止した理由を示す。すべての試験薬の投与を中止した場合（aflibercept / プラセボ及び併用を規定する化学療法のすべての投与を中止した場合）を試験薬の投与中止とした。海外第 III 相試験及び国内第 II 相試験では、試験薬のいずれかの投与を中止した場合（aflibercept / プラセボ又は併用を規定する化学療法のいずれかの投与を中止した場合）を試験薬の一部投与中止とした。

1.1.3.1.2 曝露状況

Aflibercept への曝露状況は、aflibercept の投与回数、投与期間（週）、累積投与量（mg/kg）、実際の用量強度（mg/kg/週）、相対用量強度（以下「RDI」、実際の用量強度を計画した用量強度で割った値とした）、並びに減量・休薬及びサイクル期間の延長があった被験者数で要約した。

併用療法を評価する試験では、試験ごとに、併用を規定する化学療法の一部への曝露状況も、投与回数、累積投与量、実際の用量強度、及び RDI、並びに、該当する場合は化学療法の構成要素の減量・休薬及びサイクル期間の延長があった被験者数で要約した。

1.1.3.1.3 人口統計学的データの特性、及びその他の基準値の特性

人口統計学的データ及びベースラインの特性は、年齢及び年齢区分、性別、人種、地域、癌種、ECOG PS、初回診断日から初回投与又はランダム化までの期間、癌の手術歴、手術の種類、直前の癌の手術から初回投与又はランダム化までの期間、抗癌作用を目的とした化学療法剤の投与歴、補助療法歴、BV の投与歴、直前の化学療法から試験薬の投与開始又はランダム化までの期間、癌の放射線治療歴、血栓塞栓症関連事象の病歴及び心血管のリスク因子、並びにベースラインの腎機能及び肝機能検査（NCI-CTCAE グレード：クレアチニン、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/ 分を上回る］、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］）などで要約した。

1.1.3.1.4 前治療薬及び併用薬 / 併用療法

前治療薬は、試験薬の投与開始までに投与した治療薬とし、併用薬は、試験薬の投与開始から最終投与後 30 日までに投与した治療薬とした（EFC10262 試験及び EFC11885 試験）。投与した目的を問わず、以下の系統を注意すべき治療薬として、前治療薬及び併用薬を安全性解析対象集団で要約した。

- 抗凝固薬は種類別に示した（ビタミン K 拮抗薬［以下「VKA」］、ヘパリン、血小板凝集抑制薬［ヘパリン以外］など）。
- 降圧薬は種類別に示した（ACE 阻害薬、硝酸塩、β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬［以下「CCB」］、利尿薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬など）。

これらの薬剤の投与量は症例報告書様式に記録しなかった。

1.1.3.1.5 有害事象

本概要では、観察期間に応じて、有害事象を以下の定義に従って分類した。

- Pre-treatment 期は、患者が同意文書に署名した時点から試験薬の投与開始までの期間と定義した。
- On-treatment 期は、試験薬の投与開始から最終投与後 30 日までの期間と定義した。

- Post-treatment 期は、試験薬の最終投与後 30 日の翌日（On-treatment 期終了時点）から追跡調査期間の終了までの期間と定義した。
- **試験薬の投与開始前に発現した有害事象**は、Pre-treatment 期に発現したすべての有害事象と定義した。
- **試験薬の投与下で発現した有害事象**（TEAE）は、On-treatment 期に発現したすべての有害事象と定義した。
- **試験薬の投与終了後に発現した有害事象**は、Post-treatment 期に発現したすべての有害事象と定義した。
- **重篤な有害事象**（以下「SAE」）は、あらゆる好ましくない医療上のできごとであって、投与量にかかわらず、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、持続的又は顕著な障害 / 機能不全に陥るもの、先天異常 / 先天性欠損を来すもの、又は医学的に重要な事象と定義した。

安全性は、特に指定しない限り、原則的に TEAE を解析した。また、特に指定しない限り、試験薬との因果関係の有無にかかわらず、安全性解析対象集団で発現したすべての TEAE を解析した。

TEAE の概略では、TEAE が発現した被験者、試験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者、グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者、試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE が発現した被験者、重篤な TEAE が発現した被験者、試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した被験者、致死的な転帰となった TEAE が発現した被験者、及び試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者などの被験者数及び割合を示した。

TEAE は MedDRA 器官別大分類（以下「SOC」）と基本語（以下「PT」）、及び On-treatment 期の最も高度の NCI-CTCAE グレードで要約した。

いずれかの群での全グレードの発現率が 20%以上の TEAE などを、SOC 及び PT 別に要約した。

海外第 III 相試験及び国内試験の併合解析では、以下に示す項目で、MedDRA PT の関連する用語をグループ化した。

- 「高血圧」（HYPERTENSION）
- 「出血」（HAEMORRHAGE）
- 「心機能障害」（CARDIAC DYSFUNCTION）
- 「ATE」（ARTERIAL THROMBOEMBOLIC EVENT）
- 「VTE」（VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENT）
- 「消化管由来の瘻孔」（FISTULA FROM GASTROINTESTINAL ORIGIN）
- 「消化管以外に由来する瘻孔」（FISTULA FROM OTHER ORIGIN THAN GASTROINTESTINAL）

- 「消化管穿孔」（GASTROINTESTINAL PERFORATION）
- 「創傷治癒障害」（WOUND HEALING）
- 「骨壊死」（OSTEONECROSIS）
- 「可逆性後白質脳症症候群関連事象」
- 「血栓性微小血管症（以下「TMA」）」、「溶血性尿毒症症候群（以下「HUS」）」及び「血栓性血小板減少性紫斑病（以下「TTP」）」
- 「急性薬物反応」（ACUTE DRUG REACTION）

海外第 III 相試験の結果では、「蛋白尿」、「腎不全」及び「好中球減少性の併発事象」についても、臨床検査結果及び / 又は有害事象でのグループ化を行い、解析した（1.1.3.1.7項）。

また、TEAE の全般的な解析に加えて、これらのグループ化を行った解析で aflibercept の安全性プロファイルを以下のように解析した。

- グループ化を行った TEAE のすべてを、最も高度の NCI-CTCAE グレードで、有害事象のグループ化した用語、SOC 及び PT 別に要約した。
- グループ化を行った用語の事象を、最初に発現したサイクル、試験薬の投与開始から最初の発現までの期間（投与群別の記述統計量）、最も高度のグレード、最も高度のグレードの TEAE が発現したサイクル、TEAE の被験者別のエピソード数、死亡に至った TEAE の数、最後の TEAE の転帰（回復 / 未回復）、試験薬の取扱い、試験薬の投与下のエピソードの最長持続期間（試験薬の最終投与後 30 日時点で未回復の事象については、その時点まで）で記述した。

1.1.3.1.6 死亡

死亡及び死亡に至った TEAE を投与群別に要約し、死亡した被験者数及び死因、試験薬の投与開始から 60 日以内に死亡した被験者数、試験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者数、並びに有害事象が原因で試験薬の最終投与後 30 日より後に死亡した被験者数を示した。

以下の 2 項目については、致死的な有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。

- 進行（以下「PD」）を背景とする死亡（死因が PD）
- PD 以外を背景とする死亡（死因が PD 以外）

さらに、死亡に至った TEAE のすべてを SOC 及び PT 別などで要約した。

1.1.3.1.7 臨床検査

臨床検査は、血液学検査、生化学検査及び尿検査で、肝機能検査と腎機能検査に重点を置いて安全性データを評価した。NCI-CTCAE グレード分類が可能な血液学検査及び生化学検査の項目は、臨床

検査値の異常の発現率をグレード別に示した。グレード分類が不可能な検査項目は、臨床検査値の異常がみられた被験者数を示した。

蛋白尿及び蛋白尿と関連する異常は以下のグレード分類で要約し､TEAE として報告された蛋白尿、及びスポット尿検査、又は尿中蛋白の 24 時間蓄尿値で判定された蛋白尿を「蛋白尿」とした。

Grade	Protein Dipstick*	Spot Urine Protein ** (mg/dL)	24h proteinuria* (g/24h)
Grade 1	1+	>30-100	>0.15-1.0
Grade 2	2+ to 3+	>100-300	>1.0-3.5
Grade 3	4+	>300	>3.5
Grade 4***	----------	AE grade 4 proteinuria**** or nephrotic syndrome	----------

* NCI-CTC V3.0 classification.
** Internal company standards.
*** Determined by AE terms
**** For phase 1 and phase 2 studies only

「腎不全」として、以下を含めた。

- グレード 3/4 の腎不全関連事象
- グレード 3/4 の血中クレアチニン増加（臨床検査値から）
- クレアチニンクリアランスが 30 mL/ 分未満である場合（臨床検査値から）

「蛋白尿」及び「腎不全」は、用語のグループ化を行った有害事象と同様に記載した（3項）。

「好中球減少性の併発事象」は以下の取り扱いとした。

- 「好中球減少性の併発事象」としてグループ化した個々の PT が発現した被験者数を集計。

1.1.3.1.8 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧［以下「SBP」］及び拡張期血圧［以下「DBP」］）で、On-treatment 期に臨床的に意義があると判断する異常（以下「PCSA」）が認められた被験者数を要約した。

1.1.3.1.9 免疫原性

免疫原性の評価として、ベースライン以降に抗 aflibercept 抗体（以下「ADA」）、又は中和抗体（以下「NAb」）が発現した被験者数を集計した。これらは海外第 III 相試験の aflibercept 群とプラセボ群では別々に示した。また、ADA が陽性であった被験者をサイクル別に要約し、抗体の発現時期を検討した。

1.1.3.1.10 特殊な患者集団及び状況下における安全性（海外第 III 相試験のデータ、及び国内試験で aflibercept 4 mg/kg を FOLFIRI 併用下で投与した被験者の併合解析データ）

内因性要因は、性別、人種、年齢の区分（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、体重の区分（100 kg 以下、100 kg を上回る）、ベースラインのクレアチニンクリアランスの区分（30 mL/ 分未満、30 mL/ 分以上 50 mL/ 分以下、50 mL/ 分を上回る）、及びベースラインの ECOG PS（0、1、2）、並びに有害事象を解析するためにグループ化した特定の部分集団（「高血圧」の病歴、「ATE」の病歴、及び「VTE」の病歴）を検討した。海外第 III 相試験でベースラインのクレアチニンクリアランスが 30 mL/ 分未満の被験者がいなかったため、30 mL/ 分未満の区分は設けなかった。

外因性要因は、国 / 地域（北米、欧州、その他の地域）及び BV の投与歴の有無を検討した。

海外第 III 相試験の結果では、安全性解析対象集団での全 TEAE 及びグループ化を行った用語のすべての発現率を、これらの内因性要因及び外因性要因に設定した部分集団の区分（最も高度のグレード）別に要約した。また、国内試験で aflibercept 4 mg/kg を投与した被験者の併合解析データについても、内因性要因及び外因性要因に設定した部分集団において、TEAE の発現率を要約した。

1.1.3.1.11 薬物動態パラメータと安全性評価項目の関連性（海外第 III 相試験）

薬物動態評価項目と安全性評価項目の関連性の検討を目的とした解析方法を、海外第 III 相試験の薬物動態－薬力学統計解析計画書に記載した。解析結果は CSR 及び臨床薬理の概要（[Module 2.7.2]）に示す。

1.1.3.1.12 過量投与

過量投与は、海外試験で検討した最高用量を上回る用量を投与した場合と定義し、2 週間間隔投与では 7 mg/kg、3 週間間隔投与では 9 mg/kg を上回る用量とした。

1.2　全般的な曝露状況

mCRC 患者を対象とした海外第 III 相試験では、FOLFIRI 併用下で被験者 611 名に aflibercept 4 mg/kg を点滴静注した。mCRC 患者を対象とした国内第 II 相試験では、FOLFIRI 併用下で被験者 62 名に aflibercept 4 mg/kg を点滴静注した。mCRC 患者を対象とした国内第 I 相試験では、FOLFIRI 併用下で被験者 3 名に aflibercept 2 mg/kg を、被験者 13 名に aflibercept 4 mg/kg を点滴静注した。固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験では、被験者 10 名に aflibercept 2 mg/kg を、被験者 3 名に aflibercept 4 mg/kg を、最初の一回のみ単剤で点滴静注し、その後 S-1 と併用した。

1.2.1　被験者及び患者の内訳

1.2.1.1　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験では、合計 1226 名の被験者をランダム化し、1216 名（aflibercept 群 611 名、プラセボ群 605 名）に試験薬を投与した。

表 3に示すように、試験薬の投与を中止した主な理由は PD であり、aflibercept 群（50.1%）よりプラセボ群（72.1%）の割合が高かった。次いで多かった理由は TEAE であり、aflibercept 群（26.8%）がプラセボ群（12.1%）より頻度が高かった。PD 及び TEAE 以外の理由は群間で大きな違いはなかったが、例外として、被験者からの中止要請は aflibercept 群（12.6%）がプラセボ群（7.1%）より頻度が高かった。

試験薬の投与中止に至った TEAE は2.1.4項に示す。

表 3 - 試験薬の投与を中止した理由（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	**Aflibercept/Folfiri (N=611)**
Discontinued study treatment	594 (98.2%)	597 (97.7%)
Reasons for treatment discontinuation		
Adverse event	73 (12.1%)	164 (26.8%)
Disease progression	436 (72.1%)	306 (50.1%)
Poor compliance to protocol	3 (0.5%)	5 (0.8%)
Lost to follow-up	2 (0.3%)	0
Other reason	80 (13.2%)	122 (20.0%)
Investigator decision	20 (3.3%)	21 (3.4%)
Consent withdrawn	2 (0.3%)	6 (1.0%)
Subject request	43 (7.1%)	77 (12.6%)
Metastatic surgery	10 (1.7%)	12 (2.0%)
Other	5 (0.8%)	6 (1.0%)
Ongoing treatment	11 (1.8%)	14 (2.3%)

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/dis_R_treatdisc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_R_treatdisc_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 15:54)

1.2.1.2　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅱ相試験、EFC11885）

EFC11885 試験では、登録した全被験者 62 名に、試験薬を投与した。

表 4に示すように、全被験者が試験薬の投与を中止し、その主な理由は PD（45 名、72.6%）で、次いで TEAE（11 名、17.7%）であった。試験薬の投与中止に至った TEAE は2.1.4項に示す。

被験者 6 名は、その他の理由で試験薬の投与を中止し、うち 4 名は被験者からの中止要請（腫瘍縮小で手術に移行するため）に基づく中止、2 名は他の治療を行うための中止であった。

表 4 - 試験薬の投与を中止した理由（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	All (N=62)
Nonregistered but treated patients	0
Registered patients	62 (100%)
Registered but not treated patients	0
Registered and treated patients	62 (100%)
Patients who permanent discontinued study treatment	62 (100%)
Reason for treatment discontinuation	
Adverse event	11 (17.7%)
Poor compliance to protocol	0
Disease progression	45 (72.6%)
Other reason	6 (9.7%)
Status at last study contact	
Alive	21 (33.9%)
Dead	41 (66.1%)

Note: % calculated using the number of registered patients as denominator and the number of discontinued patients as denominator for the discontinued reasons.

Note: Alive contains the patient who is alive or on-treatment or prior to the visit of the first follow-up after study discontinuation.

PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/dis_std_dispo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_std_dispo_i_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:09)

1.2.1.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅰ相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、合計 16 名の被験者に試験薬を投与した。

表 5に示すように、被験者 3 名を aflibercept 2 mg/kg 群に、13 名を 4 mg/kg 群に組み入れた（13 名中 10 名は、治験実施計画書に基づいて第 II 相試験推奨用量［以下「RPTD」］を設定した後の組入れ）。試験薬の投与中止に至った主な理由は PD であり、2 mg/kg 群の全被験者 3 名、及び 4 mg/kg 群の 13 名中 12 名が該当した。4 mg/kg 群の被験者 1 名が同意の撤回で本治験への参加を中止した。

表 5 - 試験薬の投与を中止した理由（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Dose level (mg/kg)	
	2 (N=3)	4 (N=13)
Number of patients [n(%)]		
Enrolled and treated population	3 (100%)	13 (100%)
Reason for treatment discontinuation		
Adverse event	0	0
Disease progression	3 (100%)	12 (92.3%)
Poor compliance to protocol	0	0
Lost to follow-up	0	0
Other reason	0	1 (7.7%)
End of treatment reason other comment		
Consent withdrawal;the patient wished the immunotherapy and to transfer to another hospital.	0	1

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR_02/REPORT/PGM/dis_discont_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_discont_s_t_x.rtf (10JUL2012 - 18:57)

1.2.1.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、合計 13 名の被験者に試験薬を投与した。表 6に示すように、2 mg/kg 群の 10 名中 9 名、及び 4 mg/kg 群の 3 名中 1 名は、PD で試験薬の投与を中止した。また、2 mg/kg 群の 1 名、及び 4 mg/kg 群の 1 名は TEAE で、4 mg/kg 群の 1 名は被験者からの中止要請で、試験薬の投与を中止した。S-1 を併用する前の aflibercept の単剤投与期に試験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 6 - 試験薬の投与を中止した理由（TED10089 試験、固形癌、全被験者）

	Aflibercept planned dose level	
	2 mg/kg (N=10)	**4 mg/kg (N=3)**
Reason for treatment discontinuation		
Disease progression	9 (90.0%)	1 (33.3%)
Adverse event	1 (10.0%)	1 (33.3%)
Subject request	0	1 (33.3%)
Subject lost to follow-up	0	0
Other reason	0	0

PGM=PRODOPS/AVE0005/TED10089/CSR/REPORT/PGM/dis_discont_s_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_discont_s_t_i.rtf (24FEB2011 - 11:42)

1.2.2　曝露状況

1.2.2.1　結腸･直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験では、試験薬を投与した被験者合計 1216 名（aflibercept 群 611 名、プラセボ群 605 名）を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団での aflibercept / プラセボへの曝露状況の要約を表 7に示す。Aflibercept 群では aflibercept を合計 5632 回投与し、個々の被験者の投与回数の中央値は 7 回（範囲：1～35）であり、プラセボ群ではプラセボを合計 6035 回投与し、個々の被験者の投与回数の中央値は 8 回（範囲：1～67）であった。曝露期間の中央値は 18 週で、両投与群でほぼ同様であり、範囲は aflibercept 群で 2～85 週、プラセボ群で 2～135 週であった。RDI の中央値は aflibercept 群で 0.83（範囲：0.1～1.1）、プラセボ群で 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（減量や休薬）は、aflibercept 群の 16.7%、プラセボ群の 4.8%に行われ、aflibercept 群の頻度が高かった（表 8）。

IRI 及び 5-FU への曝露状況、並びに IRI 及び 5-FU の用法･用量の変更の要約は表 45～表 48に示す。IRI も 5-FU も、aflibercept 群よりプラセボ群で投与回数が少なく（9 回対 8 回）、曝露期間が短かった（21.0 週対 18.1 週）が、両薬剤の累積投与量は両投与群で同程度であった。その結果、IRI と 5-FU の実際の用量強度及び RDI は、aflibercept 群よりプラセボ群が高かった。

Aflibercept / プラセボ、IRI 及び 5-FU の RDI の中央値は、それぞれ両投与群で 80%を上回っていた。

Aflibercept 群での IRI 及び 5-FU の用法・用量を変更（主に減量）した割合は、IRI では 37.2%、5-FU では 39.1%であり、aflibercept の用法・用量を変更した割合（16.7%）より高く、これらの 3 剤の用法・用量の変更の頻度は aflibercept 群がプラセボ群より高かった。Aflibercept 群で IRI 及び 5-FU の投与を中止した割合はともに 6.4%で、aflibercept の投与を中止した割合（15.5%）の方が高く、これらの 3 剤の投与を中止した割合も aflibercept 群がプラセボ群より高かった。

サイクル期間を延長した割合は、aflibercept 群（77.7%）がプラセボ群（69.4%）より高かった（表 9）。両投与群で、サイクル期間を延長した割合は、用法・用量を変更した割合より大幅に高かった。

試験薬の用法・用量の変更（減量又は休薬）、サイクル期間の延長、又は投与中止に至った TEAE を2.1.4項に記載する。

表 7 - Aflibercept / プラセボへの曝露（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	**Aflibercept/Folfiri (N=611)**
Number of infusions received by patient		
Sum	6035.0	5632.0
Mean (SD)	10.0 (8.0)	9.2 (7.2)
Median	8.0	7.0
Min : Max	1 : 67	1 : 35
1	24 (4.0%)	43 (7.0%)
2	32 (5.3%)	52 (8.5%)
3	85 (14.0%)	70 (11.5%)
4	31 (5.1%)	45 (7.4%)
5	32 (5.3%)	43 (7.0%)
6	45 (7.4%)	29 (4.7%)
7	29 (4.8%)	28 (4.6%)
8	34 (5.6%)	29 (4.7%)
9	45 (7.4%)	29 (4.7%)
10	21 (3.5%)	28 (4.6%)
11-15	112 (18.5%)	94 (15.4%)
16-20	57 (9.4%)	68 (11.1%)
21-25	28 (4.6%)	34 (5.6%)
26-30	12 (2.0%)	14 (2.3%)
>30	18 (3.0%)	5 (0.8%)
Duration of exposure to aflibercept/placebo (weeks)		
Number	605	611
Mean (SD)	22.3 (17.5)	21.7 (16.7)
Median	18.0	17.9
Min : Max	2 : 135	2 : 85
Total cumulative dose received (mg/kg)		
Number	605	611
Mean (SD)	39.63 (31.65)	35.69 (27.96)
Median	32.00	28.00
Min : Max	0.6 : 266.4	3.8 : 140.0
Actual dose intensity (mg/kg/week)		
Number	605	611
Mean (SD)	1.78 (0.25)	1.55 (0.44)
Median	1.84	1.66

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Min : Max	0.3 : 2.1	0.1 : 2.1
< 1.5	57 (9.4%)	205 (33.6%)
>= 1.5 and < 2.5	548 (90.6%)	406 (66.4%)
Relative dose intensity		
Number	605	611
Mean (SD)	0.89 (0.12)	0.78 (0.22)
Median	0.92	0.83
Min : Max	0.2 : 1.1	0.1 : 1.1

A theoretical cycle was a 2-week period including 1 aflibercept/placebo infusion and 1 folfiri infusion
Number of cycles received: number of cycles with at least one intake of aflibercept/placebo
Duration of exposition to drug =(Day 1 last cycle with aflibercept/placebo - Day 1 cycle 1 with aflibercept/placebo + 14)/7
Actual and relative dose intensities were calculated using the overall treatment duration
SD: standard deviation
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/cdc_R_expoafpl_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_R_expoafpl_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 15:58)

表 8 - Aflibercept / プラセボの用法・用量の変更（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Patients with at least one dose modification [n(%)]	29 (4.8%)	102 (16.7%)
Patients with at least one dose reduction [n(%)]	12 (2.0%)	66 (10.8%)
Patients with at least one dose omission [n(%)]	17 (2.8%)	56 (9.2%)
Patients having prematurely discontinued aflibercept/placebo [n(%)]	14 (2.3%)	95 (15.5%)

The sum of percentages may be greater than 100%: a same patient may have several different modifications
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/cdc_R_modifaf_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_R_modifaf_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 15:59)

表 9 - サイクル期間の延長（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Patients with at least one cycle delayed [n(%)]	420 (69.4%)	475 (77.7%)

The sum of percentages may be greater than 100%: a same patient may have several different modifications
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/cdc_R_modifaf_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_R_modifaf_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 15:59)

1.2.2.2　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅱ相試験、EFC11885）

EFC11885 試験では、aflibercept を投与した 62 名の被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団での aflibercept、IRI 及び 5-FU への曝露状況の要約を表 10、表 49及び表 50に示す。Aflibercept の個々の被験者の投与回数の中央値は 8 回（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。IRI の個々の被験者の投与回数の中央値

は 8 回（範囲：1～31）、曝露期間の中央値は 21.79 週（範囲：2.0～72.9）、RDI の中央値は 0.65（範囲：0.3～1.0）であった。5-FU の個々の被験者の投与回数の中央値は 8 回（範囲：1～31）、曝露期間の中央値は 21.79 週（範囲：2.0～72.9）、RDI の中央値は 0.71（範囲：0.5～1.0）であった。

Aflibercept の用法・用量を変更（減量、休薬及び延期）した被験者は 19 名（30.6%）で、休薬した被験者（17 名）が多かった。IRI の用法・用量を変更した被験者は 40 名（64.5%）で、減量した被験者（39 名）が多かった。5-FU の用法・用量を変更した被験者は 31 名（50.0%）で、全被験者 31 名が減量した（表 51）。

サイクル期間を延長した被験者は 53 名（85.5%）で、8 日以上延長した被験者は 47 名（75.8%）であった（表 51）。サイクル期間を延長した割合は用法・用量を変更した割合より高かった。

本試験で国内通常用量より高用量の IRI 180 mg/m^2 を FOLFIRI として、aflibercept と共に投与した結果、IRI の用法・用量を変更した被験者の割合（64.5%）が海外第 III 相試験の aflibercept 群（37.2%）より高かった。この他に、本試験で投与した試験薬への曝露状況は、海外第 III 相試験の aflibercept 群での状況と大きな違いはなかった。

試験薬の用法・用量の変更（減量又は休薬）、サイクル期間の延長、又は投与中止に至った TEAE を2.1.4項に記載する。

表 10 - Aflibercept への曝露（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	All (N=62)
Total number of cycles received by patient	
Number	62
Mean (SD)	8.8 (6.3)
Median	8.0
Min : Max	1 : 26
Number of cycles received by patient	62 (100%)
1	5 (8.1%)
2	1 (1.6%)
3	5 (8.1%)
4	6 (9.7%)
5	7 (11.3%)
6	4 (6.5%)
7	2 (3.2%)
8	5 (8.1%)
9	5 (8.1%)
10	4 (6.5%)
11 – 15	10 (16.1%)
16 – 20	4 (6.5%)
21 – 25	1 (1.6%)
>25	3 (4.8%)

	All (N=62)
Duration of exposure to aflibercept (weeks)	
Number	62
Mean (SD)	24.08 (17.50)
Median	21.07
Min : Max	2.0 : 72.9
Average duration of cycle of aflibercept (days)	
Number	57
Mean (SD)	20.58 (5.09)
Median	19.25
Min : Max	13.8 : 35.0
Total cumulative dose received (mg/kg)	
Number	62
Mean (SD)	32.59 (22.63)
Median	26.76
Min : Max	3.9 : 103.2
Actual dose intensity (mg/kg/week)	
Number	62
Mean (SD)	1.42 (0.41)
Median	1.45
Min : Max	0.3 : 2.0
Relative dose intensity	
Number	62
Mean (SD)	0.71 (0.20)
Median	0.72
Min : Max	0.2 : 1.0

PGM=PRODOPS/AVE0005/EFC11885/CSR_01/REPORT/PGM/cdc_duration_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_duration_aflibercept_s_t_i.rtf (01OCT2015 - 5:31)

1.2.2.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅰ相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、aflibercept を投与した被験者合計 16 名を安全性評価対象集団とした。安全性評価対象集団における aflibercept への曝露状況の要約を表 11に示す。Aflibercept 2 mg/kg 群の被験者 3 名に合計 18 サイクル、4 mg/kg 群の被験者 13 名に合計 146 サイクルの試験薬を投与した。サイクル数の中央値は、2 mg/kg 群で 6.0 サイクル、4 mg/kg 群で 10.0 サイクルであった。試験薬を投与した各サイクルの期間の中央値は、2 mg/kg 群で 3.43 週、4 mg/kg 群で 3.00 週であった。Aflibercept の RDI の中央値は、2 mg/kg 群で 0.6979（範囲：0.576～0.751）、4 mg/kg 群で 0.6763（範囲：0.520～0.998）であった。

Aflibercept を減量したサイクル、並びに aflibercept 及び FOLFIRI のサイクル期間の延長の要約を表 12に示す。Aflibercept の減量は、2 mg/kg 群では行わず、4 mg/kg 群の 133 サイクル中 1 サイクルで行った。サイクル期間の 3 日以上の延長は、2 mg/kg 群の 15 サイクル中 12 サイクル、及び 4 mg/kg 群の 133 サイクル中 81 サイクルで行った。

IRI の RDI の中央値は、2 mg/kg 群で 0.6890（範囲 : 0.559～0.745）、4 mg/kg 群で 0.6244（範囲 : 0.389～0.999）で、5-FU の RDI の中央値は 2 mg/kg 群で 0.6890（範囲 : 0.559～0.746）、4 mg/kg 群で 0.6975（範囲 : 0.462～0.999）であった。

本試験の被験者数は少なかったが、aflibercept 4 mg/kg 群で投与した試験薬への曝露状況は、海外第 III 相試験の aflibercept 群での状況と大きな違いはなかった。

表 11 - Aflibercept への曝露（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Dose level (mg/kg)	
n(%)	**2 mg/kg (N=3)**	**4 mg/kg (N=13)**
Total number of cycles administered (all patients)	18	146
Total number of cycles administered per patient		
Number	3	13
Mean (SD)	6.0 (3.0)	11.2 (8.0)
Median	6.0	10.0
Min : Max	3 : 9	1 : 27
Duration of each cycle (week)		
Number	15	133
Mean (SD)	3.19 (0.78)	3.05 (1.18)
Median	3.43	3.00
Min : Max	2.0 : 4.4	1.7 : 11.0
Cumulative dose (mg/kg)		
Number	3	13
Mean (SD)	12.10 (6.02)	45.35 (33.77)
Median	12.09	38.44
Min : Max	6.1 : 18.1	4.0 : 116.4

n(%)	Dose level (mg/kg) 2 mg/kg (N=3)	4 mg/kg (N=13)
Actual Dose Intensity (mg/kg/week)		
Number	3	13
Mean (SD)	0.67 (0.09)	1.46 (0.30)
Median	0.70	1.35
Min : Max	0.6 : 0.8	1.0 : 2.0
Relative Dose Intensity		
Number	3	13
Mean (SD)	0.6749 (0.0897)	0.7288 (0.1491)
Median	0.6979	0.6763
Min : Max	0.576 : 0.751	0.520 : 0.998

Note: Duration of each cycle means interval between cycles (from day1 in cycle N to day1 in cycle N+1).

Source:

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR_02/REPORT/PGM/cdc_nocycles_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_nocycles_s_t_x.rtf (10JUL2012 - 18:58)

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR_02/REPORT/PGM/cdc_duration_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_duration_s_t_x.rtf (10JUL2012 - 18:58)

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR_02/REPORT/PGM/cdc_std_rdiave_s_t_x.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_std_rdiave_s_t_x.rtf (10JUL2012 - 18:57)

表 12 - Aflibercept を減量したサイクル、並びに aflibercept 及び FOLFIRI のサイクル期間の延長（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

n(%)	Dose level (mg/kg) 2 mg/kg (N=18)	4 mg/kg (N=146)
Number of cycles that could be reduced or delayed [n]	15	133
Number of cycles with at least one dose reduced [n(%)][a]	0	1 (0.8%)
Number of cycles with at least one dose delayed [n(%)][a]	12 (80.0%)	81 (60.9%)

A cycle is delayed if the duration of the previous cycle is greater than 14 + 2 days.

N corresponds to the number of cycles.

a Percentage is calculated using the number of cycles that could be reduced or delayed as the denominator.

Source:

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR_02/REPORT/PGM/cdc_reducdelay_s_t_x.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_reducdelay_s_t_x.rtf (10JUL2012 - 18:58)

1.2.2.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept を投与した被験者合計 13 名（aflibercept 2 mg/kg 群 10 名及び 4 mg/kg 群 3 名）を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団 13 名のうち 2 mg/kg 群の被験者 1 名の S-1 の服薬遵守率が低かった（75%未満）ため、用量制限毒性（以下「DLT」）の評価対象から除外した。DLT は当該被験者以外の aflibercept 2 mg/kg 群 9 名及び 4 mg/kg 群 3 名で評価した。

TED10089 試験では、aflibercept をサイクル 1（56 日間）の Day 1、Day 15、Day 29 及び Day 42、並びにサイクル 2 以降（各 42 日間）の Day 1、Day 15 及び Day 29 に投与した。また、S-1 をサイクル 1 の Day 15 から Day 42、並びにサイクル 2 以降の Day 1 から Day 28 に投与した。投与スケジュールに従って、サイクル 1 の最初の 2 週間（Day 1 から Day 14）は S-1 を併用せず aflibercept を投与し、aflibercept を単剤投与したときの安全性及び薬物動態を評価した。

本試験の aflibercept への曝露の要約を表 13に示す。Aflibercept 2 mg/kg 群の被験者に aflibercept を合計 36.0 サイクル、4 mg/kg 群の被験者に 4.0 サイクル投与した（aflibercept の投与はサイクル 1 に 4 回、サイクル 2 以降に 3 回ずつ予定していた）。個々の被験者での aflibercept を投与したサイクル数の中央値は、2 mg/kg 群で 3.0 サイクル（範囲：1～11）、4 mg/kg 群で 1.0 サイクル（範囲：1～2）であり、RDI の中央値は、2 mg/kg 群で 0.903（範囲：0.71～1.01）、4 mg/kg 群で 0.748（範囲：0.25～0.79）であった。

表 13 - Aflibercept への曝露（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）

	Aflibercept planned dose level	
	2 mg/kg (N=10)	**4 mg/kg (N=3)**
Total number of cycles		
Number	10	3
Missing	0	0
Sum	36.0	4.0
Median	3.0	1.0
Min : Max	1 : 11	1 : 2
Cumulative dose (mg/kg)		
Number	10	3
Missing	0	0
Mean (SD)	21.88 (15.61)	12.74 (9.17)
Median	19.98	11.97
Min : Max	5.9 : 56.3	4.0 : 22.3
Actual dose intensity (mg/kg/week)		
Number	10	3
Missing	0	0
Mean (SD)	0.89 (0.11)	1.19 (0.60)
Median	0.90	1.50
Min : Max	0.7 : 1.0	0.5 : 1.6
Relative dose intensity		
Number	10	3
Missing	0	0
Mean (SD)	0.894 (0.110)	0.595 (0.300)
Median	0.903	0.748
Min : Max	0.71 : 1.01	0.25 : 0.79

Relative dose intensity is defined as actual dose intensity divided by planned dose intensity.
Dose intensity is defined as the cumulative dose divided by the treatment duration.
PGM=PRODOPS/AVE0005/TED10089/CSR/REPORT/PGM/cdc_rdiave_s_t.sas　OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_rdiave_s_t_i.rtf (24FEB2011 - 11:43)

本試験の aflibercept の投与延期、減量及び休薬の要約を表 14に示す。Aflibercept の投与延期は、2 mg/kg 群の 36 サイクル中 15 サイクルで行い、4 mg/kg 群の 4 サイクルでは行わなかった。Aflibercept の休薬は、2 mg/kg 群の 4 サイクル、及び 4 mg/kg 群の 2 サイクルで行い、aflibercept の減量は本試験を通じて行わなかった。

表 14 - Aflibercept の投与延期、減量及び休薬（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）

	Aflibercept planned dose level	
	2 mg/kg (N=10)	4 mg/kg (N=3)
Number of Cycles with aflibercept		
With cycle delayed	15	0
With dose reduced	0	0
With at least 1 dose omitted	4	2
Number of Cycles with S-1		
With dose reduced	3	0

A cycle is delayed if the actual administration-date is later than 2 days of planned date.
PGM=PRODOPS/AVE0005/TED10089/CSR/REPORT/PGM/cdc_sumact_s_t.sas　OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_sumact_s_t_i.rtf (24FEB2011 - 11:56)

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的データ

1.3.1.1　結腸･直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験の人口統計学的データを表 15に示す。被験者の人口統計学的データの特性に、aflibercept 群とプラセボ群の 2 群間で大きな違いはなかった。本試験全体で、被験者の 58.6%が男性で、年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：19～86）、多くが白人（87.3%）であり、ECOG PS は 0 又は 1 が 98.1%を占めていた。

65 歳以上の被験者数は、aflibercept 群で 205 名、プラセボ群で 233 名であった。

表 15 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)	All (N=1216)
Gender [n(%)]			
Number	605	611	1216
Male	346 (57.2%)	366 (59.9%)	712 (58.6%)
Female	259 (42.8%)	245 (40.1%)	504 (41.4%)
Age (Years)			
Number	605	611	1216
Median	61.0	61.0	61.0
Mean (SD)	60.1 (10.8)	59.5 (10.5)	59.8 (10.7)
Min : Max	19 : 86	21 : 82	19 : 86
Age class (Years) [n(%)]			

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)	All (N=1216)
Number	605	611	1216
< 65	372 (61.5%)	406 (66.4%)	778 (64.0%)
≥65 and < 75	196 (32.4%)	172 (28.2%)	368 (30.3%)
≥75	37 (6.1%)	33 (5.4%)	70 (5.8%)
Race [n(%)]			
Number	605	611	1216
Caucasian/White	515 (85.1%)	547 (89.5%)	1062 (87.3%)
Black	27 (4.5%)	16 (2.6%)	43 (3.5%)
Asian/Oriental	50 (8.3%)	36 (5.9%)	86 (7.1%)
Other	13 (2.1%)	12 (2.0%)	25 (2.1%)
Region			
North America	73 (12.1%)	64 (10.5%)	137 (11.3%)
Europe	347 (57.4%)	368 (60.2%)	715 (58.8%)
Rest of the world	185 (30.6%)	179 (29.3%)	364 (29.9%)
ECOG PS [n(%)]			
0	348 (57.5%)	351 (57.4%)	699 (57.5%)
1	245 (40.5%)	249 (40.8%)	494 (40.6%)
2	12 (2.0%)	11 (1.8%)	23 (1.9%)

Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/dem_R_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_R_demo_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 16:11)

1.3.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析の対象とした被験者の人口統計学的データを表 16に示す。併合解析の対象とした被験者の 60.0%が男性で、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：39～78）であり、ECOG PS はいずれも 0 又は 1 であった。併合解析の対象とした試験は国内試験であり、被験者はいずれもアジア人 / 東洋人であったが、年齢、年齢区分、性別及び ECOG PS は、海外第 III 相試験の aflibercept 群のベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性と類似していた。

表 16 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団）

	TCD10794 4mg/kg (N=13)	EFC11885 (N=62)	Pooled JPN patients (N=75)
Age (years)			
Number	13	62	75
Mean (SD)	58.0 (7.2)	61.5 (10.0)	60.9 (9.6)
Median	55.0	62.5	62.0
Min : Max	47 : 69	39 : 78	39 : 78

	TCD10794 4mg/kg (N=13)	EFC11885 (N=62)	Pooled JPN patients (N=75)
Age Group (years) [n(%)]			
Number	13	62	75
< 65	10 (76.9%)	34 (54.8%)	44 (58.7%)
>=65 but < 75	3 (23.1%)	25 (40.3%)	28 (37.3%)
>= 75	0	3 (4.8%)	3 (4.0%)
Sex [n(%)]			
Number	13	62	75
Male	9 (69.2%)	36 (58.1%)	45 (60.0%)
Female	4 (30.8%)	26 (41.9%)	30 (40.0%)
Race [n(%)]			
Number	13	62	75
Asian/Oriental	13 (100%)	62 (100%)	75 (100%)
Performance Status (ECOG) [n(%)]			
Number	13	62	75
0	7 (53.8%)	42 (67.7%)	49 (65.3%)
1	6 (46.2%)	20 (32.3%)	26 (34.7%)
Body weight (kg)			
Number	13	62	75
Mean (SD)	62.48 (14.94)	59.55 (10.45)	60.06 (11.29)
Median	62.90	57.70	58.40
Min : Max	36.4 : 86.2	39.8 : 86.8	36.4 : 86.8
BSA (m^2)			
Number	13	62	75
Mean (SD)	1.670 (0.231)	1.625 (0.165)	1.633 (0.177)
Median	1.638	1.613	1.635
Min : Max	1.24 : 2.05	1.29 : 1.99	1.24 : 2.05

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_s_t_jpool.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_s_t_jpool_i.rtf (13NOV2015 - 6:30)

1.3.1.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

EFC11885 試験の人口統計学的データを表 17に示す。被験者の 58.1%が男性で、年齢の中央値は 62.5 歳（範囲：39～78）であり、被験者はいずれも ECOG PS が 0 又は 1 であった。

本試験は国内試験であり、被験者はいずれもアジア人 / 東洋人であったが、年齢、年齢区分、性別及び ECOG PS は、海外第 III 相試験の aflibercept 群のベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性と類似していた。

表 17 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	All (N=62)
Age(years)	
Number	62
Mean (SD)	61.5 (10.0)
Median	62.5
Min : Max	39 : 78
Age Group (years) [n(%)]	
Number	62
< 65	34 (54.8%)
>= 65 but < 75	25 (40.3%)
>= 75	3 (4.8%)
Gender [n(%)]	
Number	62
Male	36 (58.1%)
Female	26 (41.9%)
Race [n(%)]	
Number	62
Asian/Oriental	62 (100%)
Performance Status (ECOG) [n(%)]	
Number	62
0	42 (67.7%)
1	20 (32.3%)
Body weight (kg)	
Number	62
Mean (SD)	59.55 (10.45)
Median	57.70
Min : Max	39.8 : 86.8
BSA (m^2)	
Number	62
Mean (SD)	1.625 (0.165)
Median	1.613
Min : Max	1.29 : 1.99

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_s_t_efc11885.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_s_t_efc11885_i.rtf (13NOV2015 - 6:29)

1.3.1.4　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅰ相試験、TCD10794）

TCD10794 試験の人口統計学的データを表 18に示す。被験者は男性が 10 名、女性が 6 名で、年齢の中央値は 57.0 歳（範囲 47～69）であり、被験者はいずれも ECOG PS が 0 又は 1 であった。

本試験の被験者数は少なかったが、aflibercept 4 mg/kg 群のベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性は、年齢、年齢区分、性別及び ECOG PS で、海外第 III 相試験の aflibercept 群、及び EFC11885 試験の被験者のデータと大きな違いはなかった。

表 18 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Dose level (mg/kg)		
	2 (N=3)	**4 (N=13)**	**All (N=16)**
Age (years)			
Number	3	13	16
Mean (SD)	58.7 (7.5)	58.0 (7.2)	58.1 (7.0)
Median	59.0	55.0	57.0
Min : Max	51 : 66	47 : 69	47 : 69
Age group (years) [n (%)]			
Number	3	13	16
-19	0	0	0
20-34	0	0	0
35-49	0	2 (15.4%)	2 (12.5%)
50-64	2 (66.7%)	8 (61.5%)	10 (62.5%)
65-74	1 (33.3%)	3 (23.1%)	4 (25.0%)
Sex [n (%)]			
Number	3	13	16
Male	1 (33.3%)	9 (69.2%)	10 (62.5%)
Female	2 (66.7%)	4 (30.8%)	6 (37.5%)
Race [n (%)]			
Number	3	13	16
Asian/Oriental	3 (100%)	13 (100%)	16 (100%)
Weight (kg)			
Number	3	13	16
Mean (SD)	57.70 (11.53)	62.48 (14.94)	61.58 (14.14)
Median	51.50	62.90	61.25
Min : Max	50.6 : 71.0	36.4 : 86.2	36.4 : 86.2
BSA (m^2)			
Number	3	13	16
Mean (SD)	1.5895 (0.2440)	1.6701 (0.2315)	1.6550 (0.2277)
Median	1.4890	1.6376	1.6363
Min : Max	1.412 : 1.868	1.237 : 2.047	1.237 : 2.047

	Dose level (mg/kg)		
	2 (N=3)	4 (N=13)	All (N=16)
Performance Status (ECOG) [n (%)]			
Number	3	13	16
0	2 (66.7%)	7 (53.8%)	9 (56.3%)
1	1 (33.3%)	6 (46.2%)	7 (43.8%)

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR/REPORT/PGM/dem_std_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_s_t_i.rtf (04MAR2011 - 11:24)

1.3.1.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験の人口統計学的データを表 19に示す。被験者は男性が 6 名、女性が 7 名で、年齢の中央値は 57.0 歳（34～74）であり ECOG PS が 0 又は 1 であった。

表 19 - ベースラインでの人口統計学的データ及び被験者の特性（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）

	Aflibercept planned dose level		
	2 mg/kg (N=10)	4 mg/kg (N=3)	All (N=13)
Sex, n(%)			
Number	10	3	13
MALE	4 (40.0%)	2 (66.7%)	6 (46.2%)
FEMALE	6 (60.0%)	1 (33.3%)	7 (53.8%)
Race, n(%)			
Number	10	3	13
ASIAN / ORIENTAL	10 (100%)	3 (100%)	13 (100%)
Age (years)			
Number	10	3	13
Mean (SD)	54.5 (9.6)	57.3 (20.8)	55.2 (12.0)
Median	56.0	64.0	57.0
Min : Max	36 : 73	34 : 74	34 : 74
Age (years), n(%)			
-19	0	0	0
20-34	0	1 (33.3%)	1 (7.7%)
35-49	3 (30.0%)	0	3 (23.1%)
50-64	6 (60.0%)	1 (33.3%)	7 (53.8%)
65-	1 (10.0%)	1 (33.3%)	2 (15.4%)

	Aflibercept planned dose level		
	2 mg/kg (N=10)	4 mg/kg (N=3)	All (N=13)
Height (cm)			
Number	10	3	13
Mean (SD)	161.47 (8.80)	163.27 (8.19)	161.88 (8.36)
Median	163.65	159.10	163.50
Min : Max	149.4 : 171.5	158.0 : 172.7	149.4 : 172.7
Weight (kg)			
Number	10	3	13
Mean (SD)	62.77 (13.06)	59.90 (6.81)	62.11 (11.72)
Median	58.05	58.20	58.20
Min : Max	51.0 : 90.5	54.1 : 67.4	51.0 : 90.5
Body surface area (m^2)			
Number	10	3	13
Mean (SD)	1.640 (0.177)	1.627 (0.158)	1.637 (0.166)
Median	1.590	1.590	1.590
Min : Max	1.44 : 1.97	1.49 : 1.80	1.44 : 1.97
ECOG Performance Status, n(%)			
0	7 (70.0%)	2 (66.7%)	9 (69.2%)
1	3 (30.0%)	1 (33.3%)	4 (30.8%)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0

Source:
Note: Number corresponds to the count of patients with non missing data used for the calculation of the percentage.
PGM=PRODOPS/AVE0005/TED10089/CSR/REPORT/PGM/dem_demchar_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demchar_s_t_i.rtf (24FEB2011 - 11:43)

1.3.2　既往歴、及びベースラインの疾患の特性

1.3.2.1　結腸･直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験の初回診断時点での疾患の特性、癌の手術歴、抗癌剤の投与歴、及び癌の放射線治療歴の要約を、それぞれ表 20、表 52、表 53、及び表 54に示す。これらの項目において、aflibercept 群とプラセボ群の 2 群間で大きな違いはなかった。CRC の初回診断日から本試験のランダム化までの期間の中央値は 2 群間で同程度であった（aflibercept 群で 14.52 ヵ月、プラセボ群では 13.70 ヵ月）。本試験全体で、被験者 976 名（80.3%）が原発巣の切除術（結腸原発巣が 630 名［51.8%］、直腸原発巣が 346 名［28.5%］）を、148 名（12.2%）が転移巣の外科的切除術を受けていた。被験者のほとん

どは初回診断時に転移巣があり、進行癌に対する化学療法を受けていた（72.9%）。2 名（各群 1 名）以外の全被験者に OX の投与歴があり、本試験全体での OX の投与期間の中央値は 5.16 ヵ月で、2 群間で投与期間に大きな違いはなかった。Aflibercept 群の 610 名中 202 名（33.1%）、及びプラセボ群の 604 名中 208 名（34.4%）が、OX と生物製剤を併用していた。Aflibercept 群の 170 名、及びプラセボ群の 171 名では、生物製剤として BV を投与していた。本試験全体で被験者の 21.2%に癌の放射線治療歴があった。

表 20 - 初回診断時点での疾患の特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	**Aflibercept/Folfiri (N=611)**	**All (N=1216)**
Primary site [n(%)]			
Number	605	611	1216
Colon	297 (49.1%)	291 (47.6%)	588 (48.4%)
Rectum	172 (28.4%)	196 (32.1%)	368 (30.3%)
Other (incl. rectosigmoid)	136 (22.5%)	124 (20.3%)	260 (21.4%)
Histology type [n(%)]			
Number	605	611	1216
Adenocarcinoma	605 (100%)	611 (100%)	1216 (100%)
Time from 1st diagnosis to randomization (months) [n(%)]*			
Number	605	610	1215
Mean (SD)	20.86 (21.16)	20.95 (24.08)	20.90 (22.67)
Median	13.70	14.52	14.26
Min : Max	2.4 : 214.7	2.1 : 325.1	2.1 : 325.1

*If the day of initial date of diagnosis is missing, it is considered as the first day of the month
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/dem_R_diseaseindiag_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_R_diseaseindiag_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 16:13)

1.3.2.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析の対象とした被験者の初回診断時点での疾患の特性の要約を表 21に示す。

国内試験の併合解析の対象とした被験者 75 名中、原発巣の部位は、直腸が 31 名（41.3%）、結腸が 23 名（30.7%）、直腸 S 状部が 21 名（28.0%）であった。CRC の初回診断日から本治験での試験薬の投与開始までの期間の中央値は、14.92 ヵ月（範囲：3.7～89.6）であった。

国内試験の併合解析では、海外第 III 相試験の aflibercept 群と初回診断時点での疾患の特性に大きな違いはみられなかった。

表 21 - 初回診断時点での疾患の特性（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析、mCRC、安全性解析対象集団）

	TCD10794 4mg/kg (N=13)	EFC11885 (N=62)	Pooled JPN patients (N=75)
Primary site [n(%)]			
Number	13	62	75
Colon	6 (46.2%)	17 (27.4%)	23 (30.7%)
Recto sigmoid	0	21 (33.9%)	21 (28.0%)
Rectum	7 (53.8%)	24 (38.7%)	31 (41.3%)
Histology type [n(%)]			
Number	13	62	75
Adenocarcinoma	13 (100%)	62 (100%)	75 (100%)
Time from 1st diagnosis to 1st IMP administration (months)			
Number	13	62	75
Mean (SD)	18.77 (10.22)	19.13 (14.87)	19.07 (14.11)
Median	13.21	14.93	14.92
Min : Max	5.7 : 35.3	3.7 : 89.6	3.7 : 89.6

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/dem_cancerdiagnosis_s_t_jpool.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_cancerdiagnosis_s_t_jpool_i.rtf (13NOV2015 - 6:17)

1.3.2.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

EFC11885 試験の初回診断時点での疾患の特性、癌の手術歴、抗癌剤の投与歴、及び癌の放射線治療歴の要約を、表 22、表 55、表 56、及び表 57に示す。

被験者 62 名中、原発巣の部位は、直腸が 24 名（38.7%）、直腸 S 状部が 21 名（33.9%）、結腸が 17 名（27.4%）であった。CRC の初回診断日から本治験での試験薬の投与開始までの期間の中央値は、14.93 ヵ月（範囲：3.7～89.6）であった。

癌の手術歴は 48 名（77.4%）にあり、36 名が原発巣の切除術（結腸原発巣が 22 名［35.5%］、直腸原発巣が 14 名［22.6%］）を受けていた。直前の手術から試験薬の投与開始までの期間の中央値は 15.23 ヵ月（範囲：4.5～88.0）であった。

全被験者に化学療法剤の投与歴があった。全被験者に OX の投与歴があり、本試験全体での OX の投与期間の中央値は 5.95 ヵ月であった。BV の投与歴がある被験者は 51 名（82.3%）で、上皮成長因子受容体（以下「EGFR」）阻害剤の投与歴がある被験者は 1 名（1.6%）であった。

癌の放射線治療歴がある被験者は、3 名（4.8%）であった。

本試験では、海外第 III 相試験の aflibercept 群と比べ、BV の投与歴がある被験者の割合が高かった。結腸癌の被験者の割合、及び癌の放射線治療歴がある被験者の割合は、本試験より海外第 III 相試験の aflibercept 群が高かったが、組織型及び初回診断日からランダム化（又は初回投与）までの期間は同様で、癌の手術歴がある被験者の割合も同等であった。

表 22 - 初回診断時点での疾患の特性（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	All (N=62)
Primary site [n(%)]	
Number	62
Colon	17 (27.4%)
Recto sigmoid	21 (33.9%)
Rectum	24 (38.7%)
Histology type [n(%)]	
Number	62
Adenocarcinoma	62 (100%)
Time from 1st diagnosis to 1st IMP administration (months)	
Number	62
Mean (SD)	19.13 (14.87)
Median	14.93
Min : Max	3.7 : 89.6

Source :
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/dem_cancerdiagnosis_s_t_efc11885.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_cancerdiagnosis_s_t_efc11885_i.rtf (13NOV2015 - 6:16)

1.3.2.4　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅰ相試験、TCD10794）

TCD10794 試験のベースラインでの疾患の特性を表 23に、癌の治療歴の要約を CSR（[Module 5.3.5.2-2]）に示す。本試験全体で、原発巣は結腸が 8 名（50.0%）、直腸が 8 名（50.0%）であった。

本試験全体で、癌の放射線治療歴のある被験者は 16 名中 1 名であり、本試験の組入れ前に癌の外科的切除術は 11 名、癌に対する化学療法はすべての被験者が受けていた。OX、5-FU 及び BV の投与歴のある被験者は、それぞれ 15 名、14 名及び 10 名であった。

表 23 - ベースラインでの疾患の特性（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Dose level (mg/kg)		
	2 (N=3)	4 (N=13)	All (N=16)
Primary tumor site [n (%)]			
Number	3	13	16
Colon	2 (66.7%)	6 (46.2%)	8 (50.0%)
Recto sigmoid	0	0	0
Rectum	1 (33.3%)	7 (53.8%)	8 (50.0%)
Other	0	0	0
Histology type [n (%)]			
Number	3	13	16
Adenocarcinoma	3 (100%)	13 (100%)	16 (100%)
Other	0	0	0
Number of lines of chemotherapy			
Number	3	13	16
Median	2.0	1.0	1.0
Min : Max	2 : 3	1 : 2	1 : 3

PGM=PRODOPS/AVE0005/TCD10794/CSR/REPORT/PGM/dem_diag_s_t.sas　OUT=REPORT/OUTPUT/dem_diag_s_t_i.rtf (04MAR2011 - 11:24)

1.3.2.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験のベースラインでの疾患の特性を表 24に、癌の治療歴の要約を CSR（[Module 5.3.5.4-1]）に示す。本試験で aflibercept を投与した被験者全体で、原発巣は直腸が 6 名、及び結腸が 4 名、胃が 2 名、乳腺が 1 名であった。癌の外科的切除術は 11 名（84.6%）が、放射線治療は 1 名が受けていた。

表 24 - ベースラインでの疾患の特性（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）

	Aflibercept planned dose level		
	2 mg/kg (N=10)	4 mg/kg (N=3)	All (N=13)
Primary tumor site, n(%)			
Number	10	3	13
BREAST	1 (10.0%)	0	1 (7.7%)
STOMACH	1 (10.0%)	1 (33.3%)	2 (15.4%)
COLON	3 (30.0%)	1 (33.3%)	4 (30.8%)
RECTUM	5 (50.0%)	1 (33.3%)	6 (46.2%)
Histology type, n(%)			
Number	10	3	13
ADENOCARCINOMA	8 (80.0%)	3 (100%)	11 (84.6%)
OTHER	2 (20.0%)	0	2 (15.4%)
Stage, n(%)			
Number	10	3	13
III	0	1 (33.3%)	1 (7.7%)
IV	10 (100%)	2 (66.7%)	12 (92.3%)

Note: Number corresponds to the count of patients with non missing data used for the calculation of the percentage.
PGM=PRODOPS/AVE0005/TED10089/CSR/REPORT/PGM/dem_diag_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_diag_s_t_i.rtf (24FEB2011 - 11:45)

1.3.3 その他の基準値の特性

EFC10262 試験及び EFC11885 試験では、血栓塞栓症関連事象の病歴及び心血管の危険因子、並びにベースラインの肝機能及び腎機能の検査値を集計したが、TCD10794 試験及び TED10089 試験は被験者数が少なく、これらの集計を行わなかった。

1.3.3.1 結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

1.3.3.1.1 血栓塞栓症関連事象の病歴及び心血管の危険因子

EFC10262 試験での血栓塞栓症関連事象の病歴及び心血管の危険因子の要約を、表 58に示す。血栓塞栓症関連事象の病歴又は心血管の危険因子（MedDRA 用語のグループ化集計）のある被験者は aflibercept 群で 395 名（64.6%）及びプラセボ群で 396 名（65.5%）であり、2 群間で大きな違いはなかった。両投与群で最も多かった病歴は、高血圧（43.3%）であり、次いでタバコ使用者（21.5%）、高コレステロール血症（14.7%）及び糖尿病（11.8%）が多かった。

1.3.3.1.2 ベースラインの肝機能及び腎機能検査

EFC10262 試験でのベースラインの肝機能及び腎機能検査の要約を表 59に示す。肝機能検査では、トランスアミナーゼとアルカリホスファターゼが施設基準値上限の 3 倍まで（肝転移がある場合は 5 倍まで）、ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍までの被験者を適格とした。また、血清クレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍までの被験者を適格とした。本試験に登録した被験者の多くは肝機能及び腎機能の検査値が正常であった。

クレアチニンクリアランスが 50 mL/ 分未満の被験者はわずかであった（aflibercept 群で 6 名［1.3%］、プラセボ群で 18 名［3.8%］）。ベースラインの肝機能検査でグレード 3 の異常値を示した被験者はわずかであり、グレード 4 の異常値を示した被験者はいなかった。

1.3.3.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

1.3.3.2.1　血栓塞栓症関連事象の病歴及び心血管の危険因子

EFC11885 試験での血栓塞栓症関連事象の病歴及び心血管の危険因子の要約を、表 60に示す。血栓塞栓症関連事象の病歴又は心血管の危険因子のある被験者は 54 名（87.1%）であった。多かった病歴は、タバコ使用者（30 名、48.4%）、高血圧（27 名、43.5%）、高コレステロール血症（9 名、14.5%）及び糖尿病（8 名、12.9%）であった。

本試験での血栓塞栓症関連事象の病歴又は心血管の危険因子のある被験者の割合は、タバコ使用者を除いて海外第 III 相試験の aflibercept 群での割合と類似していた。

1.3.3.2.2　ベースラインの肝機能及び腎機能検査

EFC11885 試験のベースラインにおける肝機能及び腎機能の検査値の要約を表 61に示す。トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、及び血清クレアチニンの適格性基準は EFC10262 試験と同様とした。本試験に登録した被験者の多くは肝機能及び腎機能の検査値が正常であった。

クレアチニンクリアランスが 50 mL/ 分未満の被験者は 2 名（3.2%）であった。ベースラインでグレード 3/4 の肝機能及び腎機能の検査値の異常を示した被験者はいなかった。

1.3.4　前治療及び併用薬 / 併用療法

EFC10262 試験では、降圧薬及び抗凝固薬の前治療及び併用を集計し、EFC11885 試験では降圧薬の前治療並びに抗凝固薬の前治療及び併用を集計したが、TCD10794 試験及び TED10089 試験は被験者数が少なく、これらの分析を行わなかった。

1.3.4.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

1.3.4.1.1　降圧薬の前治療

EFC10262 試験で高血圧の病歴がある被験者への降圧薬の前治療の要約を表 62に示す。本試験に登録した高血圧の病歴がある被験者は 527 名（43.3%）で、そのうち降圧薬の前治療歴のある被験者の割合は 91.1%であり、いずれも 2 群間では大きな違いがなかった。薬剤の系統も 2 群間で大きな違いがなく、特に多かった薬剤の系統は、ACE 阻害薬（高血圧の病歴がある被験者の 41.2%）、CCB（33.4%）及びβ遮断薬（32.3%）であった。

1.3.4.1.2　抗凝固薬の前治療

EFC10262 試験での抗凝固薬の前治療、及び血栓塞栓症関連事象の病歴がある被験者への抗凝固薬の前治療の要約を、それぞれ表 63、及び表 64に示す。ベースラインで抗凝固薬が投与されていた被験者の割合は 2 群間で大きな違いがなかった（aflibercept 群で 17.5%、プラセボ群で 15.7%）。本試験全体で抗凝固薬の前治療として最も多かった薬剤の系統は、血小板凝集抑制薬（ヘパリン以外、10.1%）であった。血栓塞栓症関連事象の病歴がある被験者（198 名）の 56.6%にランダム化時点で抗凝固薬が投与され、これらの被験者では血小板凝集抑制薬（ヘパリン以外、28.8%）及びヘパリン（21.2%）が投与されていた被験者が多かった。

1.3.4.1.3　降圧薬の併用

EFC10262 試験の被験者への降圧薬の併用を表 65及び表 66に示す。両投与群とも、ベースラインと比べて、試験薬の投与下で降圧薬を投与した被験者が多く、降圧薬を併用した被験者は aflibercept 群（69.1%）がプラセボ群（52.2%）より多かった。

試験薬の投与下で「高血圧」が発現した被験者への降圧薬の併用状況は2.1.5.2項に示す。

1.3.4.1.4　抗凝固薬の併用

EFC10262 試験の被験者への抗凝固薬の併用を表 67に示す。両投与群とも、ベースラインと比べて、試験薬の投与下で抗凝固薬を投与した被験者が多く、抗凝固薬を併用した被験者は aflibercept 群（41.2%）がプラセボ群（32.2%）より多かった。

試験薬の投与下でグレード 2 以上に該当する「出血」、「ATE」及び「VTE」が発現した被験者での抗凝固薬の併用状況は2.1.5.3項、2.1.5.5項及び2.1.5.6項に示す。

1.3.4.2　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

1.3.4.2.1　降圧薬の前治療

EFC11885 試験での高血圧の病歴がある被験者への降圧薬の前治療の要約を表 68に示す。本試験に登録した高血圧の病歴がある被験者 32 名（51.6%）のうち、降圧薬の前治療歴があった被験者は 27 名（84.4%）であった。特に多かった薬剤の系統は、CCB（19 名、高血圧の病歴がある被験者の 59.4%）及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（18 名、同 56.3%）であった。

本試験では、海外第 III 相試験の aflibercept 群と比べ、ACE 阻害薬での前治療歴がある被験者の割合が低く、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又は CCB での前治療歴がある被験者の割合が高かった。高血圧の病歴があった被験者、及び降圧薬の前治療歴があった被験者の割合は、本試験と海外第 III 相試験の aflibercept 群で大きな違いはみられなかった。

1.3.4.2.2 抗凝固薬の前治療

EFC11885 試験での抗凝固薬の前治療の要約を表 69に示す。抗凝固薬の前治療としてヘパリンが投与されていた被験者は 6 名（9.7%）で、うち 1 名は血小板凝集抑制薬（ヘパリン以外）も投与されていた。

1.3.4.2.3 抗凝固薬の併用

EFC11885 試験の被験者への抗凝固薬の併用を表 70に示す。ベースラインと比べて、試験薬の投与期間中に抗凝固薬が投与された被験者が多かった（27.4%）。

2　有害事象

本項は以下の要領で表示する。

- 有害事象の表には、臨床検査結果に基づく有害事象のうち、試験薬の投与中止 / サイクル期間の延長及び用法・用量の変更（減量、中断、休薬）に至った TEAE、並びに重篤の基準に合致した事象のみを表示する。臨床検査結果に基づく臨床検査値の異常の発現率は「臨床検査値の評価（3項）」に示す。
- 有害事象の表には、PT の「疾患進行」（SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）を含める。これは主に、疾患の進行以外に具体的な症状又は診断が同定できず、重篤性の基準に合致する場合とする。以降の叙述部には、PT「疾患進行」は含めない。
- 死亡に至った TEAE（2.1.1項）が発現した被験者数及びその割合は、致死的な有害事象（死亡日にかかわらず致死的な転帰となった有害事象、2.1.2項）が発現した被験者数及びその割合と異なる場合がある。2.1.1項では、死亡日及び死因にかかわらず死亡に至ったすべての TEAE の事象数及びその割合を、事象の発現日に基づいて表示する。2.1.2項では、試験薬の最終投与から 30 日以内に発現したすべての致死的な有害事象、及び有害事象が原因で試験薬の最終投与後 30 日以降に発現したすべての死亡の事象数及びその割合を、死亡日及び死因に基づいて表示する。
- 致死的な有害事象は NCI-CTCAE グレード 5 の事象としては示していないが、致死的な転帰に至った有害事象として示した。
- 特定の事象の特性を評価するため、第 I 相及び第 II 相試験で認められた aflibercept の安全性プロファイル、並びに VEGF 経路を標的とする薬剤での既知のリスクに基づいて、TEAE のグループ化を行った（2.1.5項）。
- 海外第 III 相試験（EFC10262 試験）の aflibercept 群と、国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）は、どちらも mCRC 患者を対象として FOLFIRI 併用下で aflibercept 4 mg/kg を投与した試験データであり、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）に試験データ間での重要な違いはみられず、個々の試験を比較した場合も同様であったことから、日本人 mCRC 患者に FOLFIRI 併用下で aflibercept 4 mg/kg を投与したときの安全性は、主に併合解析データで評価する。

2.1　有害事象の解析

2.1.1　試験薬の投与下で発現した有害事象（TEAE）

EFC10262 試験、EFC11885 試験、TCD10794 試験、及び TED10089 試験で TEAE の発現率を因果関係とともに評価し、TED10089 試験では単剤投与期の TEAE も評価した。

2.1.1.1　結腸･直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

2.1.1.1.1　TEAE の概要

EFC10262 試験での TEAE の概略を表 25に示す。試験薬を投与したほぼすべての被験者に TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数は、aflibercept 群（510 名、83.5%）がプラセボ群（378 名、62.5%）より多く、重篤な TEAE が発現した被験者数（aflibercept 群で 294 名［48.1%］、プラセボ群で 198 名［32.7%］）、及び試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数（aflibercept 群で 451 名［73.8%］、プラセボ群で 284 名［46.9%］）でも同様であった。試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者も aflibercept 群が多かった。死亡に至った TEAE が発現した被験者数に 2 群間で違いはなかった。

表 25 - TEAE の概略（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Patients with any TEAE	592 (97.9%)	606 (99.2%)
Patients with any grade 3-4 TEAE	378 (62.5%)	510 (83.5%)
Patients with any grade 3-4 related TEAE	284 (46.9%)	451 (73.8%)
Patients with any serious TEAE	198 (32.7%)	294 (48.1%)
Patients with any serious related TEAE	93 (15.4%)	194 (31.8%)
Patients with any TEAE with a fatal outcome[a]	29 (4.8%)	37 (6.1%)
Any patient who permanently discontinued due to TEAE	73 (12.1%)	164 (26.8%)

n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
(a) based on AE reported start date
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/ae_R_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_overview_s_t_i.rtf (13NOV2015 - 5:10)

2.1.1.1.2　比較的よくみられる TEAE

本試験で発現したすべての TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を[Module 2.7.6 表 3]に示す。また、EFC10262 試験で 5%以上、又は国内試験の併合解析で 10%以上の被験者に発現した TEAE（全グレード）、及び EFC10262 試験で 2%以上、又は国内試験の併合解析で 5%以上の被験者に発現した TEAE（グレード 3/4）の要約を表 71に示す。

SOC 及び PT 別の TEAE、全グレード

全グレードの TEAE は、aflibercept 群の被験者 606 名（99.2%）、プラセボ群の被験者 592 名（97.9%）に発現した。発現率の高かった SOC（どちらかの群で 50%以上）は、胃腸障害（aflibercept 群 571 名［93.5%］対プラセボ群 521 名［86.1%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（437 名［71.5%］対 378 名［62.5%］）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（358 名［58.6%］対 215 名［35.5%］）であった。

Aflibercept 群で発現率の高かった PT（20%以上）は、下痢（69.2%）、悪心（53.4%）、口内炎（50.1%）、疲労（47.8%）、高血圧（41.2%）、好中球減少症（39.0%）、嘔吐（32.9%）、食欲減退、体重減少（各 31.9%）、鼻出血（27.7%）、腹痛、脱毛症（各 26.8%）、発声障害（25.4%）、便秘（22.4%）及び頭痛（22.3%）であった。

プラセボ群で発現率の高かった PT（20%以上）は、下痢（56.5%）、悪心（54.0%）、疲労（39.0%）、好中球減少症（33.9%）、嘔吐（33.4%）、口内炎（32.9%）、脱毛症（30.1%）、便秘（24.6%）、食欲減退（23.8%）及び腹痛（23.6%）であった。

Aflibercept 群での発現率がプラセボ群より 10%以上高かった TEAE は、SOC では血管障害（48.9%対 22.6%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（58.6%対 35.5%）、臨床検査（38.6%対 19.2%）、感染症および寄生虫症（47.5%対 33.9%）、及び代謝および栄養障害（38.1%対 26.4%）であり、PT では高血圧（41.2%対 10.7%）、発声障害（25.4%対 3.3%）、鼻出血（27.7%対 7.4%）、体重減少（31.9%対 14.4%）、口内炎（50.1%対 32.9%）、頭痛（22.3%対 8.8%）、及び下痢（69.2%対 56.5%）であった。

SOC 及び PT 別の TEAE、グレード 3/4

グレード 3/4 の TEAE は、aflibercept 群の被験者 510 名（83.5%）、プラセボ群の被験者 378 名（62.5%）に発現した。発現率の高かった SOC（どちらかの群で 20%以上）は、胃腸障害（aflibercept 群 232 名［38.0%］対プラセボ群 140 名［23.1%］）、血液およびリンパ系障害（179 名［29.3%］対 146 名［24.1%］）、血管障害（145 名［23.7%］対 31 名［5.1%］）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（134 名［21.9%］対 88 名［14.5%］）であった。

Aflibercept 群で発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（25.0%）、下痢（19.3%）、高血圧（19.1%）、口内炎（12.8%）及び疲労（12.6%）であった。

プラセボ群で発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（22.0%）のみであった。

Aflibercept 群での発現率がプラセボ群より 5%以上高かった TEAE は、SOC では血管障害（23.7%対 5.1%）、胃腸障害（38.0%対 23.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（21.9%対 14.5%）、代謝および栄養障害（9.5%対 3.5%）、血液およびリンパ系障害（29.3%対 24.1%）、及び感染症および寄生虫症（12.4%対 7.3%）であり、PT では高血圧（19.1%対 1.5%）、下痢（19.3%対 7.8%）、及び口内炎（12.8%対 4.6%）であった。

2.1.1.1.3 試験薬との因果関係が否定できない TEAE

本試験で発現した試験薬との因果関係が否定できないすべての TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を[Module 2.7.6 表 4]に示す。また、EFC10262 試験で 5%以上、又は国内試験の併合解析で 10%以上の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できない TEAE（全グレード）、及び EFC10262 試験で 2%以上、又は国内試験の併合解析で 5%以上の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できない TEAE（グレード 3/4）の要約を表 72に示す。

試験薬との因果関係が否定できない全グレードの TEAE は、aflibercept 群の被験者 584 名（95.6%）、プラセボ群の被験者 550 名（90.9%）に発現した。発現率の高かった SOC（どちらかの群で 50%以上）は、胃腸障害（aflibercept 群 524 名［85.8%］対プラセボ群 462 名［76.4%］）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（347 名［56.8%］対 286 名［47.3%］）であった。

Aflibercept 群で発現率の高かった PT（20%以上）は、下痢（62.7%）、悪心（48.3%）、口内炎（46.8%）、疲労（41.6%）、好中球減少症（37.5%）、高血圧（36.5%）、嘔吐（27.2%）、脱毛症（25.2%）、鼻出血（24.2%）、食欲減退（23.6%）及び発声障害（22.7%）であった。

プラセボ群で発現率の高かった PT（20%以上）は、悪心（50.1%）、下痢（49.4%）、疲労（32.6%）、好中球減少症（31.2%）、口内炎（29.8%）、嘔吐（28.3%）及び脱毛症（27.1%）であった。

Aflibercept 群での発現率がプラセボ群より 10%以上高かった TEAE は、SOC では呼吸器、胸郭および縦隔障害（45.8%対 17.9%）、血管障害（41.1%対 14.2%）、及び臨床検査（22.7%対 10.1%）であり、PT では高血圧（36.5%対 7.8%）、発声障害（22.7%対 3.3%）、鼻出血（24.2%対 6.0%）、口内炎（46.8%対 29.8%）、下痢（62.7%対 49.4%）及び体重減少（16.9%対 6.8%）であった。

試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は、aflibercept 群の被験者 451 名（73.8%）、プラセボ群の被験者 284 名（46.9%）に発現した。発現率の高かった SOC（どちらかの群で 20%以上）は、胃腸障害（192 名［31.4%］対 89 名［14.7%］）、血液およびリンパ系障害（170 名［27.8%］対 135 名［22.3%］）、及び血管障害（126 名［20.6%］対 21 名［3.5%］）であった。

Aflibercept 群で発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（24.4%）、高血圧（17.5%）、下痢（16.9%）、口内炎（12.3%）及び疲労（11.3%）であった。

プラセボ群で発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（20.2%）のみであった。

Aflibercept 群での発現率がプラセボ群より 5%以上高かった TEAE は、SOC では血管障害（20.6%対 3.5%）、胃腸障害（31.4%対 14.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（17.0%対 8.9%）、及び血液およびリンパ系障害（27.8%対 22.3%）であり、PT では高血圧（17.5%対 1.2%）、下痢（16.9%対 6.9%）及び口内炎（12.3%対 4.1%）であった。

2.1.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

2.1.1.2.1　TEAE の概要

国内試験の併合解析での TEAE の概略を表 26に示す。併合解析の対象とした全被験者 75 名に TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数、及び試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数はそれぞれ 75 名中 67 名（89.3%）で、重篤な TEAE が発現した被験者は 22 名（29.3%）であった。死亡に至った TEAE は発現せず、試験薬の投与中止に至った被験者数は 11 名（14.7%）であった。

表 26 - TEAE の概略（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析）

n(%)	TCD10794 4 mg/kg (N=13)	EFC11885 (N=62)	Pooled JPN patients (N=75)
Patients with any TEAE	13 (100%)	62 (100%)	75 (100%)
Patients with any related TEAE	13 (100%)	62 (100%)	75 (100%)
Patients with any grade >= 3 TEAE	11 (84.6%)	56 (90.3%)	67 (89.3%)
Patients with any grade >= 3 related TEAE	11 (84.6%)	56 (90.3%)	67 (89.3%)
Patients with any serious TEAE	2 (15.4%)	20 (32.3%)	22 (29.3%)
Patients with any related serious TEAE	1 (7.7%)	13 (21.0%)	14 (18.7%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	11 (17.7%)	11 (14.7%)

n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/ae_overview_study_s_t_jpool.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_study_s_t_jpool_i.rtf (28JAN2016 - 8:21)

2.1.1.2.2　比較的よくみられる TEAE

国内試験の併合解析で 10%以上、又は EFC10262 試験で 5%以上の被験者に発現した TEAE（全グレード）、及び国内試験の併合解析で 5%以上、又は EFC10262 試験で 2%以上の被験者に発現した TEAE（グレード 3/4）の要約を表 71に示す。

SOC 及び PT 別の TEAE、全グレード

全グレードの TEAE は、国内試験の併合解析の対象とした全被験者に発現した。

発現率の高かった SOC（50%以上）は、胃腸障害（92.0%）、代謝および栄養障害（78.7%）、血液およびリンパ系障害（77.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（76.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（74.7%）、皮膚および皮下組織障害（72.0%）、及び血管障害（56.0%）であった。

発現率の高かった PT（20%以上）は、好中球減少症、食欲減退（各 77.3%）、下痢（72.0%）、疲労（68.0%）、悪心（62.7%）、口内炎（53.3%）、高血圧（50.7%）、脱毛症（50.7%）、鼻出血（46.7%）、発声障害（38.7%）、嘔吐（32.0%）、蛋白尿（30.7%）、発熱（22.7%）及び便秘（20.0%）であった。

SOC 及び PT 別の TEAE、グレード 3/4

グレード 3/4 の TEAE は、国内試験の併合解析の対象とした被験者 67 名（89.3%）に発現した。発現率の高かった SOC（20%以上）は、血液およびリンパ系障害（64.0%）、血管障害（29.3%）、胃腸障害（28.0%）であった。発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（64.0%）、高血圧（29.3%）下痢（17.3%）及び食欲減退（10.7%）であった。

国内試験の併合解析と海外第 III 相試験（EFC10262 試験）の比較

国内試験の併合解析での全グレード及びグレード 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（99.2%及び 83.5%）と同様であった。

国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった全グレードの TEAE は、SOC では代謝および栄養障害（78.7%対 38.1%）、血液およびリンパ系障害（77.3%対 44.2%）、皮膚および皮下組織障害（72.0%対 47.8%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（76.0%対 58.6%）、及び腎および尿路障害（32.0%対 19.1%）であり、PT では食欲減退（77.3%対 31.9%）、好中球減少症（77.3%対 39.0%）、脱毛症（50.7%対 26.8%）、蛋白尿（30.7%対 10.3%）、疲労（68.0%対 47.8%）、鼻出血（46.7%対 27.7%）、発声障害（38.7%対 25.4%）及び鼻咽頭炎（14.7%対 4.3%）であった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上低かった TEAE は、SOC では臨床検査（28.0%対 38.6%）のみであり、PT では体重減少（8.0%対 31.9%）、無力症（1.3%対 18.3%）及び呼吸困難（1.3%対 11.8%）であった。

国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かったグレード 3/4 の TEAE は、SOC では血液およびリンパ系障害（64.0%対 29.3%）、血管障害（29.3%対 23.7%）及び代謝および栄養障害（14.7%対 9.5%）であり、PT では好中球減少症（64.0%対 25.0%）、高血圧（29.3%対 19.1%）、食欲減退（10.7%対 3.4%）、蛋白尿（8.0%対 2.9%）、発熱性好中球減少症（9.3%対 4.3%）及びイレウス（5.3%対 0.3%）であった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上低かった TEAE は、SOC では一般・全身障害および投与部位の状態（5.3%対 21.9%）、胃腸障害（28.0%対 38.0%）、神経系障害（0%対 8.3%）、及び感染症および寄生虫症（6.7%対 12.4%）であり、PT では疲労（4.0%対 12.6%）のみであった。

2.1.1.2.3 試験薬との因果関係が否定できない TEAE

国内試験の併合解析で 10%以上、又は EFC10262 試験で 5%以上の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できない TEAE（全グレード）、及び国内試験の併合解析で 5%以上、又は EFC10262 試験で 2%以上の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できない TEAE（グレード 3/4）の要約を表 72 に示す。

試験薬との因果関係が否定できない全グレードの TEAE は、国内試験の併合解析の対象とした全被験者に発現した。

発現率の高かった SOC（50%以上）は、胃腸障害（92.0%）、血液およびリンパ系障害、代謝および栄養障害（各 77.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（70.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害（各 69.3%）、及び血管障害（56.0%）であった。

発現率の高かった PT（20%以上）は、好中球減少症（77.3%）、食欲減退（76.0%）、下痢（72.0%）、疲労（66.7%）、悪心（62.7%）、口内炎（52.0%）、脱毛症（50.7%）、高血圧（49.3%）、鼻出血（46.7%）、発声障害（38.7%）、嘔吐（32.0%）及び蛋白尿（30.7%）であった。

国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった試験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC では代謝および栄養障害（77.3%対 27.3%）、血液およびリンパ系障害（77.3%対 41.4%）、皮膚および皮下組織障害（69.3%対 40.4%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（69.3%対 45.8%）、腎および尿路障害（32.0%対 11.9%）、血管障害（56.0%対 41.1%）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（70.7%対 56.8%）であり、PT では食欲減退（76.0%対 23.6%）、好中球減少症（77.3%対 37.5%）、脱毛症（50.7%対 25.2%）、疲労（66.7%対 41.6%）、鼻出血（46.7%対 24.2%）、蛋白尿（30.7%対 10.0%）、発声障害（38.7%対 22.7%）、悪心（62.7%対 48.3%）、発熱（17.3%対 4.3%）、及び高血圧（49.3%対 36.5%）であった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上低かった TEAE は、SOC では該当事象がなく、PT では無力症（1.3%対 13.3%）であった。

試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は、国内試験の併合解析の対象とした被験者 67 名（89.3%）に発現した。発現率の高かった SOC（20%以上）は、血液およびリンパ系障害（64.0%）、血管障害（28.0%）、及び胃腸障害（25.3%）であった。発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（64.0%）、高血圧（28.0%）、下痢（17.3%）及び食欲減退（10.7%）であった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かった TEAE は、SOC では血液およびリンパ系障害（64.0%対 27.8%）、血管障害（28.0%対 20.6%）、及び代謝および栄養障害（13.3%対 6.2%）であり、PT では好中球減少症（64.0%対 24.4%）、高血圧（28.0%対 17.5%）、食欲減退（10.7%対 2.8%）、発熱性好中球減少症（9.3%対 3.3%）、及び蛋白尿（8.0%対 2.9%）であった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上低かった TEAE は、SOC では一般・全身障害および投与部位の状態（5.3%対 17.0%）、及び胃腸障害（25.3%対 31.4%）であり、PT では疲労（4.0%対 11.3%）のみであった。

2.1.1.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

2.1.1.3.1　TEAE の概要

EFC11885 試験での TEAE の概略を表 27に示す。本治験に参加した全被験者 62 名に TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数は 62 名中 56 名（90.3%）で、重篤な TEAE が発現した被験者は 20 名（32.3%）であった。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 が発現した被験者数は 11 名（17.7%）であった。

表 27 - TEAE の概略（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

n(%)	Aflibercept 4 mg/kg (N=62)
Patients with any TEAE	62 (100%)
Patients with any grade 3-4 TEAE	56 (90.3%)
Patients with any grade 3-4 related TEAE	56 (90.3%)
Patients with any serious TEAE	20 (32.3%)
Patients with any serious related TEAE	13 (21.0%)
Patients with any TEAE with a fatal outcome	0
Any patient who permanently discontinued due to TEAE	11 (17.7%)

n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/ae_overview_study_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_study_s_t_efc11885_i.rtf (13NOV2015 - 8:07)

2.1.1.3.2 比較的よくみられる TEAE

本試験で発現したすべての TEAE（全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を[Module 2.7.6 表 8]に、これらのうち、発現率が 10%以上であった TEAE の要約を表 73に示す。

SOC 及び PT 別の TEAE、全グレード

全グレードの TEAE は全被験者に発現した。発現率の高かった SOC（50%以上）は、胃腸障害（90.3%）、代謝および栄養障害（75.8%）、血液およびリンパ系障害（74.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（72.6%）、皮膚および皮下組織障害（71.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（71.0%）、及び血管障害（53.2%）であった。発現率の高かった PT（20%以上）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%）、蛋白尿（30.6%）、発声障害（29.0%）、嘔吐（27.4%）、発熱（21.0%）であった。

SOC 及び PT 別の TEAE、グレード 3/4

グレード 3/4 の TEAE は被験者 56 名（90.3%）に発現した。発現率の高かった SOC（20%以上）は、血液およびリンパ系障害（38 名、61.3%）、胃腸障害（18 名、29.0%）、及び血管障害（17 名、27.4%）であった。発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（38 名、61.3%）、高血圧（17 名、27.4%）、下痢（12 名、19.4%）、及び食欲減退（8 名、12.9%）であった。

2.1.1.3.3 試験薬との因果関係が否定できない TEAE

本試験で発現した試験薬との因果関係が否定できないすべての TEAE（全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を[Module 2.7.6 表 9]に示す。

試験薬との因果関係が否定できない全グレードの TEAE は全被験者に発現した。発現率の高かった SOC（50%以上）は、胃腸障害（90.3%）、代謝および栄養障害（75.8%）、血液およびリンパ系障害（74.2%）、皮膚および皮下組織障害（67.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（66.1%）呼

吸器、胸郭および縦隔障害（64.5%）、及び血管障害（53.2%）であった。発現率の高かった PT（20%以上）は、好中球減少症、食欲減退（各 74.2%）、下痢（67.7%）、疲労（61.3%）、悪心（58.1%）、脱毛症（48.4%）、高血圧、口内炎（各 45.2%）、鼻出血（40.3%）、蛋白尿（30.6%）、発声障害（29.0%）、嘔吐（27.4%）であった。

試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は被験者 56 名（90.3%）に発現した。発現率の高かった SOC（20%以上）は、血液およびリンパ系障害（61.3%）、胃腸障害（25.8%）、及び血管障害（25.8%）であった。発現率の高かった PT（10%以上）は、好中球減少症（61.3%）、高血圧（25.8%）、下痢（19.4%）及び食欲減退（12.9%）であった。

2.1.1.4　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第Ⅰ相試験、TCD10794）

2.1.1.4.1　TEAE の概要

TCD10794 試験での TEAE の概略を表 28に示す。

試験薬を投与したすべての被験者（2 mg/kg 群 3 名、4 mg/kg 群 13 名）に TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数は、aflibercept 2 mg/kg 群で 3 名、4 mg/kg 群で 11 名であった。

試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は 2 mg/kg 群で 3 名、4 mg/kg 群で 11 名に発現した。

重篤な TEAE は 4 mg/kg 群の被験者 2 名に発現した。うち 1 名の事象は、試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE であった。死亡に至った TEAE 及び試験薬の投与中止に至った TEAE は本試験で発現しなかった。

表 28 - TEAE の概略（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Aflibercept	
n(%)	2 mg/kg (N=3)	4 mg/kg (N=13)
Patients with any TEAE	3 (100%)	13 (100%)
Patients with any grade 3-4 TEAE	3 (100%)	11 (84.6%)
Patients with any grade 3-4 related TEAE	3 (100%)	11 (84.6%)
Patients with any serious TEAE	0	2 (15.4%)
Patients with any serious related TEAE	0	1 (7.7%)
Patients with any TEAE with a fatal outcome	0	0
Any patient who permanently discontinued due to TEAE	0	0

n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/ae_overview_study_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_study_s_t_tcd10794_i.rtf (13NOV2015 - 8:07)

本試験では、2 mg/kg 群、4 mg/kg 群ともに DLT は発現せず、最大耐量は 4 mg/kg を上回るものと考えられたが、4 mg/kg より高用量への漸増は計画しておらず、治験実施計画書で事前に設定した規定に従い、計画した最高用量である 4 mg/kg を RPTD とした。

2.1.1.4.2 比較的よくみられる TEAE

本試験で発現したすべての TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を表 74に示す。

Aflibercept 2 mg/kg 群で複数の被験者に発現した TEAE は、好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐、疲労（各 100%）、食欲減退、発声障害、口内炎、脱毛症、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 66.7%）であった。

4 mg/kg 群で発現率が 40%以上であった TEAE は、好中球減少症、下痢、疲労、食欲減退（各 92%）、悪心、発声障害、口内炎（各 85%）、鼻出血（77%）、高血圧（69%）、脱毛症（62%）、嘔吐（54%）、及び頭痛（46%）であった。

複数の被験者に発現したグレード 3/4 の TEAE は、2 mg/kg 群では好中球減少症（100%）のみで、4 mg/kg 群では好中球減少症（76.9%）、高血圧（38.5%）、発熱性好中球減少症、及び口内炎（各 15.4%）であった。

2.1.1.4.3 試験薬との因果関係が否定できない TEAE

本試験で発現した試験薬との因果関係が否定できないすべての TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を[Module 2.7.6 表 14]に示す。

Aflibercept 2 mg/kg 群で発現率が高かった試験薬との因果関係が否定できない TEAE（全グレード、50%以上）は、好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐、疲労（各 100%）、食欲減退、発声障害、口内炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 66.7%）で、4 mg/kg 群では、好中球減少症、下痢、疲労（各 92.3%）、食欲減退、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%）、及び嘔吐（53.8%）であった。

複数の被験者に発現した試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は、2 mg/kg 群では好中球減少症（100%）のみで、4 mg/kg 群では好中球減少症（76.9%）、高血圧（38.5%）、発熱性好中球減少症、及び口内炎（各 15.4%）であった。

2.1.1.5 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

2.1.1.5.1 TEAE の概要

TED10089 試験での TEAE の概略を表 29に示す。試験薬を投与したすべての被験者（2 mg/kg 群 10 名、4 mg/kg 群 3 名）に全グレードの TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE は、aflibercept 2 mg/kg 群の被験者 10 名中 9 名、及び 4 mg/kg 群の被験者 3 名中 2 名に発現した。重篤な TEAE は 2 mg/kg 群

の被験者 4 名、及び 4 mg/kg 群の被験者 1 名に発現した。死亡に至った TEAE は発現せず、各投与群の被験者 1 名が TEAE で試験薬の投与を中止した。

表 29 - TEAE の概略（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）

	Aflibercept	
n(%)	2 mg/kg (N=10)	4 mg/kg (N=3)
Patients with any TEAE	10 (100%)	3 (100%)
Patients with any grade 3-4 TEAE	9 (90.0%)	2 (66.7%)
Patients with any grade 3-4 related TEAE	7 (70.0%)	2 (66.7%)
Patients with any serious TEAE	4 (40.0%)	1 (33.3%)
Patients with any serious related TEAE	3 (30.0%)	1 (33.3%)
Patients with any TEAE with a fatal outcome	0	0
Any patient who permanently discontinued due to TEAE	1 (10.0%)	1 (33.3%)

n(%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_01/REPORT/PGM/ae_overview_study_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_study_s_t_ted10089_i.rtf (13NOV2015 - 8:08)

本試験では、aflibercept 2 mg/kg 群の DLT 評価対象 9 名中 1 名に DLT（グレード 4 の蛋白尿）が、4 mg/kg 群の DLT 評価対象 3 名中 1 名に DLT（グレード 2 の胸水）が発現した。

2.1.1.5.2 比較的よくみられる TEAE

本試験で発現したすべての TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を表 75に示す。両投与群の被験者が 10 名以下であり、発現した TEAE はいずれも 10%以上の発現率であった。

Aflibercept 2 mg/kg 群で発現率が高かった全グレードの TEAE は、食欲減退（100%）、下痢（80.0%）、高血圧、悪心、疲労（各 70.0%）、便秘、口内炎（各 60.0%）、鼻出血、体重減少（各 50.0%）、頭痛、嘔吐、色素沈着障害、蛋白尿（各 40.0%）で、4 mg/kg 群では、高血圧（100%）、食欲減退、胸水、蛋白尿、末梢性浮腫（各 66.7%）であった。

発現率が高かったグレード 3/4 の TEAE は、2 mg/kg 群、4 mg/kg 群ともに、高血圧（40.0%、66.7%）であった。

単剤投与期に発現した TEAE は2.1.1.5.4項に示す。

2.1.1.5.3 試験薬との因果関係が否定できない TEAE

本試験で発現した試験薬との因果関係が否定できないすべての TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を[Module 2.7.6 表 19]に示す。両投与群の被験者が 10 名以下であり、試験薬との因果関係が否定できない TEAE はいずれも 10%以上の発現率であった。

Aflibercept 2 mg/kg 群で発現率が高かった試験薬との因果関係が否定できない TEAE（全グレードの事象）は、食欲減退、高血圧（各 70.0%）、疲労（60.0%）、鼻出血、悪心（各 50.0%）、蛋白尿（各 40.0%）で、4 mg/kg 群では、高血圧（100%）、蛋白尿、末梢性浮腫（各 66.7%）であった。

発現率が高かった試験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は、2 mg/kg 群、4 mg/kg 群ともに、高血圧（40.0%、66.7%）であった。

単剤投与期に発現した aflibercept との因果関係が否定できない TEAE は2.1.1.5.4項に示す。

2.1.1.5.4　単剤投与期の TEAE

サイクル 1 の単剤投与期に発現した TEAE として、サイクル 1 の開始から S-1 の投与を開始するまでの 2 週間に発現した TEAE を以下に要約する。

単剤投与期には、aflibercept 2 mg/kg 群の被験者 10 名中 9 名、及び 4 mg/kg 群の全被験者（3 名）に TEAE が発現した。2 mg/kg 群で複数の被験者に発現した事象は悪心（50%）、便秘（40%）、疲労、食欲減退、頭痛、高血圧（各 30%）、発熱、腫瘍熱、及び嘔吐（各 20%）で、4 mg/kg 群では高血圧（66.7%）のみであった。グレード 3/4 の TEAE は 2 mg/kg 群では腫瘍熱、高血圧、高ビリルビン血症、ALT 増加、及び AST 増加（各 10%、1 名）が、4 mg/kg 群では高血圧（33.3%、1 名）が発現した。

また、aflibercept との因果関係が否定できない TEAE は、2 mg/kg 群の 7 名、及び 4 mg/kg 群の全被験者に発現し、2 mg/kg 群で複数の被験者に発現した事象は悪心、疲労、食欲減退、高血圧（各 30%）、頭痛、及び発熱（各 20%）で、4 mg/kg 群では高血圧（66.7%）のみであった。Aflibercept との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE は 2 mg/kg 群と 4 mg/kg 群の両方で高血圧が 1 名ずつ発現した。

サイクル 1 の単剤投与期には両投与群で死亡はみられなかった。2 mg/kg 群では重篤な TEAE が被験者 1 名に 1 件（高ビリルビン血症、グレード 3）発現し、試験薬との因果関係なしと評価された。4 mg/kg 群では重篤な TEAE が被験者 1 名に 2 件（食欲減退及び悪心）発現したが、重篤化は S-1 の投与開始後であり、試験薬との因果関係なしと評価された。4 mg/kg 群ではグレード 2 の胸水が発現し、試験薬の投与を中止した。

2.1.2　死亡

EFC10262 試験、EFC11885 試験、TCD10794 試験、及び TED10089 試験では個々の死亡例の発生状況を検討し、EFC10262 試験では PD を背景とする個々の致死的な有害事象、及び PD 以外を背景とする個々の致死的な有害事象も検討した。

死亡に至った事象に関する個々の被験者の叙述は、いずれも個々の CSR に記し、その該当箇所を2.2項に示す。

2.1.2.1　結腸･直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験での On-treatment 期（試験薬の投与開始から最終投与後 30 日まで）の死亡、又は Post-treatment 期の死亡（最終投与後 30 日より後の死亡）の要約を表 30に示す。EFC10262 試験の aflibercept 群で死亡に至った被験者の一覧表を表 76に示す。

On-treatment 期に PD で死亡した被験者は本試験全体では 27 名で、内訳は aflibercept 群では 14 名（2.3%）、プラセボ群では 13 名（2.1%）であり、群間の違いはみられなかった。一方、On-treatment 期に PD 以外で死亡した被験者は合計 22 名で、うち 18 名は TEAE で死亡した（aflibercept 群 14 名、プラセボ群 4 名）。この他に両投与群の被験者 2 名ずつが「その他の理由」で死亡し、これには「突然死」と「原因不明の死亡」が含まれた。死因を問わず、aflibercept 群の 20 名（3.3%）、及びプラセボ群の 16 名（2.6%）が試験薬の投与開始から 60 日以内に死亡した。

表 30 - 死亡に至った被験者、及び死因（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、時期別）

	Placebo/Folfiri (N=605)	**Aflibercept/Folfiri (N=611)**
Total number of deaths	452 (74.7%)	403 (66.0%)
Cause of death [n(%)]		
Adverse event	4 (0.7%)	14 (2.3%)
Disease progression	436 (72.1%)	369 (60.4%)
Other reason*	12 (2.0%)	20 (3.3%)
Number of deaths within 30 days from last dose [n(%)]	19 (3.1%)	30 (4.9%)
Cause of death [n(%)]		
Adverse event	4 (0.7%)	14 (2.3%)
Disease progression	13 (2.1%)	14 (2.3%)
Other reason*	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Deaths more than 30 days of last dose due to AE	0	0
Deaths within 60 days from first dose	16 (2.6%)	20 (3.3%)
Cause of death [n(%)]		
Adverse event	1 (0.2%)	4 (0.7%)
Disease progression	13 (2.1%)	13 (2.1%)
Other reason*	2 (0.3%)	3 (0.5%)

MedDRA 13.1
* includes deaths of unknown cause
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/ae_R_nbdeath_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_nbdeath_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 22:19)

2.1.2.1.1　On-treatment 期に発生した進行を背景とする致死的な TEAE

PD を背景とする致死的な TEAE の要約を表 31に示す。

試験薬の最終投与後 30 日までに発生した PD を背景とする致死的な TEAE（死因が PD）が発現した被験者数は、aflibercept 群では 14 名（2.3%）であった。

表 31 - 進行を背景とする致死的な TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Any class	13 (2.1%)	14 (2.3%)
胃腸障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
イレウス	1 (0.2%)	0
回腸穿孔	0	1 (0.2%)
腸閉塞	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (1.8%)	12 (2.0%)
疾患進行	11 (1.8%)	12 (2.0%)
No fatal adverse event reported	1 (0.2%)	0
No fatal adverse event reported	1 (0.2%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0 and graded using NCI CTC version 3.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT all grades
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_R_fatalpdsocpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_fatalpdsocpt_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 5:49)

2.1.2.1.2 進行以外を背景とする致死的な AE

PD 以外を背景とする致死的な AE の要約を表 32に示す。

PD 以外を背景とする致死的な AE（最終投与後 30 日以降の事象も含む）は、本試験全体で 22 名に発現した。致死的な AE は aflibercept 群の 16 名（2.6%）、プラセボ群の 6 名（1.0%）で発現し、aflibercept 群の発現率が高かった。Aflibercept 群で致死的な AE が発現した 16 名中 6 名、プラセボ群では 6 名中 3 名は、当該事象は試験薬と因果関係が否定できないと評価された。

PD 以外を背景とする致死的な AE で、本試験を通じて SOC 感染症および寄生虫症に分類される AE が多かった（aflibercept 群の 16 名中 4 名の AE は敗血症、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック［好中球減少性］、及び直腸膿瘍、プラセボ群の 6 名中 3 名の AE は好中球減少性感染、敗血症［非好中球減少性］、及び大葉性肺炎であった）。Aflibercept 群で発現した直腸膿瘍、並びにプラセボ群で発現した好中球減少性感染及び大葉性肺炎は、試験薬との因果関係が否定できないと評価された。一方、白血球増加症を背景とする胃腸の炎症（試験薬との因果関係が否定できないと評価された）が原因で死亡に至った被験者がいた。この被験者では aflibercept の最終投与の 74 日後に当該事象が発現した（aflibercept の投与中止後の 4 サイクルは FOLFIRI のみを投与した）。また、aflibercept 群の死亡に至った被験者 1 名は、腸閉塞のための開腹手術の 4 日後に両側性肺炎を発現し、その後サイクル 8 の Day 18

に呼吸不全が原因で死亡に至り、別の 1 名は、サイクル 23 の Day 14 に誤嚥性肺炎のため死亡した。これらの致死的な AE はどちらも試験薬との因果関係なしと評価された。

Aflibercept 群で致死的な AE が発現した被験者 16 名中 4 名（脱水［2 名］、血液量減少性ショック［1 名］及び代謝性脳症［1 名］）では、グレード 3/4 の脱水が発現し、これらはグレード 3 の嘔吐（代謝性脳症で死亡した 1 名）、若しくはグレード 3/4 の下痢（3 名）によるものであった。これらのうち、2 名で発現した AE（脱水及び血液量減少性ショック）は試験薬との因果関係が否定できないと評価された。

死因が特定されない死亡が 4 名（各投与群 2 名）みられた（原因不明の死亡、又は突然死として報告された）。これらの 4 名のうち、aflibercept 群の 1 名は、試験薬との因果関係が否定できないと評価された。

その他の死因には目立った傾向はなかった。Aflibercept 群の被験者 1 名は消化管閉塞で死亡し、1 名は試験薬との因果関係が否定できない出血性十二指腸潰瘍で死亡し（サイクル 6 の Day 15 に死亡、壊死性腫瘍が原因である可能性が高い）、1 名は試験薬との因果関係が否定できない致死的な肺塞栓症で死亡した（サイクル 4 の Day 18 に死亡、肺塞栓症の病歴があり、ワルファリンを投与して国際標準比［以下「INR」］が治療域未満であった被験者）。また、プラセボ群の被験者 1 名は、サイクル 3 の Day 10 に肺塞栓症と診断された後、サイクル 3 の Day 14 に試験薬との因果関係が否定できない致死的な間質性肺疾患と診断された。

表 32 - 進行以外を背景とする致死的な AE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**Placebo/Folfiri** **(N=605)**	**Aflibercept/Folfiri** **(N=611)**
Any class	6 (1.0%)	16 (2.6%)
感染症および寄生虫症	3 (0.5%)	4 (0.7%)
敗血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球減少性感染	1 (0.2%)	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.2%)
大葉性肺炎	1 (0.2%)	0
直腸膿瘍	0	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	0	2 (0.3%)
脱水	0	2 (0.3%)
神経系障害	0	1 (0.2%)
代謝性脳症	0	1 (0.2%)
血管障害	0	1 (0.2%)
血液量減少性ショック	0	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	3 (0.5%)
間質性肺疾患	1 (0.2%)	0
急性呼吸不全	0	1 (0.2%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2%)
肺塞栓症	0	1 (0.2%)
胃腸障害	0	3 (0.5%)
胃腸の炎症	0	1 (0.2%)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.2%)
大腸閉塞	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3%)	2 (0.3%)
死亡	1 (0.2%)	2 (0.3%)
突然死	1 (0.2%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0 and graded using NCI CTC version 3.0. AEs leading to death within 30 days of last dose of study medication or more than 30 days of last dose and due to AE
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT all grades.
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_R_fatalnopdsocpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_fatalnopdsocpt_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 5:48)

2.1.2.2　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

EFC11885 試験で死亡に至った被験者の一覧表を表 77に示す。

本試験では On-treatment 期（試験薬の投与開始から最終投与後 30 日まで）に死亡した被験者はいなかった。しかし、試験薬の最終投与後 30 日より後の Post-treatment 期に、被験者 41 名（66.1%）が PD で死亡した。TEAE が原因で死亡した被験者、及び PD を背景とする死亡に至った有害事象が発現した被験者はいなかった。

2.1.2.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第I相試験、TCD10794）

TCD10794 試験で死亡に至った被験者の一覧表を表 78に示す。

TCD10794 試験では被験者 2 名（aflibercept 2 mg/kg 群 1 名、4 mg/kg 群 1 名）が PD で死亡に至った。2 mg/kg 群の被験者 1 名は aflibercept の最終投与後 73 日後に、4 mg/kg 群の 1 名は最終投与後 84 日後に死亡に至り、2 名とも死亡時期は最終投与後 60 日より後であった。どちらも aflibercept との因果関係なしと評価された。

2.1.2.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験で死亡に至った被験者の一覧表を表 79に示す。

TED10089 試験では、被験者 4 名（aflibercept 2 mg/kg 群 3 名、4 mg/kg 群 1 名）が PD で死亡に至り、TEAE での死亡はみられなかった。2 mg/kg 群の被験者 3 名は aflibercept の最終投与後、それぞれ 49、

63 及び 71 日後に、4 mg/kg 群の 1 名は最終投与後 47 日後に死亡に至り、4 名とも死亡時期は aflibercept の最終投与後 30 日より後であった。

単剤投与期に死亡した被験者はいなかった。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

EFC10262 試験、EFC11885 試験、TCD10794 試験、及び TED10089 試験では個々の重篤な TEAE の発現状況を検討した。

重篤な TEAE に関する個々の被験者の叙述は、いずれも個々の CSR に記し、その該当箇所を2.2項に示す。

2.1.3.1　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験で発現したすべての重篤な TEAE、及び因果関係が否定できない重篤な TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を、それぞれ[Module 2.7.6 表 5]、及び[Module 2.7.6 表 6]に示す。SAE が発現した被験者の一覧表を表 81に示す。EFC10262 試験で 5%以上、又は国内試験の併合解析で 10%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（全グレード）、及び EFC10262 試験で 2%以上、又は国内試験の併合解析で 5%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（グレード 3/4）の要約を表 80に示す。

EFC10262 試験での全グレードの重篤な TEAE の発現率は、aflibercept 群（294 名［48.1%］）がプラセボ群（198 名［32.7%］）より高かった。グレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率も aflibercept 群（41.6%）がプラセボ群（28.8%）より高かった。Aflibercept 群で、試験薬との因果関係の有無にかかわらず、発現率が 2%以上であったグレード 3/4 の重篤な TEAE は、SOC で胃腸障害（16.0%）、感染症および寄生虫症（10.0%）、血液およびリンパ系障害（5.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（5.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（4.4%）、代謝および栄養障害（3.9%）、及び血管障害（3.6%）であり、PT で下痢（5.6%）、発熱性好中球減少症、肺塞栓症（各 3.1%）、脱水（2.9%）、及び疾患進行（2.6%）であった。プラセボ群では、SOC で胃腸障害（10.1%）、感染症および寄生虫症（5.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（4.6%）、血管障害、呼吸器・胸郭および縦隔障害（各 2.6%）、及び血液およびリンパ系障害（2.1%）であり、PT で疾患進行（2.3%）、下痢、及び肺塞栓症（各 2.0%）であった。

胃腸障害（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE のうち、2 群間の発現率に 1%以上差があった PT は、下痢（aflibercept 群 5.6%、プラセボ群 2.0%）であり、次いで口内炎（aflibercept 群 1.3%、プラセボ群 0.0%）が多かった。これらの PT の大部分は試験薬との因果関係が否定できないと評価された。

感染症および寄生虫症（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE のうち、2 群間の発現率に 1%以上差があった PT は、肺炎（aflibercept 群 1.6%、プラセボ群 0.5%）であり、各群で 2 名ずつ（0.3%）が試験薬との因果関係が否定できないと評価された。グレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、全体

的に aflibercept 群（10.0%）がプラセボ群（5.5%）より高かったが、PD 以外を背景とする致死的な感染症の発現率は同程度で、aflibercept 群の 4 名（0.7%）に、プラセボ群の 3 名（0.5%）に発現した（表 32）。

血液およびリンパ系障害（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE のうち、2 群間の発現率に 1%以上差があった PT は、発熱性好中球減少症（aflibercept 群 3.1%、プラセボ群 1.0%）及び好中球減少症（aflibercept 群 1.8%、プラセボ群 0.5%）であった。グレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、aflibercept 群（5.9%）がプラセボ群（2.1%）より高く、これらの PT のほとんどは試験薬との因果関係が否定できないと評価された（aflibercept 群 5.1%、プラセボ群 2.0%）。

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、全体的に 2 群間で同程度（aflibercept 群 5.1%、プラセボ群 4.6%）であり、PT で 2 群間に顕著な差はみられなかった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、aflibercept 群（4.4%）がプラセボ群（2.6%）より高かった。この SOC 全体での差の原因となった単一の PT はなかった。Aflibercept 群の被験者で、肺塞栓症の病歴があり、INR が治療域であった 1 名に、致死的な肺塞栓症が発現した（試験薬との因果関係が否定できないと評価された）。Aflibercept 群で致死的な転帰となったその他の PT には、試験薬との因果関係が否定できないと評価された誤嚥性肺炎、及び（両側性肺炎後の）急性呼吸不全があり、プラセボ群では試験薬との因果関係が否定できないと評価された（肺塞栓症後の）間質性肺疾患があった。

代謝および栄養障害（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、aflibercept 群（3.9%）がプラセボ群（1.3%）より高かった。これは主に、脱水の発現率が高いことが理由と考えられた（aflibercept 群 2.9%、プラセボ群 0.8%）。致死的な転帰となった脱水は 2 件発現した（どちらも試験薬との因果関係なしと評価された）。

血管障害（SOC）に分類されるグレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、2 群間で同程度であった（aflibercept 群 3.6%、プラセボ群 2.6%）。グレード 3/4 の高血圧の発現率は aflibercept 群（1.3%）がプラセボ群（0.0%）より高かった。

2.1.3.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（国内第 II 相試験 EFC11885、及び国内第 I 相試験 TCD10794 の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析で 10%以上、又は EFC10262 試験で 5%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（全グレード）、及び国内試験の併合解析で 5%以上、又は EFC10262 試験で 2%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（グレード 3/4）の要約を、表 80に示す。

国内試験の併合解析では、全グレードの重篤な TEAE の発現率は 29.3%、グレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は 21.3%であった。発現率が 10%以上であった SOC 及び PT はなく、発現率が 5%以上であったグレード 3/4 の重篤な TEAE は、SOC では代謝および栄養障害、及び胃腸障害（各 6.7%）であり、PT ではイレウス（5.3%）のみであった。

国内試験の併合解析での全グレード及びグレード 3/4 の重篤な TEAE の発現率は、EFC10262 試験の aflibercept 群（48.1%及び 41.6%）より低かったが、グレード 3/4 のイレウスの発現率（5.3%）は EFC10262

試験の aflibercept 群（0.3%）より高かった。イレウスは併用した FOLFIRI の一部である IRI の副作用として知られ、重篤なグレード 3/4 のイレウスが発現した国内試験の併合解析の 4 名及び EFC10262 試験の aflibercept 群の 2 名ではいずれも試験薬との因果関係なしと評価された。

2.1.3.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

EFC11885 試験で発現したすべての重篤な TEAE、及び因果関係が否定できない重篤な TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を、それぞれ表 82、及び[Module 2.7.6 表 11]に示す。SAE が発現した被験者の一覧表を表 83に示す。

EFC11885 試験では 62 名中 20 名（32.3%）の被験者に 31 件の重篤な TEAE が発現した。

全グレードの重篤な TEAE で複数の被験者に発現した事象は、SOC で感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、胃腸障害（各 5 名、8.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（3 名、4.8%）、肝胆道系障害、及び筋骨格系および結合組織障害（各 2 名、3.2%）であり、PT で食欲減退、イレウス（各 4 名、6.5%）、及び脱水（3 名、4.8%）であった。他の重篤な TEAE はいずれも 1 名（1.6%）に発現した。

複数の被験者に発現したグレード 3/4 の重篤な TEAE は、SOC では感染症および寄生虫症、胃腸障害（各 8.1%）、及び代謝および栄養障害（6.5%）であり、PT ではイレウス（6.5%）、食欲減退（4.8%）、及び脱水（3.2%）であった。他のグレード 3/4 の重篤な TEAE はいずれも 1 名（1.6%）に発現した。

2.1.3.4　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第I相試験、TCD10794）

TCD10794 試験で発現したすべての重篤な TEAE、及び因果関係が否定できない重篤な TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を、それぞれ表 84、及び[Module 2.7.6 表 16]に示す。SAE が発現した被験者の一覧表を表 85に示す。

TCD10794 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群で重篤な TEAE は発現せず、4 mg/kg 群の 13 名中 2 名（15.4%）にグレード 3/4 の重篤な TEAE が発現した。発現した重篤な TEAE は、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、脱水、肝機能異常で、複数の被験者に発現した重篤な TEAE はなかった。

2.1.3.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験で発現したすべての重篤な TEAE、及び因果関係が否定できない重篤な TEAE（投与群ごと、全グレード及びグレード 3/4 での集計）の SOC 及び PT 別の要約を、それぞれ表 86、及び[Module 2.7.6 表 21]に示す。SAE が発現した被験者の一覧表を表 87に示す。

TED10089 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群の 10 名中 4 名（40.0%）、及び 4 mg/kg 群の 3 名中 1 名（33.3%）に重篤な TEAE が発現した。

2 mg/kg 群で発現した重篤な TEAE は、歯肉炎、肺炎、低ナトリウム血症、胆管炎、高ビリルビン血症、及び蛋白尿（各 1 件）で、4 mg/kg 群では腫瘍疼痛、食欲減退、可逆性後白質脳症症候群、及び悪心（各 1 件）であった。複数の被験者に発現した重篤な TEAE はなかった。

単剤投与期に発現した重篤な TEAE は2.1.1.5.4項に示す。

2.1.4　用法・用量の変更又は投与中止に至った TEAE

2.1.4.1　試験薬の投与中止 / 試験薬の一部投与中止に至った TEAE

2.1.4.1.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験で試験薬の投与中止に至った TEAE のうち、発現率が 0.5%以上であった事象の SOC 及び PT 別の要約を表 33に示す。試験薬の投与中止に至ったすべての TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 88に示す。試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧表を表 89に示す。

試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者数は、aflibercept 群（164 名、26.8%）がプラセボ群（73 名、12.1%）より多かった。SOC（全グレード）では、主に胃腸障害（aflibercept 群 7.2%対プラセボ群 2.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（5.4%対 2.0%）、血管障害（3.8%対 0.7%）、感染症および寄生虫症（3.9%対 1.7%）、及び腎および尿路障害（2.5%対 0.5%）での試験薬の投与中止が aflibercept 群で多く、グレード 3/4 の SOC でも同様であった。一方、aflibercept 群では肝胆道系障害で試験薬の投与中止に至った被験者はいなかったが、プラセボ群では被験者 4 名（0.7%）が試験薬の投与中止に至った。

試験薬の投与中止に至った個々の TEAE の発現率で、投与群間の差が大きかった PT は高血圧（aflibercept 群 2.3%対プラセボ群 0.0%）、蛋白尿（1.5%対 0.0%）、下痢（2.3%対 0.7%）、疲労（2.1%対 1.0%）、及び無力症（1.6%対 0.3%）であった。

試験薬の構成要素（aflibercept / プラセボ、又は FOLFIRI）のいずれかの投与を中止し、試験薬の一部投与中止に至った TEAE の要約を、表 90に示す。試験薬の一部投与中止に至った TEAE のうち発現した被験者数が特に多かった事象は、蛋白尿（ネフローゼ症候群 1 件を含む、aflibercept 群 33 名、プラセボ群 0 名）、肺塞栓症（aflibercept 群 12 名、プラセボ群 6 名）、及び高血圧（aflibercept 群 16 名、プラセボ群 1 名）であった。

表 33 - 0.5%以上の被験者に発現した試験薬の投与中止に至った TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grades ≥3**	**All grades**	**Grades ≥3**
Any class	73 (12.1%)	53 (8.8%)	164 (26.8%)	124 (20.3%)
感染症および寄生虫症	10 (1.7%)	9 (1.5%)	24 (3.9%)	17 (2.8%)
肺炎	0	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
血液およびリンパ系障害	6 (1.0%)	3 (0.5%)	12 (2.0%)	8 (1.3%)
好中球減少症	4 (0.7%)	2 (0.3%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)
血小板減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	9 (1.5%)	7 (1.1%)
脱水	1 (0.2%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	5 (0.8%)
血管障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)	23 (3.8%)	17 (2.8%)
高血圧	0	0	14 (2.3%)	10 (1.6%)
深部静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.7%)	10 (1.7%)	12 (2.0%)	9 (1.5%)
肺塞栓症	7 (1.2%)	7 (1.2%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)
胃腸障害	15 (2.5%)	9 (1.5%)	44 (7.2%)	35 (5.7%)
下痢	4 (0.7%)	2 (0.3%)	14 (2.3%)	11 (1.8%)
口内炎	1 (0.2%)	0	7 (1.1%)	3 (0.5%)
腎および尿路障害	3 (0.5%)	2 (0.3%)	15 (2.5%)	7 (1.1%)
蛋白尿	0	0	9 (1.5%)	2 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (2.0%)	7 (1.2%)	33 (5.4%)	24 (3.9%)
疲労	6 (1.0%)	4 (0.7%)	13 (2.1%)	11 (1.8%)
無力症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	10 (1.6%)	7 (1.1%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0 and graded using NCI CTC version 3.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_R_disc05socpt_p_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_disc05socpt_p_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 5:46)

2.1.4.1.2 結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

EFC11885試験で試験薬の投与中止に至ったすべてのTEAEのSOC及びPT別の要約を表34に示す。試験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した被験者の一覧表を表91に示す。試験薬の一部投与中止に至ったすべてのTEAEのSOC及びPT別の要約を表92に示す。

試験薬の投与中止に至った TEAE（全グレード）は、62 名中 11 名（17.7%）に発現した。複数の被験者に発現した試験薬の投与中止に至った TEAE は、食欲減退（2 名、3.2%）のみであった。

試験薬の一部投与中止に至った TEAE（全グレード）は、62 名中 5 名（8.1%）に発現した。複数の被験者に発現した試験薬の一部投与中止に至った全グレードの TEAE は、蛋白尿（3 名、4.8%）、及び TMA（2 名、3.2%）で、グレード 3/4 の TEAE は蛋白尿（2 名、3.2%）のみであった。いずれの被験者も aflibercept の投与を中止し、FOLFIRI の投与を継続した。

表 34 - 試験薬の投与中止に至った TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	All (N=62)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**
Any class	11 (17.7%)	3 (4.8%)
感染症および寄生虫症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
腹膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)
発熱性好中球減少症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	2 (3.2%)	0
食欲減退	2 (3.2%)	0
血管障害	1 (1.6%)	0
静脈血栓症	1 (1.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)
間質性肺疾患	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胃腸障害	2 (3.2%)	0
腹痛	1 (1.6%)	0
腸膀胱瘻	1 (1.6%)	0
肝胆道系障害	1 (1.6%)	0
胆嚢炎	1 (1.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6%)	0
顎骨壊死	1 (1.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
生殖系および乳房障害	1 (1.6%)	0
女性生殖器瘻	1 (1.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2%)	0
疲労	1 (1.6%)	0
発熱	1 (1.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6%)	0
腰椎骨折	1 (1.6%)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0 and graded using NCI CTC version 4.03
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_std_teaesocpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_leadtdisc_s_t_efc11885_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:55)

2.1.4.1.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、TEAE で試験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。Aflibercept 4 mg/kg 群の被験者 1 名がサイクル 1 の期間中に試験薬の投与中止に至ったが、中止理由は同意の撤回であった。

2.1.4.1.4 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

試験薬の投与中止に至ったすべての TEAE の SOC 及び PT 別の要約を、表 35に示す。

TED10089 試験で、試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者数は、aflibercept 2 mg/kg 群で 1 名、4 mg/kg 群で 1 名であった。2 mg/kg 群で発現した試験薬の投与中止に至った TEAE は蛋白尿で、4 mg/kg 群で発現した TEAE は胸水であった。試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧表を表 93に示す。

表 35 - 試験薬の投与中止に至った TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団）

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=10)		4 mg/kg (N=3)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade >= 3	All grades	Grade >= 3
Any class	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3%)	0
胸水	0	0	1 (33.3%)	0
腎および尿路障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
蛋白尿	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0 and graded using NCI CTC version 3.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_ted10089_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_leadtdisc_s_t_ted10089_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:40)

2.1.4.2　サイクル期間の延長、及び試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE

2.1.4.2.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験では、表 94及び表 95に示すように、両投与群を通じて全体的に、TEAE は試験薬の減量よりサイクル期間の延長に至ることが多かった。試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE では、aflibercept 又はプラセボのみでなく、併用を規定する化学療法の用法・用量の変更に至ったこともあった。

サイクル期間の延長に至った TEAE

サイクル期間を延長（2 日以上）した被験者数は、aflibercept 群がプラセボ群より多かった（それぞれ 475 名及び 420 名、1.2.2項）。本試験では副作用から回復するためサイクル期間を最長 2 週間延長することができた。2 週間を超えてサイクル期間を延長する場合は、試験薬の投与を中止することとしていた。サイクル期間を延長した被験者のうち、TEAE で延長した被験者は、aflibercept 群（475 名中 428 名［90.1%］）がプラセボ群（420 名中 329 名［78.3%］）より多かった。

サイクル期間の延長に至った TEAE の要約を、表 94に示す。サイクル期間の延長に至った TEAE が発現した被験者は、aflibercept 群（611 名中 428 名、70.0%）がプラセボ群（605 名中 329 名、54.4%）より多かった。Aflibercept 群で発現したサイクル期間の延長に至った TEAE（試験薬との因果関係を問わない）のうち、特に発現率が高かった（3.0%を上回る被験者に発現した）事象は、好中球減少症

（36.2%）、下痢（12.1%）、高血圧（10.8%）、疲労（9.0%）、口内炎（8.5%）、蛋白尿（3.4%）及び血小板減少症（3.3%）であった。好中球減少症はプラセボ群でも発現率が高く（33.4%）、aflibercept群と同等の発現率であった。好中球減少症以外で、プラセボ群での発現率が高かったTEAEは、疲労（5.3%）、下痢（5.0%）及び口内炎（3.1%）であった。

試験薬の用法・用量の変更（減量又は休薬）に至ったTEAE

試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAEの投与群別の要約を表95に示す。試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAEが発現した被験者は、aflibercept群（611名中308名、50.4%）がプラセボ群（605名中162名、26.8%）より多かった。Aflibercept群で発現した試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAE（試験薬との因果関係を問わない）のうち、特に発現率が高かった（3.0%を上回る被験者に発現した）事象は、下痢（16.2%）、口内炎（11.9%）、好中球減少症（9.8%）、高血圧（6.2%）、疲労（4.4%）及び蛋白尿（4.1%）であった。好中球減少症はプラセボ群でも発現率が高く（9.3%）、aflibercept群と同等の発現率であった。好中球減少症以外で、プラセボ群での発現率が高かったTEAEは、下痢（6.4%）及び口内炎（5.0%）であった。

2.1.4.2.2 結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用試験（評価資料、国内第II相試験、EFC11885）

EFC11885試験で、サイクル期間の延長に至ったTEAEの要約を表96に示す。サイクル期間の延長に至ったTEAE（全グレード）が、被験者62名中55名（88.7%）に発現した。10%以上の被験者に発現したサイクル期間の延長に至ったTEAEは、好中球減少症（44名、71.0%）、高血圧（13名、21.0%）、口内炎、食欲減退、及び疲労（各9名、14.5%）であった。

EFC11885試験で、試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAEの要約を表97に示す。試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAE（全グレード）は、被験者62名中55名（88.7%）に発現した。10%以上の被験者に発現した試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAEは、好中球減少症（44名、71.0%）、高血圧、蛋白尿（各14名、22.6%）、下痢（13名、21.0%）、口内炎（11名、17.7%）、食欲減退（10名、16.1%）、及び疲労（9名、14.5%）であった。

サイクル期間の延長に至ったTEAEの発現率は、EFC10262試験のaflibercept群より高く、好中球減少症（71.0%対36.2%）、高血圧（21.0%対10.8%）及び食欲減退（14.5%対2.3%）の発現率は、EFC10262試験のaflibercept群より10%以上高かった。また、試験薬の用法・用量の変更に至ったTEAEの発現率も、EFC10262試験のaflibercept群より高く、特に好中球減少症の発現率が高かった（EFC11885試験で71.0%、EFC10262試験のaflibercept群で9.8%）。これに加え、試験薬の用法・用量の変更に至った高血圧（22.6%対6.2%）、蛋白尿（22.6%対4.1%）、食欲減退（16.1%対1.3%）及び疲労（14.5%対4.4%）の発現率は、EFC10262試験のaflibercept群より10%以上高かった。しかし、これらのうち、試験薬の投与中止に至ったTEAEは食欲減退（2名）のみ、一部投与中止に至ったTEAEは蛋白尿（3名）のみであった（2.1.4.1.2項）。

2.1.4.2.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験で複数の被験者に発現した試験薬の減量、又はサイクル期間の延長に至った TEAE は、aflibercept 2 mg/kg 群では、好中球減少症（100%）のみで、4 mg/kg 群では、好中球減少症（92.3%）、口内炎、疲労（各 38.5%）、食欲減退、歯肉炎、蛋白尿、高血圧（各 23.1%）、及び発熱性好中球減少症、発声障害（各 15.4%）であった。これらのうち、グレード 3/4 の TEAE は、2 mg/kg 群では好中球減少症（100%）、4 mg/kg 群では、好中球減少症（76.9%）、高血圧（23.1%）、発熱性好中球減少症、高血圧、及び口内炎（各 15.4%）であった。

2.1.4.2.4 固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群の被験者 2 名に試験薬の減量が必要な TEAE が発現した。また、2 mg/kg 群の被験者 4 名、及び 4 mg/kg 群の被験者 1 名に aflibercept の次サイクル投与の延期が必要な TEAE が発現した。

2.1.5 器官別又は症候群別 TEAE の解析

海外及び国内の第 I 相及び第 II 相試験で認められた aflibercept の安全性プロファイル、並びに VEGF 阻害薬で既知のリスクに基づいて、海外第 III 相試験の TEAE の用語のグループ化を行った。

グループ化を行ったこれらの事象の詳細を、本項で検討する。

2.1.5.1 概要

2.1.5.1.1 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験での器官別又は症候群別 TEAE をグループ化用語で分類した全グレード及びグレード 3/4 の TEAE を、国内試験の併合解析データとともに表 98に示す。

EFC10262 試験の aflibercept 群では、全グレードの「高血圧」及び「出血」の発現率が、プラセボ群より著しく高かった。グレード 3/4 の TEAE では、aflibercept 群での「高血圧」の発現率がプラセボ群より高かった（19.3%対 1.5%）が、「出血」の発現率では 2 群間の差はそれほど顕著でなかった（2.9%対 1.7%）。「ATE」及び「消化管由来の瘻孔」の発現率は aflibercept 群が高かったが、その他の事象グループの発現率は両投与群で同程度であった。

2.1.5.1.2 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験、及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析データで、EFC10262 試験での器官別又は症候群別 TEAE と同様の解析を行った。国内試験の併合解析でのグループ化用語で分類した全グレード及びグレード 3/4 の TEAE を EFC10262 試験のデータとともに表 98に要約する。

全グレードの TEAE で、国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かった事象グループは、「出血」（54.7%対 37.8%）、及び「高血圧」（50.7%対 41.4%）であった。「出血」に分類した TEAE で、国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かった事象は、鼻出血（46.7%対 27.7%）、及び肛門出血（6.7%対 0.5%）であった。「高血圧」に分類した TEAE で、国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かった事象は、高血圧（50.7%対 41.4%）のみであった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上低かった事象グループは、「VTE」（1.3%対 9.3%）であった。

グレード 3/4 の TEAE で、国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かった事象グループは、「高血圧」（29.3%対 19.3%）のみであった。「高血圧」に分類した TEAE の大部分は高血圧であった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上低かった事象グループは、「VTE」（0.0%対 7.9%）であった。

2.1.5.1.3 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験での器官別又は症候群別 TEAE をグループ化用語で分類した全グレード及びグレード 3/4 の TEAE を、国内試験の併合解析データとともに表 99に示す。

EFC11885 試験で発現率が高かった全グレードの事象グループ（40%以上）は、「出血」（48.4%）及び「高血圧」（46.8%）であった。「出血」に分類した TEAE で発現率が 5%以上であった事象は鼻出血（40.3%）のみで、「高血圧」に分類した TEAE で発現した事象はいずれも高血圧であった。グレード 3/4 の事象が発現した事象グループは「高血圧」（27.4%）のみであった。

2.1.5.1.4 結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群での器官別又は症候群別 TEAE をグループ化用語で分類した全グレード及びグレード 3/4 の TEAE を、国内試験の併合解析データとともに表 99に示す。

TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群で発現率が高かった全グレードの事象グループ（40%以上）は、「出血」（84.6%）及び「高血圧」（69.2%）であった。「出血」に分類した TEAE で複数の被験者に発現した事象は鼻出血（76.9%）、肛門出血、及び歯肉出血（各 15.4%）で、「高血圧」に分類した TEAE で発現した事象はいずれも高血圧であった。グレード 3/4 の事象が発現した事象グループは「高血圧」（38.5%）のみであった。2 mg/kg 群では、これらの事象のうち鼻出血が 1 名（33.3%）に発現したのみで、グレード 3/4 の事象も発現しなかった。

2.1.5.2 「高血圧」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「高血圧」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 100及び表 101に示す。「高血圧」が発現した被験者への降圧薬の併用の要約を表 102に示す。

「高血圧」（全グレード）の発現率は、aflibercept 群（253 名、41.4%）がプラセボ群（65 名、10.7%）より高かった。この差は、グレード 2 以上の「高血圧」の発現率が aflibercept 群で高かったことによると考えられた。特に、グレード 3 の「高血圧」の発現率は、aflibercept 群がプラセボ群より顕著に高かった（19.1%対 1.5%）。Aflibercept 群の「高血圧」の病歴がない 52 歳の男性被験者 1 名で試験薬との因果関係が否定できないグレード 4 の高血圧が発現し、サイクル 2 の Day 4 の血圧が 200/110 mmHg まで上がったが、随伴症状はなかった。ニフェジピンの投与で高血圧のコントロールを行い、aflibercept の投与は中止した。この被験者ではサイクル 2 の aflibercept の投与中に初めて血圧の上昇がみられ、そのため aflibercept の投与中断に加え、カプトプリルの投与が必要となった。以降、被験者には FOLFIRI を 4 サイクル投与したが、「高血圧」はそれ以上発現しなかった。

「高血圧」の最初の発現時期は、両投与群の被験者の半数以上が試験薬の投与開始からサイクル 2 までであり、発現までの期間の中央値は両投与群で同程度であった（aflibercept 群で投与開始から 28 日、プラセボ群で投与開始から 29 日）。また、最も高度のグレードの「高血圧」が発現した時期も、被験者の約半数でサイクル 1/2 であった。「高血圧」が発現した被験者で試験薬の投与期間中に発現した「高血圧」のエピソード数は、両投与群で 1 回又は 2 回の被験者が 80%を上回っていた。具体的には、aflibercept 群では 85%（エピソード数が 1 回の被験者が 64.4%、2 回が 20.6%）、プラセボ群では 87.7%（エピソード数が 1 回の被験者が 76.9%、2 回が 10.8%）であった。エピソードが持続した最も長い期間の中央値は、aflibercept 群で 21 日、プラセボ群で 4 日であった。「高血圧」は管理可能であり、aflibercept 群の 88.5%、プラセボ群の 92.3%が回復した。降圧薬の投与については、「高血圧」が発現した aflibercept 群の被験者の 95.3%、及びプラセボ群の被験者の 84.6%に、血圧をコントロールするために必要な降圧薬の投与の開始、又は既存治療への他の薬剤の追加のどちらかを試験薬の投与中に行った。投与した被験者数が多かった降圧薬の種類は、CCB 及び ACE 阻害薬で、これらの降圧薬を投与した割合は aflibercept 群がプラセボ群より高かった（それぞれ 70.8%対 41.5%、及び 53.0%対 46.2%）。プラセボ群で「高血圧」が発現した被験者の多くでは、「高血圧」に伴う試験薬の変更（サイクル期間の延長、減量 / 休薬、又は中止）を行わなかった（65 名中 59 名、90.8%）。Aflibercept 群では、試験薬の変更を行わなかった被験者数は 253 名中 160 名（63.2%）であり、29 名（11.5%）は「高血圧」で試験薬の投与中止に至った。試験薬の変更で最も多かったものは、サイクル期間の延長（26.1%）で、次いで減量（15.0%）であった。「高血圧」はいずれも致死的ではなかった。

「高血圧」の病歴がある被験者、及び「高血圧」の病歴がない被験者での、「高血圧」の特性の要約を表 103及び表 104に示す。これらの集団で「高血圧」が発現した被験者への降圧薬の併用の要約を表 105及び表 106に示す。

安全性解析対象集団では、aflibercept 群の被験者 262 名及びプラセボ群の被験者 265 名に、ベースラインで「高血圧」の病歴があった。「高血圧」の病歴がある被験者では、aflibercept 群の 122 名（46.6%）及びプラセボ群の 40 名（15.1%）に「高血圧」の悪化（全グレード）がみられた。「高血圧」の病歴がない被験者に、試験薬の投与下で新たに発現した「高血圧」の発現率にも、同様の不均衡がみられた（aflibercept 群の 349 名中 131 名［37.5%］、プラセボ群の 340 名中 25 名［7.4%］）。「高血圧」の発現率の 2 群間の差は、「高血圧」の病歴の有無にかかわらず、約 30%であった。「高血圧」の病歴がある被験者での悪化の発現率は、「高血圧」の病歴がない被験者での新たな「高血圧」の発現率より高く、両投与群で同様に発現率が上昇した（aflibercept 群で 46.6%対 37.5%、プラセボ群で 15.1%対 7.4%）。「高血圧」の病歴がある患者は一般的に血圧のモニタリングを十分に行い、血圧にわずかな変動が生じても、それに応じて速やかに治療の調整が行われるが、aflibercept を投与する場合でも同様に対応する必要があると考えられた。

グレード 3/4 の「高血圧」の発現率は両投与群で、「高血圧」の病歴がある被験者での悪化の発現率（aflibercept 群 27.9%、プラセボ群 3.0%）が、「高血圧」の病歴がない被験者での新たな「高血圧」の発現率（aflibercept 群 12.9%、プラセボ群 0.3%）より高かった。なお、NCI-CTCAE（第 3.0 版）のグレード規準では、すでに治療を行っている患者では既存の治療を調整するだけでグレード 3 の条件が満たされるのに対して、高血圧の病歴がない患者ではグレード 3 の条件を満たすためには 2 種類の降圧薬での治療が必要であることから、これは NCI-CTCAE（第 3.0 版）のグレード規準の規定が影響している可能性がある。

試験薬の投与下での「高血圧」の最初の発現時期は、「高血圧」の病歴がある被験者で、「高血圧」の病歴がない被験者より早かった。「高血圧」がサイクル 1 に発現した被験者は、投与群を併合して示すと、「高血圧」の病歴がある場合（悪化）は 162 名中 61 名（37.7%）で、「高血圧」の病歴がない場合は 156 名中 35 名（22.4%）であった。最も高いグレードの「高血圧」の発現時期も、「高血圧」の病歴がある被験者で、「高血圧」の病歴がない被験者より早かった。最も高いグレードの「高血圧」がサイクル 1 に発現した被験者は、投与群を併合して示すと、「高血圧」の病歴がある場合（悪化）は 162 名中 52 名（32.1%）で、「高血圧」の病歴がない場合は 156 名中 23 名（14.7%）であった。

エピソードが持続した最も長い期間の中央値は、「高血圧」の病歴の有無にかかわらず、aflibercept 群よりプラセボ群が短く（aflibercept 群で 19.5～23 日、プラセボ群で 3.5～10 日）、また、「高血圧」の病歴がある被験者が短かった（aflibercept 群で 19.5 日、プラセボ群で 3.5 日、すなわち、被験者の回復が早かった）。「高血圧」は管理可能であり、これらの被験者の大半で回復がみられた。「高血圧」の病歴があり、試験薬の投与下で「高血圧」が悪化した被験者のうち、aflibercept 群の 100%、及びプラセボ群の 92.5%に降圧薬を投与した。「高血圧」が発現した試験全体の集団と同様に、投与した被験者が多かった降圧薬の種類は、CCB 及び ACE 阻害薬で、これらの降圧薬を投与した割合は aflibercept 群がプラセボ群より高かった（それぞれ 77.0%対 42.5%、及び 65.6%対 57.5%）。「高血圧」の病歴がない被験者でも、「高血圧」が発現した被験者には同様の種類の降圧薬を投与し、投与した割合は「高血圧」の病歴がある被験者よりわずかに低かったが、投与群間の差は同様であった。

「高血圧」が発現したため試験薬の変更を行った被験者の割合は、投与群を併合して示すと「高血圧」の病歴がある被験者（162 名中 60 名、37.0%）が、「高血圧」の病歴がない被験者（156 名中 39 名、25.0%）より高かった。どちらの部分集団でも、「高血圧」で試験薬の変更（主にサイクル期間の延長）を行った被験者数は、aflibercept 群がプラセボ群より多かった。

EFC10262 試験では、aflibercept を投与したときの「高血圧」の特性（「高血圧」の発現率、発現までの期間、及び重症度）に、「高血圧」の病歴の有無で著しい違いはなかった。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析での「高血圧」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、TEAE の特性の要約を表 107及び表 108に示す。「高血圧」に分類した TEAE が発現した被験者への降圧薬の併用の要約を表 109に示す。

「高血圧」（全グレード）の発現率は 50.7%で、グレード 3 の「高血圧」の発現率が高く（29.3%）、グレード 4 の事象は発現しなかった。

「高血圧」の最初の発現時期が試験薬の投与開始から 2 サイクルまでの割合は 47.4%で、発現までの期間の中央値は 37.0 日であった。最も高度のグレードの「高血圧」の発現時期が試験薬の投与開始から 2 サイクルまででであった被験者の割合は 42.1%であった。試験薬の投与下で発現した「高血圧」のエピソード数は、「高血圧」が発現した被験者のほとんどで（89.5%）で 1 回であった。エピソードが持続した最も長い期間の中央値は 108 日であり、71.1%が回復した。降圧薬を投与した被験者の割合は、「高血圧」が発現した被験者の 97.4%であり、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬及び CCB を投与した被験者が多かった（76.3%及び 68.4%）。試験薬の変更を行わなかった被験者の割合は 55.3%で、試験薬の投与を中止した被験者はいなかった。試験薬の変更の内訳は、サイクル期間の延長が 42.1%、減量が 15.8%であった。

「高血圧」の病歴がある被験者、及び「高血圧」の病歴がない被験者での、「高血圧」の特性の要約を表 110及び表 111に示す。これらの集団で「高血圧」が発現した被験者への降圧薬の併用の要約を表 112及び表 113に示す。

ベースラインで「高血圧」の病歴がある被験者数は 37 名であり、「高血圧」の病歴がある被験者での「高血圧」の悪化（全グレード）の発現率は 40.5%で、「高血圧」の病歴がない被験者での新たな「高血圧」の発現率は 60.5%であった。国内試験の併合解析では、「高血圧」の病歴がある被験者での「高血圧」の悪化の発現率より、「高血圧」の病歴がない被験者での新たな「高血圧」の発現率が高く（40.5%対 60.5%）、血圧のモニタリングは「高血圧」の病歴がない患者でも十分に行う必要があると考えられた。

グレード 3 の「高血圧」の発現率は、「高血圧」の病歴がある被験者（37.8%）が、「高血圧」の病歴がない被験者（21.1%）より高かった。

「高血圧」がサイクル 1 に発現した被験者の割合は、「高血圧」の病歴がある被験者（46.7%）が、「高血圧」の病歴がない被験者（17.4%）より高かった。最も高いグレードの「高血圧」がサイクル 1

に発現した被験者の割合は、「高血圧」の病歴がある被験者（40.0%）が、「高血圧」の病歴がない被験者（13.0%）より高かった。

エピソードが持続した最も長い期間の中央値は、「高血圧」の病歴がある被験者（93.0 日）が、「高血圧」の病歴がない被験者（120 日）より短かった。発現した「高血圧」が回復した被験者の割合は、「高血圧」の病歴がある被験者（73.3%）と「高血圧」の病歴がない被験者（69.6%）で同程度であった。降圧薬を投与した被験者の割合は、「高血圧」の病歴がある被験者で 100%、「高血圧」の病歴がない被験者で 95.7%であり、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬及び CCB を投与した被験者が多かった。試験薬の変更を行わなかった被験者の割合は、「高血圧」の病歴がある被験者（46.7%）が、「高血圧」の病歴がない被験者（60.9%）より低かった。

2.1.5.3 「出血」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「出血」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 114及び表 115に示す。

「出血」（全グレード）が発現した被験者数は、aflibercept 群（231 名、37.8%）がプラセボ群（115 名、19.0%）より多かった。グレード 3/4 の「出血」の発現率は 2 群間で同程度であった（aflibercept 群 18 名［2.9%］、プラセボ群 10 名［1.7%］）。

「出血」に分類した TEAE で最も発現率が高かった事象は、aflibercept 群とプラセボ群の両方で鼻出血であり、それぞれ 27.7%及び 7.4%の被験者に発現した。この鼻出血の発現率の差は、「出血」の 2 群間の差の大部分を占めるものであり、グレード 1/2 の鼻出血が aflibercept 群では 168 名に、プラセボ群では 45 名に発現した。また、消化管由来の出血（全グレード）も aflibercept 群がプラセボ群より多く（それぞれ 10.0%及び 5.1%）、喀血（いずれもグレード 1/2）も同様であった。

「出血」の最初の発現時期は 2 群間で同等であり、両投与群の被験者の半数以上で試験薬の投与開始からサイクル 3 までに、「出血」の最初の事象が発現した。発現までの期間の中央値は両投与群で同程度であり、aflibercept 群では投与開始から 36.0 日、プラセボ群では 36.5 日であった。「出血」が発現した被験者での「出血」のエピソード数は、aflibercept 群では 1 回が 55%、2 回が 22.9%、3 回が 8.2%であったが、プラセボ群では 1 回が 86.1%を占めていた。

「出血」が発現した被験者の大多数では、「出血」に伴う試験薬の変更を行わなかったが、aflibercept 群の被験者 12 名、及びプラセボ群の被験者 1 名が「出血」で試験薬の投与を中止した。

Aflibercept 群の被験者 1 名に致死的な「出血」が発現した。「出血」の病歴がない 76 歳の女性被験者が、サイクル 6 の Day 15 に重篤なグレード 4 の出血性十二指腸潰瘍で入院した。外科的結紮術及び治療的塞栓術を行い、濃厚赤血球及び血小板の輸血、並びにトラネキサム酸を投与したが、18 日後に本事象で死亡した。潰瘍の大部分は壊死性の肝腫瘍に起因するものと考えられたが、本事象は試験薬との因果関係が否定できないと評価された。

グレード 2 以上の「出血」が発現した被験者のうち、抗凝固薬を投与していた被験者は aflibercept 群（45.2%）でプラセボ群（50%）と同程度であった（表 116）。グレード 3/4 の「出血」が発現した被験者のうち、aflibercept 群の 18 名中 7 名（38.9%）は VKA 又はヘパリンを、プラセボ群の 10 名中 5 名（50%）は VKA 又はヘパリンを併用していた（表 117）。

VKA 又はヘパリンを併用している被験者でグレード 3/4 の「出血」の発現した割合は、aflibercept 群 191 名中 7 名（3.7%）、プラセボ群 136 名中 5 名（3.7%）で同程度であり、VKA 又はヘパリンを併用している被験者でグレード 3/4 の「出血」が発現するリスクが aflibercept の投与で上昇するとは考えられなかった。

高度の「出血」の発現は、抗凝固薬の併用 / 前治療とは関連ないと考えられた。

グレード 3/4 の「出血」で、グレード 3/4 の血小板減少症と同時に発現したものはなかった。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析で「出血」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、TEAE の特性の要約を表 118及び表 119に示す。

「出血」（全グレード）の発現率は 54.7%で、グレード 1 の「出血」の発現率が 50.7%であった。グレード 3/4 の「出血」は発現しなかった。

「出血」に分類した TEAE で国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 5%以上高かった事象は、鼻出血（46.7%対 27.7%）及び肛門出血（6.7%対 0.5%）であった。

「出血」の最初の発現時期が試験薬の投与開始からサイクル 3 までであった被験者の割合は 68.3%で、発現までの期間の中央値は 27.5 日であった。「出血」が発現した被験者での、試験薬の投与下で発現した「出血」のエピソード数が 2 回以下であった被験者の割合は 82.9%であり、90.2%の被験者で回復した。試験薬の変更を行わなかった被験者の割合は 97.6%で、試験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.1.5.4　「心機能障害」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験での「心機能障害」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 120及び表 121に示す。なお、心虚血事象は「ATE」に集計した。

「心機能障害」に分類した TEAE が、aflibercept 群の被験者 2 名（0.3%）に発現した。1 名は 77 歳の男性で、サイクル 1 の Day 14 に試験薬との因果関係が否定できないグレード 2 の急性肺水腫が発現した。精密検査では、肺塞栓症及び気胸とは診断されなかったが、心拡大、両側性胸水及び無気肺と診断された。フロセミド及びスピロノラクトンを投与し、3 日後に回復がみられた。その後、試験薬をさらに 2 サイクル投与した後、PD で試験薬の投与を中止した。他の 1 名は、心血管系の病歴がない 41 歳の女性で、サイクル 6 の Day 4 にグレード 3 のうっ血性心不全が発現し、肺高血圧症と診断され

た。被験者への試験薬の投与を中止し、フロセミド、カプトプリル、cedilanid、及びスピロノラクトンを投与し、3 週間後に回復がみられた（心エコー像で確認）。本事象は試験薬との因果関係が否定できないと評価された。どちらの被験者も、高血圧の併発はなかった。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「心機能障害」に分類した TEAE として、試験薬との因果関係が否定できないグレード 2 の非重篤の心筋症が 1 名（1.3%）に発現した（表 98）。

2.1.5.5 「動脈血栓塞栓性の事象（ATE）」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「ATE」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 122、表 121及び表 123に示す。

「ATE」に分類した TEAE（全グレード）が発現した被験者数は、aflibercept 群で 16 名（2.6%）、プラセボ群で9名(1.5%)であった。本試験で発現した「ATE」は主に心虚血由来の事象であった(aflibercept 群 9 名［1.5%］、プラセボ群 6 名［1.0%］)。グレード 3/4 の「ATE」が発現した被験者数は、aflibercept 群で 11 名、プラセボ群で 3 名であった。致死的な「ATE」は発現しなかった。Aflibercept 群では、「ATE」が発現した被験者 16 名中 10 名（62.5%）が「ATE」で試験薬の投与中止（一部投与中止を含む）に至った。一方、プラセボ群では、「ATE」が発現した被験者 9 名中 1 名（11.1%）が試験薬の投与中止に至った。Aflibercept 群での発現傾向の特定には至らなかった。

「ATE」が発現した被験者 25 名中 20 名では、血小板凝集抑制薬及びヘパリンなどの抗凝固薬を投与していた（表 124）。

試験薬の投与下で「ATE」が発現した被験者数は、aflibercept 群では「ATE」の病歴がある被験者 58 名中 5 名（8.6%）、「ATE」の病歴がない被験者 553 名中 11 名（2.0%）で、プラセボ群ではそれぞれ 55 名中 2 名（3.6%）、550 名中 7 名（1.3%）で、「ATE」の病歴がある被験者では「ATE」の発現率が高いと考えられ、aflibercept 群でより顕著であった。Aflibercept 群でのグレード 4 の「ATE」の発現率は、「ATE」の病歴がない被験者（「ATE」 11 件中 5 件がグレード 4）で、「ATE」の病歴がある被験者（「ATE」5 件中 1 件がグレード 4）より高かった（表 125及び表 126）。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「ATE」に分類する TEAE は発現しなかった（表 98）。

2.1.5.6 「静脈血栓塞栓性の事象（VTE）」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「VTE」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 127～表 131に示す。

「VTE」（全グレード）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。本試験で発現した「VTE」の半数以上はグレード 4 の肺塞栓症であり、その発現率は aflibercept 群で 4.7%（29 名）、プラセボ群で 3.6%（22 名）であった。グレード 3/4 の「VTE」の発現率は 2 群間で同程度であった。「VTE」の最初の発現時期では 2 群間の差はみられなかった。「VTE」で試験薬の投与中止（一部投与中止を含む）に至った被験者数は、aflibercept 群（26 名、「VTE」が発現した被験者の 45.6%）がプラセボ群（16 名、36.4%）より多かった。エピソードが持続した最も長い期間の中央値は aflibercept 群で 38 日、プラセボ群で 26 日であった。

Aflibercept 群の被験者 1 名は 69 歳の男性で、サイクル 4 の Day 19 に試験薬と因果関係が否定できないグレード 4 の肺塞栓症が発現し、エノキサパリン及びフロセミドの投与、並びに酸素投与を行ったが、8 日後に死亡した。この被験者は、本試験に組み入れる 1 年前に肺塞栓症のためワルファリンを投与していた。

「VTE」が発現した被験者で、抗凝固薬を投与した被験者の割合は両投与群で 90%を上回り、投与した抗凝固薬の種類は両投与群で同様であった。両投与群とも、「VTE」の病歴がある被験者では、病歴のない被験者と比較して、試験薬の投与下での「VTE」の発現率が 2 倍程度であった（表 129～表 131）。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「VTE」に分類した TEAE として、静脈血栓症が 1 名（1.3%）に発現した（表 98）。当該事象は EFC11885 試験に参加した 57 歳の男性にサイクル 5 で発現したグレード 1 の非重篤の事象であり、試験薬の投与を中止し、16 日間持続した後、回復した。本事象は試験薬の因果関係が否定できないと判定された。グレード 3/4 の「VTE」は発現しなかった。

2.1.5.7 「消化管由来の瘻孔」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「消化管由来の瘻孔」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 132及び表 133に示す。

「消化管由来の瘻孔」である胃腸管瘻が aflibercept 群の 7 名（1.1%）及びプラセボ群の 2 名（0.3%）に発現した。グレード 3/4 の瘻孔は aflibercept 群の 2 名（0.3%）、プラセボ群で 1 名（0.2%）に発現した。瘻孔が発現した被験者は、aflibercept 群で男性 3 名と女性 4 名、プラセボ群では男性 1 名と女性 1 名であった。Aflibercept 群で瘻孔が発現した全被験者の原発腫瘍は直腸癌又は直腸 S 状結腸癌であっ

たが、プラセボ群では 2 名中 1 名に同様の原発腫瘍があった。本試験の組み入れ時にも同様の原発腫瘍があった被験者数は、aflibercept 群では 2 名、プラセボ群では 1 名であった。骨盤の放射線治療歴があった被験者数は、aflibercept 群では 3 名、プラセボ群では 1 名であった。Aflibercept 群では 7 名中 2 名でサイクル 1 に発現したが、プラセボ群では 2 名ともサイクル 1 で発現した。両投与群の被験者の約半数が瘻孔から回復した。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「消化管由来の瘻孔」に分類した TEAE として、腸膀胱瘻が 1 名（1.3%）に発現した（表 98）。当該事象は EFC11885 試験に参加した 73 歳の男性にサイクル 5 で発現したグレード 2 の非重篤の事象であり、試験薬の投与を中止し、被験者が PD で死亡した時点で持続していた。本事象は試験薬の因果関係が否定できないと判定された。グレード 3/4 の「消化管由来の瘻孔」は発現しなかった。

2.1.5.8　「消化管以外に由来する瘻孔」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「消化管以外に由来する瘻孔」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 134及び表 135に示す。

「消化管以外に由来する瘻孔」が発現した被験者数は、aflibercept 群で 2 名（0.3%）、プラセボ群で 1 名（0.2%）であった。Aflibercept 群の 2 名では、グレード 1/2 の「消化管以外に由来する瘻孔」で試験薬の投与を中止し、回復がみられた。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「消化管以外に由来する瘻孔」に分類した TEAE として、女性生殖器瘻が 1 名（1.3%）に発現した（表 98）。当該事象は EFC11885 試験に参加した 62 歳の女性にサイクル 1 で発現したグレード 2 の重篤な事象であり、試験薬の投与を中止したが、被験者が PD で死亡した時点で持続していた。本事象は試験薬の因果関係が否定できないと判定された。グレード 3/4 の「消化管以外に由来する瘻孔」は発現しなかった。

2.1.5.9　「消化管穿孔」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「消化管穿孔」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 136及び表 137に示す。

「消化管穿孔」が発現した被験者数は、両投与群で 3 名（0.5%）であった。グレード 3/4 の「消化管穿孔」が発現した被験者数は、aflibercept 群では 3 名、プラセボ群では 2 名であった。Aflibercept 群

で腸管穿孔が発現した全被験者が男性であったが、プラセボ群では3名中2名が男性であった。Aflibercept群で「消化管穿孔」が発現した全被験者の原発腫瘍は直腸癌又は直腸S状結腸癌であったが、プラセボ群の被験者の原発腫瘍は結腸癌が2名、直腸癌が1名であった。「消化管穿孔」が発現した各投与群の被験者1名に本試験の組み入れ時点で腹膜の病変があった。Aflibercept群では試験薬の投与後期の段階（サイクル7以降）で事象が発現したが、プラセボ群では比較的早期の段階（サイクル1～5）で発現した。「消化管穿孔」が発現した被験者2名（各投与群1名ずつ）は、十二指腸潰瘍の合併症として「消化管穿孔」を有していた。致死的な回腸穿孔がaflibercept群で1件発現した。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「消化管穿孔」に分類するTEAEは発現しなかった（表98）。

2.1.5.10 「創傷治癒障害」

海外第III相試験

EFC10262試験で「創傷治癒障害」に分類した個々のTEAEの要約をSOC及びPT別に表98に、両投与群でのTEAEの特性の要約を表138及び表139に示す。

試験全体で、「創傷治癒障害」が発現した被験者数は、8名（aflibercept群で3名、プラセボ群で5名）であった。Aflibercept群で発現した「創傷治癒障害」はいずれもグレード2又は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群で発現した「創傷治癒障害」は、いずれも試験薬の変更（休薬、サイクル期間の延長、減量又は試験薬の投与中止）を行ったが、プラセボ群で発現した事象はいずれも試験薬の変更は不要であり、試験薬の投与中止には至らなかった。Aflibercept群で発現した「創傷治癒障害」は、いずれも他のTEAE（抜歯、中心静脈カテーテルの創離開、及び溢血に続くカテーテル留置部位感染）の併発事象であった。その他のリスク因子の特定には至らなかった。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「創傷治癒障害」に分類するTEAEは発現しなかった（表98）。

2.1.5.11 「骨壊死」

海外第III相試験

EFC10262試験で「骨壊死」に分類した個々のTEAEの要約をSOC及びPT別に表98に、両投与群でのTEAEの特性の要約を表140及び表141に示す。

「骨壊死」に分類したTEAEとして、顎骨壊死がaflibercept群の被験者2名に発現した。被験者1名では、抜歯（治癒不良を伴う）の5週間後であるサイクル6に顎骨壊死が発現し、3週間後に回復し、試験薬の投与は継続した。当該被験者にはビスホスホネート系薬剤の投与歴はなかった。本事象

は試験薬との因果関係が否定できないと評価された。他の被験者 1 名では、顎骨壊死と歯科手術は関連がなく、サイクル 8 に顎骨壊死が発現するまでにビスホスホネート系薬剤を 10 ヵ月間投与していた。当該被験者ではビスホスホネート系薬剤の投与を中止し、試験薬の変更は行わず、以降 5 サイクル継続した。約 6 ヵ月後に被験者が PD で死亡した時点で、顎骨壊死は持続していた。本事象は試験薬との因果関係なしと評価された（表 140及び表 141）。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「骨壊死」に分類した TEAE として、顎骨壊死が 1 名（1.3%）に発現した（表 98）。当該事象は EFC11885 試験に参加した 67 歳の男性にサイクル 14 で発現したグレード 2 の重篤な事象であり、試験薬の投与を中止したが、当該試験の最終観察時点で時点で持続していた。本事象は試験薬との因果関係が否定できないと判定された。グレード 3/4 の「骨壊死」は発現しなかった。

2.1.5.12 「可逆性後白質脳症症候群関連事象」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験では、「可逆性後白質脳症症候群関連事象」に分類する TEAE は発現しなかった。

国内試験の併合解析

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」に分類する TEAE は発現しなかった（表 98）。

国内試験

TED10089 試験において、S-1 の併用開始後にグレード 3 の可逆性後白質脳症症候群が、aflibercept 4 mg/kg を投与した被験者 1 名に発現した。この被験者では、PD で試験薬の投与中止が決定した 3 日後（aflibercept の最終投与から 15 日後、S-1 の最終投与から 4 日後）に可逆性後白質脳症症候群が発現し、試験薬との因果関係が否定できないと評価され、重篤な TEAE として報告された。この可逆性後白質脳症症候群はグレード 3 の高血圧との併発事象であった。この被験者は可逆性後白質脳症症候群の発現から 24 日後に回復に至った。

2.1.5.13 「血栓性微小血管症（TMA）」、「溶血性尿毒症症候群（HUS）」及び「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）」

海外第 III 相試験

「TMA」、「HUS」及び「TTP」のうち、aflibercept 群の被験者 1 名に、グレード 1 の「TMA」が発現した。当該被験者は「TMA」と関連する病歴のない 51 歳の男性で、サイクル 12 の Day 13 に、グレード 2 の高血圧、グレード 1 の蛋白尿（0.086 g/dL）、及び軽微な血小板減少症（107×10^9/L）が発現したため、エナラプリルによる治療が行われた。その 2 週間後に血小板値がさらに低下（70×10^9/L）したが、破砕赤血球はみられなかった。腎生検は行われず、神経学的症状の発現はなく、腎機能は正常範囲内に留まっていた。本事象は試験薬との因果関係が否定できないと評価された。

国内試験

国内試験では、「TMA」、「HUS」及び「TTP」のうち、EFC11885 試験において「TMA」が 2 名に発現した。1 名では、グレード 1 の非重篤の「TMA」がサイクル 4 で発現し、以降の aflibercept の投与を中止したが、他の試験薬の投与は継続した。「TMA」に対する治療を受けずに回復した。他の 1 名では、グレード 1 の非重篤の「TMA」がサイクル 10 で発現し、グレード 3 の非重篤の蛋白尿で休薬中であった aflibercept の投与を、当該事象が発現したため中止したが、他の試験薬の投与は継続した。「TMA」や蛋白尿に対する治療を受けずに回復した。どちらの事象も試験薬との因果関係が否定できないと判定された。

2.1.5.14 「急性薬物反応」

海外第 III 相試験

EFC10262 試験で「急性薬物反応」に分類した個々の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 98に、両投与群での TEAE の特性の要約を表 142及び表 143に示す。

「急性薬物反応」に分類した TEAE が発現した被験者数は、両投与群で 26 名（4.3%）、グレード 3/4 の「急性薬物反応」が発現した被験者数は、両投与群で各 3 名（0.5%）であった。両投与群でこれらの事象の 69.2%は試験薬の投与開始から 3 サイクルまでに発現し、「急性薬物反応」のエピソード数が 1 回の被験者は、aflibercept 群で 92.3%、プラセボ群で 69.2%であった。両投与群で、「急性薬物反応」が持続した期間は 1 日以下であった。「急性薬物反応」のうち、SOC 血管障害（PT 潮紅）はプラセボ群が多く、SOC 皮膚および皮下組織障害は aflibercept 群が多かった。各投与群の被験者 2 名が、「急性薬物反応」で試験薬の投与を中止した。各投与群の被験者 3 名にグレード 3 の「急性薬物反応」が発現したが、グレード 4 の事象は発現しなかった。Aflibercept 群でグレード 3 の「急性薬物反応」が発現した被験者の 1 名に、サイクル 1 でグレード 3 の血管浮腫が発現した。本事象はアレルギー性の事象と判断されて治療が行われ、事象の発現日のうちに回復がみられた。

国内試験の併合解析

国内試験の併合解析では、「急性薬物反応」に分類した TEAE として、蕁麻疹が 2 名（2.7%）に、薬物過敏症、及び潮紅が各 1 名（1.3%）に発現した（表 98）。これらの事象で試験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。グレード 3/4 の事象は発現しなかった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

個々の被験者の叙述を個々の CSR に示す。以下の表にその場所を示す。

Studies included in the safety database:	
CSR	**Location of narratives in the CSR**
EFC10262	[Section 13.3.3]
EFC11885	[Section 15.3.3]
TCD10794	[Section 13.3.3]
TED10089	[Section 13.3.3]

3　臨床検査値の評価

3.1　血液学検査

3.1.1　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第III相試験、EFC10262）

EFC10262試験の評価可能な被験者に発現した血液学検査値の異常の要約を表36に示す。

Aflibercept群では、抗癌作用を示す化学療法剤の併用下でaflibercept を投与したため、血液学検査値の異常を示した被験者数がプラセボ群より多かったが、例外として、貧血はaflibercept群がわずかに少なかった。

血液学検査値の異常で、最も高い発現率を示したものは貧血であった。ベースラインで貧血を有していた被験者の割合はaflibercept群とプラセボ群で同程度（44.2%及び47.6%）であったが、貧血の発現率は、aflibercept群（82.3%）よりプラセボ群（91.1%）が高かった（[Module 5.3.5.1-1]）。両投与群で貧血の多くは軽度から中等度（グレード1/2）で、グレード3/4の貧血の発現率は同程度であった（aflibercept群：3.8%、プラセボ群：4.4%）。

グレード3/4の血液学検査値の異常で、最も高い発現率を示したものは好中球減少症であった。好中球減少症の発現率は、aflibercept群（グレード3：23.1%、グレード4：13.6%）がプラセボ群（グレード3：19.1%、グレード4：10.4%）より高かった。

血小板減少症の発現率は、aflibercept群（47.4%）がプラセボ群（33.8%）より高かった。両投与群とも、血小板減少症の多くは軽度から中等度（グレード1/2）であり、グレード3/4の血小板減少症の発現率はaflibercept群で3.3%、プラセボ群で1.7%であった。

好中球減少性感染、好中球減少性敗血症（SOC：感染症および寄生虫症）、発熱性好中球減少症（SOC：血液およびリンパ系障害）、及び好中球減少性大腸炎（SOC：胃腸障害）を、「好中球減少性の併発事象」（グループ化用語での分類の一部）として取り扱った。「好中球減少性の併発事象」に分類した両投与群でのTEAEの特性の要約を表144及び表145に示す。

グレード3/4の「好中球減少性の併発事象」は、aflibercept群の被験者35名（5.7%）及びプラセボ群の被験者17名（2.8%）に発現した。グレード3/4の「好中球減少性の併発事象」で発現した被験者数が多かったものは、発熱性好中球減少症（aflibercept群で26名［4.3%］、プラセボ群で10名［1.7%］）、及び好中球減少性感染/敗血症（aflibercept群の9名［1.5%］、プラセボ群の7名［1.2%］）であった。「好中球減少性の併発事象」のエピソード数は、aflibercept群の被験者の多くで1回であった。

表 36 - 試験薬の投与下で発現した血液学検査値の異常（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N1(%)	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Leukopenia		
All grades	432/597 (72.4%)	472/603 (78.3%)
Grade 1	211/597 (35.3%)	218/603 (36.2%)
Grade 2	148/597 (24.8%)	160/603 (26.5%)
Grade 3	56/597 (9.4%)	72/603 (11.9%)
Grade 4	17/597 (2.8%)	22/603 (3.6%)
Neutropenia		
All grades	336/597 (56.3%)	409/603 (67.8%)
Grade 1	64/597 (10.7%)	69/603 (11.4%)
Grade 2	96/597 (16.1%)	119/603 (19.7%)
Grade 3	114/597 (19.1%)	139/603 (23.1%)
Grade 4	62/597 (10.4%)	82/603 (13.6%)
Anemia		
All grades	544/597 (91.1%)	496/603 (82.3%)
Grade 1	371/597 (62.1%)	364/603 (60.4%)
Grade 2	147/597 (24.6%)	109/603 (18.1%)
Grade 3	21/597 (3.5%)	20/603 (3.3%)
Grade 4	5/597 (0.8%)	3/603 (0.5%)
Thrombocytopenia		
All grades	202/597 (33.8%)	286/603 (47.4%)
Grade 1	173/597 (29.0%)	232/603 (38.5%)
Grade 2	19/597 (3.2%)	34/603 (5.6%)
Grade 3	5/597 (0.8%)	10/603 (1.7%)
Grade 4	5/597 (0.8%)	10/603 (1.7%)

Note: % calculated using the number of patients with at least one event (n) over the number of patients assessed for each parameter (N1) during the on-treatment period
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/lab_R_abnormalhem_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_R_abnormalhem_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 22:07)

3.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析の被験者に試験薬の投与下で発現した血液学検査値の異常の要約を表 146に示す。

血液学検査値の異常で、最も発現率が高かったものは白血球減少症（89.3%）で、次いで好中球減少症（86.7%）、貧血（84.0%）が高かった。グレード 3/4 の血液学検査値の異常で、最も発現率が高かったものは好中球減少症（65.3%）で、次いで白血球減少症（36.0%）が高かった。貧血及び血小板減少症の多くはグレード 1/2 で、グレード 3/4 の異常は、グレード 3 の貧血が 2 名（2.7%）、グレード 4 の血小板減少症が 1 名（1.3%）に発現したのみであった。

国内試験の併合解析での好中球減少症の特性の要約を表 147に示す。国内試験の併合解析でのグレード 3/4 の好中球減少症の発現率は 65.3%（75 名中 49 名）であった。好中球減少症の最初の発現時期は、好中球減少症が発現した被験者の多く（86.2%）で試験薬の投与開始から 2 サイクルまででであった。最も高度のグレードの好中球減少症の発現時期は、好中球減少症が発現した被験者の多く（73.8%）で試験薬の投与開始から 3 サイクルまででであった。大半（90.8%）の被験者で回復がみられ、持続期間の中央値は 15.0 日（7 日～27 日）であった。EFC11885 試験では好中球減少症の臨床検査値異常が 85.5%に発現し、TEAE としての好中球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球数減少の発現率はそれぞれ 74.2%、8.1%及び 3.2%であった。これらによって、サイクル期間の延長及び、試験薬の用法・用量の変更が行われたが、試験薬の投与中止に至った被験者は、発熱性好中球数減少症が発現した 1 名のみであった。TCD10794 試験の 4 mg/kg 群では好中球減少症の臨床検査値異常が 92.3%に発現し、TEAE としての好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率はそれぞれ 92.3%及び 15.4%であり、好中球数減少が発現した被験者はいなかった。これらによって、サイクル期間の延長及び、試験薬の用法・用量の変更が行われたが、試験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

国内試験の併合解析で発現した「好中球減少性の併発事象」は発熱性好中球減少症（7 名、9.3%）のみで、いずれもグレード 3/4 であった。

国内試験の併合解析と EFC10262 試験の aflibercept 群の両方で血液学検査値の異常の発現率は全般的に高かった。国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験より 10%以上高かった血液学検査値の異常は、好中球減少症（86.7%対 67.8%）、血小板減少症（64.0%対 47.4%）及び白血球減少症（89.3%対 78.3%）であった。EFC11885 試験では白血球減少症及び血小板減少症の臨床検査値異常がそれぞれ 87.1%及び 62.9%に発現し、これらによって試験薬の用法・用量の変更、又はサイクル期間の延長を伴う TEAE が発現した被験者は、白血球減少症が 2 名、血小板減少症、血小板数減少、白血球数減少が各 1 名であり、投与中止に至った併発事象が発現した被験者はいなかった。TCD10794 試験の 4 mg/kg 群では白血球減少症及び血小板減少症の臨床検査値異常がそれぞれ 100%及び 69.2%に発現したが、これらによって試験薬の用法・用量の変更、サイクル期間の延長、又は投与中止に至った被験者はいなかった。

3.1.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験で発現率が高かった血液学検査の異常（全グレード）は、白血球減少症（54 名、87.1%）及び好中球減少症（53 名、85.5%）であった。白血球減少症の多くは軽度又は中等度（グレード 1：8 名［12.9%］、グレード 2：27 名［43.5%］）で、好中球減少症の多くは高度又は生命を脅かす程度（グレード 3：17 名［27.4%］、グレード 4：22 名［35.5%］）であった。

また、貧血が 51 名（82.3%）に発現し、うち 1 名（1.6%）ではグレード 3 に該当した。血小板減少症が 39 名（62.9%）に発現し、グレード 3/4 に該当する異常は発現しなかった。

3.1.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群の 3 名中 1 名（33.3%）、及び 4 mg/kg 群の 13 名中 8 名（61.5%）に、グレード 3/4 の白血球減少症が発現した。グレード 3/4 の好中球減少症が発現した被験者数は、2 mg/kg 群で 3 名中 3 名（100%）、4 mg/kg 群で 13 名中 10 名（76.9%）であった。

グレード 3/4 の好中球減少症が発現したサイクルの好中球絶対数（以下「ANC」）の最低値の中央値は、G-CSF を併用しないサイクルでは、2 mg/kg 群で 1164.80/mm^3、4 mg/kg 群で 1229.58/mm^3 であった。グレード 3/4 の好中球減少症が発現したサイクルでの ANC の最低値が発現するまでの期間の中央値は、両投与群で 14.0 日であった。グレード 3/4 の好中球減少症が発現した評価可能なサイクルで、ANC の最低値が発現してから 1500/mm^3 以上の値まで回復するまでの期間の中央値は、2 mg/kg 群で 7.5 日、4 mg/kg 群で 7.0 日であった。

グレード 3/4 の好中球減少症が発現したサイクルの ANC の最低値の中央値は、G-CSF を併用するサイクルでは、2 mg/kg 群で 585.20/mm^3、4 mg/kg 群で 153.75/mm^3 であった。グレード 3/4 の好中球減少症が発現したサイクルでの ANC の最低値が発現するまでの期間の中央値は、2 mg/kg 群で 6.0 日、4 mg/kg 群で 10.0 日であった。グレード 3/4 の好中球減少症が発現した評価可能なサイクルで、ANC の最低値が発現してから 1500/mm^3 以上の値まで回復するまでの期間の中央値は、2 mg/kg 群で 11.0 日、4 mg/kg 群で 5.0 日であった。

3.1.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、グレード 3/4 の血液学検査値の異常として、2 mg/kg 群で白血球減少症、好中球減少症及び活性化部分トロンボプラスチン時間の異常、並びにリンパ球減少症がそれぞれ 1 名に発現した。4 mg/kg 群ではグレード 3/4 の血液学検査値の異常は発現しなかった。

3.2　生化学検査（肝機能検査及び腎機能検査以外）

3.2.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験での低アルブミン血症、低血糖及び高血糖の異常の発現率を表 37に示す。

低アルブミン血症の発現率は、aflibercept 群（48.8%）がプラセボ群（39.5%）より高く、発現率の差は主にグレード 1 及び 2 の事象の発現率の差によるものと考えられた。グレード 3/4 の低血糖症が、aflibercept 群の被験者 6 名（1.0%）に発現したが、プラセボ群では発現しなかった。

高 / 低カルシウム血症、高 / 低カリウム血症、高 / 低ナトリウム血症、及び高 / 低マグネシウム血症の発現率をグレードごとに表 148に、生化学検査でグレード分類ができない項目（総蛋白、クロール、BUN 及び尿素）の異常が試験薬の投与下で発現した被験者数を表 149に示す。

表 37 - 試験薬の投与下で発現した代謝異常（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N1(%)	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Hypoalbuminemia		
All grades	234/592 (39.5%)	292/598 (48.8%)
Grade 1	132/592 (22.3%)	171/598 (28.6%)
Grade 2	89/592 (15.0%)	110/598 (18.4%)
Grade 3	13/592 (2.2%)	11/598 (1.8%)
Grade 4	0/592	0/598
Hypoglycemia		
All grades	32/593 (5.4%)	47/594 (7.9%)
Grade 1	30/593 (5.1%)	39/594 (6.6%)
Grade 2	2/593 (0.3%)	2/594 (0.3%)
Grade 3	0/593	1/594 (0.2%)
Grade 4	0/593	5/594 (0.8%)
Hyperglycemia		
All grades	407/593 (68.6%)	451/594 (75.9%)
Grade 1	268/593 (45.2%)	298/594 (50.2%)
Grade 2	103/593 (17.4%)	120/594 (20.2%)
Grade 3	36/593 (6.1%)	30/594 (5.1%)
Grade 4	0/593	3/594 (0.5%)

Note: % calculated using the number of patients with at least one event (n) over the number of patients assessed for each parameter (N1) during the on-treatment period
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/lab_R_abnormalmet_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_R_abnormalmet_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 22:30)

3.2.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析での低アルブミン血症、低血糖及び高血糖の異常の発現率を表 150に示す。

低アルブミン血症の発現率は 84.0%で、グレード 3 の異常が発現した 2 名を除き、いずれもグレード 1/2 であった。低血糖症はグレード 1 の事象が 1 名（1.3%）に発現したのみであった。高血糖症の発現率は 80.0%で、グレード 3 の異常が発現した 2 名を除き、いずれもグレード 1/2 であった。

国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった生化学検査値（肝機能検査及び腎機能検査以外）の異常は、低アルブミン血症（84.0%対 48.8%）のみであったが、60.0%はグレード 1 であり、グレード 2 以上の発現率に違いはなかった。

3.2.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験で発現率が高かった生化学検査値（肝機能検査及び腎機能検査以外、全グレード）の異常は、低アルブミン血症（51 名、82.3%）、高血糖（49 名、79.0%）、低ナトリウム血症（25 名、40.3%）、低リン酸血症（21 名、33.9%）、低カリウム血症（20 名、32.3%）、及び高カリウム血症（17 名、27.4%）であった。

発現率が 5%を上回ったグレード 3/4 の生化学検査値（肝機能検査及び腎機能検査以外）の異常は、低リン酸血症（4 名、6.5%）のみであった。

3.2.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験で発現率が高かった生化学検査値（肝機能検査及び腎機能検査以外、全グレード）の異常は、低カルシウム血症（2 mg/kg 群 2 名［66.7%］、4 mg/kg 群 10 名［76.9%］）、低ナトリウム血症（4 mg/kg 群 9 名［69.2%］）、及び高マグネシウム血症（4 mg/kg 群 6 名［46.2%］）であった。グレード 3/4 の生化学検査値（肝機能検査及び腎機能検査以外）の異常は 4 mg/kg 群での低カリウム血症及び低ナトリウム血症が各 1 名（7.7%）であった。

3.2.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群でグレード 3/4 の高トリグリセリド血症、高血糖及び低ナトリウム血症が各 1 名（各 10.0%）に発現した。

3.3　肝機能検査

3.3.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験で発現した肝機能検査値の異常の要約を表 38に示す。

トランスアミナーゼ上昇（全グレード）の発現率は、aflibercept 群がプラセボ群よりわずかに高かった（ALT 増加は 47.3%対 37.1%、AST 増加は 57.5%対 50.2%）。グレード 3/4 のトランスアミナーゼ上昇の発現率は、両投与群で 5%未満であった。グレード 3/4 の AST 増加 /ALT 増加が発現した被験者は、1 名を除き、全被験者が本試験の組み入れ時に肝転移を有していた。

全グレードの高ビリルビン血症及び血中アルカリホスファターゼ増加の発現率は、両投与群で同程度であり、グレード 3/4 の発現率でも同様であった。

グレード 3/4 の肝機能検査値の異常の発現率は、いずれの項目も両投与群で 5%未満であったが、例外として、血中アルカリホスファターゼ増加の発現率は、プラセボ群で 6.4%であった。

表 38 - 試験薬の投与下で発現した肝機能検査値及び腎機能検査値の異常（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N1(%)	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
ALT		
All grades	221/595 (37.1%)	284/600 (47.3%)
Grade 1	177/595 (29.7%)	208/600 (34.7%)
Grade 2	31/595 (5.2%)	60/600 (10.0%)
Grade 3	13/595 (2.2%)	15/600 (2.5%)
Grade 4	0/595	1/600 (0.2%)
AST		
All grades	296/590 (50.2%)	339/590 (57.5%)
Grade 1	239/590 (40.5%)	266/590 (45.1%)
Grade 2	47/590 (8.0%)	55/590 (9.3%)
Grade 3	9/590 (1.5%)	16/590 (2.7%)
Grade 4	1/590 (0.2%)	2/590 (0.3%)
Alkaline phosphatase		
All grades	411/594 (69.2%)	424/599 (70.8%)
Grade 1	277/594 (46.6%)	295/599 (49.2%)
Grade 2	96/594 (16.2%)	100/599 (16.7%)
Grade 3	38/594 (6.4%)	29/599 (4.8%)
Grade 4	0/594	0/599
Total bilirubin		
All grades	138/595 (23.2%)	137/600 (22.8%)
Grade 1	91/595 (15.3%)	88/600 (14.7%)
Grade 2	31/595 (5.2%)	39/600 (6.5%)
Grade 3	13/595 (2.2%)	8/600 (1.3%)
Grade 4	3/595 (0.5%)	2/600 (0.3%)
Creatinine		
All grades	108/596 (18.1%)	136/601 (22.6%)
Grade 1	93/596 (15.6%)	114/601 (19.0%)
Grade 2	12/596 (2.0%)	22/601 (3.7%)
Grade 3	2/596 (0.3%)	0/601
Grade 4	1/596 (0.2%)	0/601
Creatinine clearance		
<50 mL/mn	78/596 (13.1%)	92/601 (15.3%)
>=50 mL/mn and <=80 mL/mn	266/596 (44.6%)	281/601 (46.8%)
>80 mL/mn	252/596 (42.3%)	228/601 (37.9%)

Note: % calculated using the number of patients with at least one event (n) over the number of patients assessed for each parameter (N1) during the on-treatment period

Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/lab_R_abnormalliv_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_R_abnormalliv_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 22:24)

3.3.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析で発現した肝機能検査値の異常の要約を表 151に示す。

ALT 増加の発現率は 58.7%（44 名）で、グレード 3 の異常が発現した 3 名を除き、いずれもグレード 1/2 であった。AST 増加の発現率は 65.3%（49 名）で、グレード 3/4 の異常は 4 名（5.3%）に発現した。高ビリルビン血症の発現率は 38.7%（29 名）で、グレード 3 の異常が発現した 3 名を除き、いずれもグレード 1/2 であった。血中アルカリホスファターゼ増加の発現率は 74.7%（56 名）で、グレード 3 の異常が発現した 3 名を除き、いずれもグレード 1/2 であった。

グレード 3/4 の肝機能検査値の異常で発現率が 5%以上であったものは、AST 増加のみであった。

国内試験の併合解析での発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かった肝機能検査値の異常は、ALT 増加（58.7%対 47.3%）及び高ビリルビン血症（38.7%対 22.8%）であったが、国内試験の併合解析でみられた ALT 増加の 86.4%はグレード 1 で、グレード 2 以上の発現率に大きな違いはなく、高ビリルビン血症の 89.7%はグレード 1/2 で、グレード 3/4 の発現率に大きな違いはなかった。

3.3.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験で発現率が高かった肝機能検査値の異常（全グレード）は、血中アルカリホスファターゼ増加（45 名、72.6%）、AST 増加（38 名、61.3%）、ALT 増加（35 名、56.5%）、及び高ビリルビン血症（20 名、32.3%）であった。発現率が 5%を上回ったグレード 3/4 の肝機能検査値の異常は、AST 増加（6.5%）のみであった。

3.3.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、aflibercept 4 mg/kg 群でグレード 3/4 の高ビリルビン血症が 1 名に発現したのみで、グレード 3/4 の AST 増加、ALT 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加は発現しなかった。

3.3.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群でグレード 3/4 の AST 増加（20.0%）、ALT 増加及び高ビリルビン血症（各 10.0%）が発現し、4 mg/kg 群でグレード 3/4 の高ビリルビン血症（33.3%）が発現した。

3.4　腎機能検査

3.4.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

血中クレアチニン増加の発現率は、aflibercept 群とプラセボ群で同程度であった（表 38）。Aflibercept 群でベースラインの血中クレアチニン増加がグレード 1 であった被験者 10 名のうち、7 名は試験薬の投与期間中の血中クレアチニン増加がグレード 1 のままであり、悪化はみられなかった（表 39）。

クレアチニンクリアランスが 50 mL/ 分未満、50 mL/ 分以上 80 mL/ 分以下、及び 80 mL/ 分を上回る値であった被験者数は、いずれも両投与群で同程度であった（表 38）。

「腎不全」（グレード 3/4 の腎不全関連事象が発現した場合、臨床検査値からグレード 3/4 の血中クレアチニン増加が発現した場合、又はクレアチニンクリアランスが 30 mL/ 分未満であった場合と定義）が発現した被験者数は、aflibercept 群で 18 名（2.9%）、プラセボ群で 13 名（2.1%）であり、多くはクレアチニンクリアランスが低値であったことによるものであった（表 40）。「腎不全」の発現までの期間の中央値は、aflibercept 群で 67 日、プラセボ群で 66 日であり、両投与群で同程度であった。エピソードが持続した最も長い期間の中央値も、aflibercept 群で 11 日、プラセボ群で 14 日であり、同様であった（表 152）。試験薬の投与下で「腎不全」が発現した両投与群の被験者の約 90%では、「腎不全」の要因となった可能性のある嘔吐、下痢、脱水、好中球減少症の合併を含む敗血症、又は閉塞性尿路疾患などの有害事象と「腎不全」が併発又は、又はこれらの有害事象の発現後に「腎不全」が発現し、その割合に両投与群で差はみられなかった（aflibercept 群で 18 名中 16 名［88.9%］、プラセボ群で 13 名中 12 名［92.3%］、表 153及び表 154）。Aflibercept 群で発現した「腎不全」の多く（18 件中 14 件、77.8%）は回復し、その割合はプラセボ群よりも高かった（11 件中 7 件、53.8%）。Aflibercept 群の被験者 1 名とプラセボ群の被験者 4 名では、発現した「腎不全」が死亡時点で持続していた。プラセボ群では、被験者 5 名の転帰が不明であった（追跡調査の期間中にクレアチニン値が報告されなかった）（[Module 5.3.5.1-1]）。

表 39 - クレアチニンのシフト表（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、aflibercept 群、ベースラインの重症度別）

		Creatinine			
		Worst grade during treatment			
	All Grades	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Missing
Creatinine at baseline					
All Grades	611	465	114	22	10
Grade 0	601 (98.4%)	465 (76.1%)	107 (17.5%)	21 (3.4%)	8 (1.3%)
Grade 1	10 (1.6%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)

Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/lab_R4_shiftcreatbastreat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_R4_shiftcreatbastreat_s_t_i.rtf (06AUG2011 - 0:14)

表 40 - 「腎不全」に分類した事象グループ（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Renal failure events, from AE or laboratory data	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Any renal failure event	13 (2.1%)	18 (2.9%)
Grades 3,4 Renal failure adverse events (1)	2 (0.3%)	6 (1.0%)
Grades 3,4 serum creatinine increased (2)	3 (0.5%)	0
Calculated creatinine clearance < 30 ml/min (2)	13 (2.1%)	15 (2.5%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one event
AE Renal Failure: Grade 3,4 renal failure events (from grouping) or Grade 3,4 serum creatinine increased or Creatinine clearance <30 ml/min
(1) TEAE, Grouped terms based on AE page only
(2) from laboratory data
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/lab_R_renevtbycat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_R_renevtbycat_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 23:07)

3.4.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析におけるクレアチニンのシフト表を表 155に示す。

ベースラインで血中クレアチニン増加がみられなかった被験者 71 名（94.7%）のうち、試験薬の投与期間中も血中クレアチニン増加がみられなかった被験者は 12 名（16.0%）で、残りの 59 名では、グレード 1 が 52 名（69.3%）に、グレード 2 が 6 名（8.0%）に、グレード 3 が 1 名（1.3%）にそれぞれ発現した。ベースラインの血中クレアチニン増加がグレード 1 であった被験者 4 名のうち、1 名は試験薬の投与期間中にグレード 2 に悪化したが、3 名はグレード 1 のままであった。グレード 4 の血中クレアチニン増加は発現しなかった。

国内試験の併合解析では、ベースラインで血中クレアチニン増加がみられなかった被験者での血中クレアチニン増加の発現率は EFC10262 試験の aflibercept 群より高く（78.7%対 22.3%）、グレード 3 も 1 名に発現した。血中クレアチニン増加の発現率が高かった主な理由としてグレード 1 の血中クレアチニン増加が新たに発現した被験者の割合が国内試験の併合解析で高かった（69.3%対 17.5%）ことが挙げられる。特に EFC11885 試験では、ベースラインで血中クレアチニン増加がみられなかった被験者 60 名中 58 名に血中クレアチニン増加（グレード 3 を含む）がみられた。なお、クレアチニンクリアランスの異常の発現率には、国内外に違いはなかった（表 38及び表 151）。

3.4.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験では、血中クレアチニン増加が 60 名（96.8%）に発現したが、グレード 3 の血中クレアチニン増加は 1 名のみであった。

3.4.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群の 1 名（33%）及び 4 mg/kg 群の 3 名（23.1%）に血中クレアチニン増加が発現したが、グレード 3/4 の血中クレアチニン増加は発現しなかった。

3.4.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群のみで 3 名（30%）に血中クレアチニン増加が発現したが、グレード 3/4 の血中クレアチニン増加は発現しなかった。

3.5　蛋白尿

3.5.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験で発現した「蛋白尿」の特性の要約を表 41に示す。TEAE として報告された蛋白尿、及び朝のスポット尿検査、又は尿中蛋白の 24 時間蓄尿値で判定された蛋白尿を、「蛋白尿」として取り扱った。「蛋白尿」が発現した被験者数は、aflibercept 群で 380 名（62.2%）、プラセボ群で 246 名（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 であった。グレード 3/4 の「蛋白尿」が発現した被験者数は、aflibercept 群で 48 名（7.9%、グレード 4 の蛋白尿［ネフローゼ症候群］が発現した被験者 2 名［0.3%］を含む）、プラセボ群で 7 名（1.2%）であった。ネフローゼ症候群は、aflibercept 群の被験者 2 名に試験薬の投与早期の段階（サイクル 2 及びサイクル 3）で発現した。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（[Module 5.3.5.1-1]）。

「蛋白尿」の最初の発現時期は、両投与群ともに早期の段階の被験者が多く、aflibercept 群で「蛋白尿」が発現した被験者の 62.9%、プラセボ群での 55.2%での発現時期は、試験薬の投与開始から 3 サイクルまででであった。発現までの期間の中央値は、aflibercept 群で 42 日、プラセボ群で 43 日であり、両投与群で同程度であった（表 156）。Aflibercept 群でグレード 3/4 の「蛋白尿」が発現した被験者での、「蛋白尿」のエピソード数は、1 回のみが 85.4%、2 回が 12.5%であった（表 157）。グレード 2 以上の「蛋白尿」のエピソードが持続した最も長い期間の中央値は、aflibercept 群（27 日）がプラセボ群（16 日）より長かった（表 41）。

Aflibercept 群で TEAE として「蛋白尿」が報告された被験者 67 名のうち 62 名（「蛋白尿」が発現した被験者の 16.3%）では、試験薬の変更に至った。これらのうち、36 名（「蛋白尿」が発現した被験者の 9.5%）では、試験薬の投与中止（一部投与中止を含む）に至った（表 158）。

Aflibercept 群及びプラセボ群における試験薬の投与期間中の腎機能検査（血中クレアチニン、NCI-CTCAE によるグレード分類）と、発現した「蛋白尿」の最も高度のグレードの要約を、それぞれ表 159及び表 160に示す。Aflibercept 群では、試験薬の投与期間中に「蛋白尿」が発現した被験者 380 名に、グレード 3/4 の血中クレアチニン増加はみられず、うち 276 名（72.6%）は試験薬の投与期間を通じて血中クレアチニンが正常範囲内であった。

表 41 - 「蛋白尿」の一般的な特性（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Number of patients with at least one proteinuria event [a]	246 (40.7%)	380 (62.2%)
Worst grade		
Grade 1	198 (32.7%)	218 (35.7%)
Grade 2	41 (6.8%)	114 (18.7%)
Grade 3	7 (1.2%)	46 (7.5%)
Grade 4 (Nephrotic syndrome)	0	2 (0.3%)
Cycle of first occurrence		
Cycle 1	81/246 (32.9%)	118/380 (31.1%)
Cycle 2	34/246 (13.8%)	67/380 (17.6%)
Cycle 3	21/246 (8.5%)	54/380 (14.2%)
Cycle 4	18/246 (7.3%)	31/380 (8.2%)
Cycle 5	17/246 (6.9%)	22/380 (5.8%)
Cycle 6	19/246 (7.7%)	12/380 (3.2%)
Cycle ≥7	56/246 (22.8%)	76/380 (20.0%)
Cycle of occurrence of the worst grade		
Cycle 1	67/246 (27.2%)	71/380 (18.7%)
Cycle 2	34/246 (13.8%)	64/380 (16.8%)
Cycle 3	19/246 (7.7%)	57/380 (15.0%)
Cycle 4	21/246 (8.5%)	34/380 (8.9%)
Cycle 5	18/246 (7.3%)	27/380 (7.1%)
Cycle 6	22/246 (8.9%)	17/380 (4.5%)
Cycle ≥7	65/246 (26.4%)	110/380 (28.9%)
Outcome of grade > 1 events		
Recovered	31 (12.6%)	108 (28.4%)
Not recovered	17 (6.9%)	54 (14.2%)
Duration of grade > 1 events (day)		
Number	48	162
Mean (SD)	22.1 (15.5)	34.4 (30.6)
Median	16.0	27.0
Min : Max	2 : 64	1 : 225

Based on laboratory data and treatment emergent adverse event

Percentages for Worst grade, Cycle of first occurrence and Action taken with investigational product are based on number of patients with at least one proteinuria treatment emergent event

a Includes grouped terms from AE page and proteinuria (morning spot and/or 24 hour urinalysis) from laboratory data

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/lab_R_proteinuria_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_R_proteinuria_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 22:59)

3.5.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用国内試験の併合解析（EFC11885 試験及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群）

国内試験の併合解析での「蛋白尿」の特性の要約を表 161に示す。「蛋白尿」の取扱いは、EFC10262 試験同様とした。「蛋白尿」の発現率は 78.7%（75 名中 59 名）で、多くの被験者で、「蛋白尿」の重

症度はグレード 1/2 で、グレード 3 の「蛋白尿」が発現した被験者数は、13 名（17.3%）であった。グレード 4 の「蛋白尿」は発現しなかった。

「蛋白尿」の最初の発現時期が試験薬の投与開始からサイクル 3 までの割合は 66.1%（59 名中 39 名）で、「蛋白尿」の発現までの期間の中央値は 39 日であった（表 162）。グレード 3 の「蛋白尿」が発現した被験者での、試験薬の投与下で発現した「蛋白尿」のエピソード数は、1 回のみが 53.8%、2 回が 38.5%であった（表 163）。グレード 2 以上の「蛋白尿」のエピソードが持続した最も長い期間の中央値は 29 日であった（表 162）。

TEAE として蛋白尿が報告された被験者 23 名中 18 名（「蛋白尿」が発現した被験者の 30.5%）が試験薬の変更に至った。これらのうち、3 名（「蛋白尿」が発現した被験者の 5.1%）では、試験薬の投与中止（一部投与中止を含む）に至った（表 164）。

国内試験の併合解析では、「蛋白尿」の発現率が EFC10262 試験の aflibercept 群より高く（78.7%対 62.2%）、グレード 3/4 の「蛋白尿」でも同様（17.3%対 7.9%）であったが、グレード 4 の「蛋白尿」（ネフローゼ症候群）は発現しなかった。また、TEAE として「蛋白尿」が報告された被験者も国内試験の併合解析の結果で高く（30.7%対 11.0%）、減量に至った事象の発現率にも違いが認められたが（60.9%対 40.3%）、試験薬の投与中止に至った事象の発現率は、国内試験の併合解析で低かった（13.0%対 53.7%）（表 164及び表 158）。

3.5.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験では、51 名（82.3%）に「蛋白尿」が発現した。多くはグレード 1/2 であったが、グレード 3 も 13 名（25.5%）に発現した。グレード 4 は発現しなかった。3 名が蛋白尿で試験薬の一部投与中止に至った。

「蛋白尿」は全般的に試験薬の投与開始から早期の段階で発現した。78.4%の被験者で「蛋白尿」の最初の発現時期は試験薬の投与開始から 4 サイクルまででであった。

UPCR が 1 を上回った被験者は 25 名（40.3%）で、3 を上回った被験者は 10 名（16.1%）であった。

試験紙での尿検査で、33 名（53.2%）が尿中赤血球陽性であり、3+であった被験者は 11.3%、4+であった被験者は 1.6%であった。

3.5.4　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、試験紙での尿検査、スポット尿検査、UPCR、及び尿中蛋白の 24 時間値（スポット尿検査での UPCR が 0.8 を上回る場合に尿中蛋白の 24 時間値を測定）で蛋白尿の評価を行った。

試験紙での尿検査の結果に基づく評価では、aflibercept 2 mg/kg 群の被験者 3 名中 1 名、及び 4 mg/kg 群の被験者 13 名中 7 名に、グレード 2 の蛋白尿が発現した。

スポット尿検査では、2 mg/kg 群の全被験者では UPCR が≤1 であった。4 mg/kg 群の被験者 13 名中 10 名では UPCR が≤1、3 名では>1-2 であった。4 mg/kg 群で UPCR が>1-2 であった 3 名は、UPCR が 0.8 を上回ったため尿中蛋白の 24 時間値を測定したところ、1 名がグレード 1、2 名がグレード 2 の蛋白尿と評価された。

3.5.5　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、TCD10794 試験と同様に蛋白尿の評価を行った。

スポット尿検査での UPCR に基づく評価では、aflibercept 2 mg/kg 群の被験者 10 名中 7 名、及び 4 mg/kg 群の全被験者 3 名で UPCR が 0.8 を上回ったため尿中蛋白の 24 時間値を測定した。

尿中蛋白の 24 時間値に基づく評価では、2 mg/kg 群の被験者 2 名がグレード 0、4 名がグレード 1、1 名がグレード 3、4 mg/kg 群の被験者 1 名がグレード 0、1 名がグレード 2、1 名がグレード 3 の蛋白尿と評価された。

Aflibercept と S-1 の副腎機能に及ぼす影響を検討するため、尿中の副腎皮質ステロイド 17 位水酸化物（17-OHCS）の検査を行い、男性被験者 2 名及び女性被験者 1 名がベースラインで高値を示したが、異常変動はみられなかった。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　血圧の変化

4.1.1　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第III相試験、EFC10262）

EFC10262試験では、各サイクルの開始前に被験者の血圧を測定した。以下は、測定した血圧を系統的に評価した結果を示すものであり、TEAEとしての高血圧とは無関係である。

試験薬の投与下でみられたPCSAの基準に合致する血圧の変化の要約を表42に示す。SBP及びDBPのベースラインからの変化量の平均値をグラフ化し、投与群別に図1及び図2に示す。

SBPの高値のPCSAの基準は、SBPが160 mmHg以上であり、ベースラインから20 mmHg以上上昇した場合と定義した。DBPの高値のPCSAの基準は、DBPが110 mmHg以上であり、ベースラインから10 mmHg以上上昇した場合と定義した。

SBPの高値のPCSAの基準に合致した被験者の割合は、aflibercept群で27.6%、プラセボ群で7.8%であり、DBPの高値のPCSAの基準に合致した割合は、aflibercept群で6.0%、プラセボ群で0.9%であった。

Afliberceptの群では、最初のサイクルでSBPの平均値が約6 mmHg上昇し、その後経時的に低下した。プラセボ群では、SBPの平均値が約2 mmHg低下した。

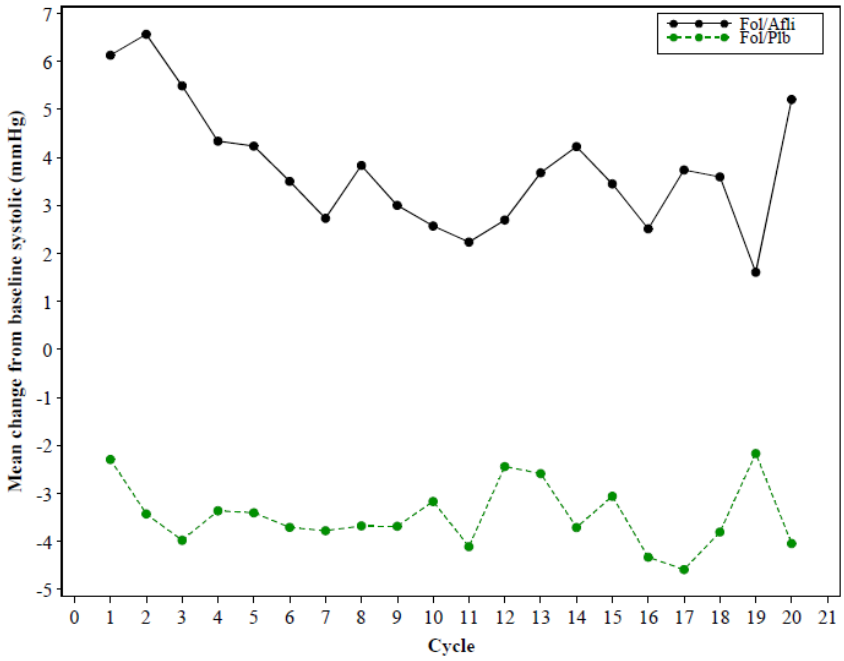
DBPについても同様の変化が認められた。Afliberceptの群ではDBPの平均値が約4 mmHg上昇したが、プラセボ群では約1 mmHg低下した。

表42 - 試験薬の投与下で臨床的に意義があると判断する異常の基準に合致する血圧がみられた被験者
（EFC10262試験、mCRC、安全性解析対象集団）

Vital Signs Test/PCSA Criteria	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)
Systolic Blood Pressure (mmHg) [n/N(%)]		
≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg	30/586 (5.1%)	21/588 (3.6%)
≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg	46/586 (7.8%)	162/588 (27.6%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) [n/N(%)]		
≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg	3/586 (0.5%)	5/588 (0.9%)
≥ 110 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg	5/586 (0.9%)	35/588 (6.0%)

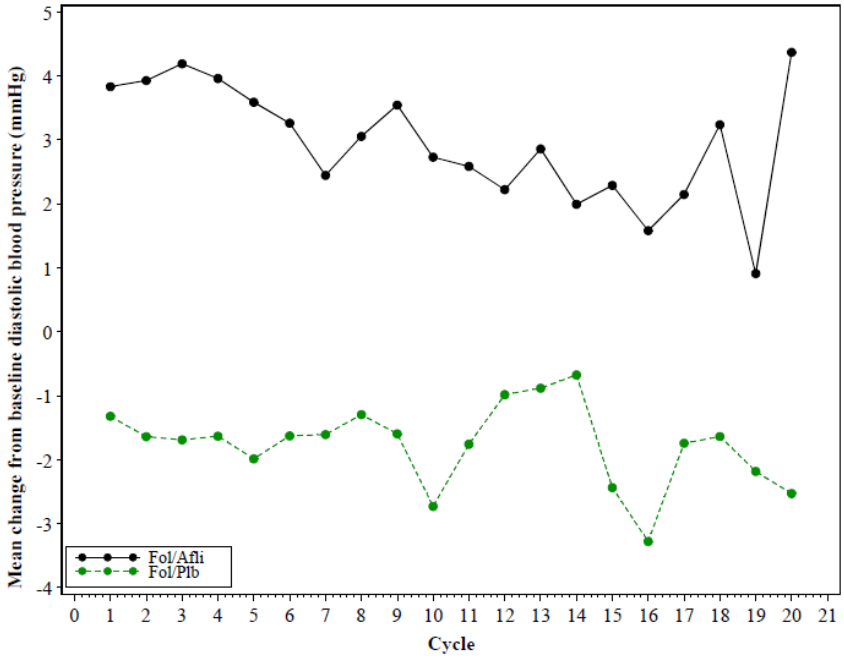
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/osa_R_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_R_vs_pcsa_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 15:27)

図 1 - 試験薬の投与下における収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値（EFC10262試験、mCRC、安全性解析対象集団、投与群別）



PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/osa_R_sbpblchg_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_R_sbpblchg_s_g_i.rtf (05AUG2011 - 15:32)

図 2 - 試験薬の投与下における拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値（EFC10262試験、mCRC、安全性解析対象集団、投与群別）



PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/osa_R_dbpblchg_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_R_dbpblchg_s_g_i.rtf (05AUG2011 - 15:31)

4.1.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験では、SBP が 160 mmHg 以上で、ベースラインから 20 mmHg 以上上昇した被験者は 8 名（12.9%）であった。また、DBP が 110 mmHg 以上で、ベースラインから 10 mmHg 以上上昇した被験者は 3 名（4.8%）であった。

高血圧の病歴がある被験者では、サイクル 2 での SBP の平均値で約 4 mmHg の上昇がみられたが、試験薬の最終投与後 30 日にはベースラインと同様の値であった。高血圧の病歴がない被験者では、約 6 mmHg の上昇がみられたが、試験薬の最終投与後 30 日にはベースラインと同様の値であり、高血圧の病歴がある被験者と同様の結果であった。

SBP と同様に、高血圧の病歴がある被験者では、サイクル 2 での DBP の平均値で約 5 mmHg の上昇がみられたが、試験薬の最終投与後 30 日にはベースラインと同様の値であった。高血圧の病歴がない被験者では、約 2 mmHg の上昇がみられたが、試験薬の最終投与後 30 日にはベースラインと同様の値であり、高血圧の病歴がある被験者と同様の結果であった。

4.1.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験で SBP の高値の PCSA の基準に合致した被験者数は、aflibercept 4 mg/kg 群の 1 名のみで、DBP の高値の基準に合致した被験者はいなかった。

4.1.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験の単剤投与期に、aflibercept 2 mg/kg 群と 4 mg/kg 群の両方で高血圧が発現したが、重篤な TEAE ではなかった。

4.2　心電図

心電図検査は、ベースライン及び試験薬の投与下で医学的に必要と判断した場合に系統的に実施した。そのため、通常の臨床試験では心電図検査の解析を行わなかった。

本剤の特異性及び癌患者に投与することを考慮し、aflibercept が心室再分極に及ぼす潜在的影響を評価することを目的とした TES10897 試験（[Module 5.3.4.2-1]）を実施した。被験者を aflibercept 6 mg/kg 又はプラセボのどちらかにランダム化し、ドセタキセルの併用下でこれらの薬剤を 3 週間間隔投与で 3 サイクル以上投与した。ランダム化を行った被験者 87 名に試験薬を投与し、84 名でベースライン及び試験薬の投与開始後のホルター心電図が評価可能であった。

TES10897試験では、薬力学の主要変数に Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcF」）を用いた。主要解析として、サイクル 3（サイクル 3 が評価不能の場合はサイクル 1）の Day 1 の、治験薬の投与開始の 1 時間後（T1h、投与終了時点）から 3 時間後（T3h）までの QTcF のベースラインからの変化量を検討した。QTcF のベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（aflibercept とプラセボの比較）は+3.8 ms（90%信頼区間：-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%信頼区間の上限：+16 ms）に対し、サイクル 1 では+1.7 ms（90%信頼区間の上限：+5.7 ms）であった。しかし、

QTcF の平均値の差における最大値の両側 90%信頼区間の上限は、抗腫瘍薬で許容される QTc の変化量の最高値である 20 ms（サイクル 1 又はサイクル 3）を下回っていた。

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 2.7.2]）。

4.2.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験では、aflibercept 群の 1 名に心電図 QT 延長が TEAE として報告された。当該被験者は 75 歳男性であり、心電図 QT 延長はサイクル 23 に発現したグレード 2 の非重篤の事象であった。心電図 QT 延長への処置は取られなかったが、同時に発現した誤嚥性肺炎で被験者は死亡し、心電図 QT 延長は死亡時点で未回復であった。本事象は試験薬との因果関係が否定できないと判定された。

4.2.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

EFC11885 試験では、TEAE として報告された心電図の異常はなかった。

4.2.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験では、被験者 1 名にベースラインの心電図の異常がみられ、治験責任医師は臨床的に重大ではなく、除外基準に抵触しないものと評価した。当該被験者では、試験薬の投与終了時には異常がみられなかった。ベースラインの心電図が正常であった被験者 2 名に、試験薬の投与終了時に異常がみられたが、治験責任医師は、臨床的に重大ではないものと判定した。

4.2.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept 4 mg/kg 群の被験者 1 名にベースラインで心電図の異常（第一度房室ブロック）がみられたが、試験薬の投与終了時には異常はみられなかった。

4.3　免疫原性

他の蛋白製剤と同様に、aflibercept にも免疫原性がみられる可能性があり、抗体産生の検出は検査の感度と特異性に大きく依存する。これは、検査方法、検体の取扱い、検体の採取時期、併用薬、及び基礎疾患などの要因の影響を受ける可能性がある。

サンドイッチイムノアッセイ又はブリッジングイムノアッセイ（ADA アッセイ）で、ADA の結合形の血清検体を評価した。このブリッジング ADA アッセイで陽性を示した場合は、当該検体の NAb のアッセイで中和活性を評価した。検査方法は（[Module 2.7.2]）に記載する。

4.3.1　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用プラセボ対照二重盲検比較試験（評価資料、海外第 III 相試験、EFC10262）

EFC10262 試験での免疫原性に関する結果を表 43に示す。補助的な安全性データとして、EFC10262 試験での ADA の発現状況を表 165に示す。解析結果は、スクリーニングのアッセイ、及び ADA の確

認アッセイ全体で陽性反応を示した被験者数、サイクル数、及び NAb アッセイで陽性反応を示した被験者数で要約する。

EFC10262 試験では、aflibercept 群の評価可能な被験者 521 名中 8 名（1.5%、NAb 陽性の被験者 1 名を含む）、及びプラセボ群の評価可能被験者 526 名中 18 名（3.4%）に ADA で陽性反応がみられた。ADA アッセイで陽性を示した検体の多くはアッセイの最小力価（30）がみられたにすぎず、高力価（500 を上回る）はみられず、以降のアッセイで力価の 4 倍以上の増加もみられなかった。Aflibercept 群の被験者でみられた低力価の ADA アッセイ反応のレベルは、プラセボ群の被験者でみられた反応レベルと同程度であったことから、aflibercept 群の被験者でみられた陽性反応の多くは、アッセイのバックグラウンドレベルが高いことに起因し、試験薬の投与下で発現した aflibercept への免疫反応によるものではないと考えられた。

陽性反応の発現率及び力価は低く、力価が経時的に増加する傾向はみられないことを考慮すると、ADA アッセイでみられた陽性反応が臨床的に重要である可能性は極めて低いと考えられた。ADA 陽性反応がみられた被験者での具体的な安全性に関する結論や相関性を見出すことはできなかった。

表 43 - 抗薬物（aflibercept）抗体（ADA）が陽性を示した被験者（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団）

	Placebo/Folfiri (N=605)	Aflibercept/Folfiri (N=611)	Overall (N=1216)
Patients evaluable (tested in the assay at least once post-baseline)[1]	526 (86.9%)	521 (85.3%)	1047 (86.1%)
Patients with positive ADA (all timepoints, baseline or post-baseline)[2, 3]	18 (3.4%)	9 (1.7%)	27 (2.6%)
Patients with positive ADA (at least once post-baseline)[2, 3]	18 (3.4%)	8 (1.5%)	26 (2.5%)
Patients with positive ADA post-baseline and negative (or missing) at baseline[3]	8 (1.5%)	4 (0.8%)	12 (1.1%)
Patients with positive neutralizing antibodies among patients with positive ADA post-baseline [3]	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)

PCL2375 assay
1: among treated patients (safety population)
2: with positive screening and confirmation assays
3: among evaluable patients
Source:
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2011_01/REPORT/PGM/osa_R_antibodies_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_R_antibodies_s_t_i.rtf (05AUG2011 - 15:33)

4.3.2　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 II 相試験、EFC11885）

被験者 1 名のベースラインで ADA アッセイが陽性であった。陽性検体（サイクル 1 の Day 1、試験薬の投与開始前、0 時間）の力価は 120 と低く、NAb のアッセイでも陽性であった。

当該被験者の、ベースラインより後の検体はいずれも陰性であり、ベースラインで陽性であった原因は不明である。ADA アッセイが陽性であった被験者は、当該被験者のみであった。

4.3.3　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TCD10794）

TCD10794 試験で aflibercept を投与した全被験者（16 名）で、ADA を評価するための検体を採取し、免疫原性が評価可能であった。Aflibercept の投与開始前及び投与終了時の検体はいずれも ADA が陰性であった。

4.3.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用試験（評価資料、国内第 I 相試験、TED10089）

TED10089 試験では、aflibercept 2 mg/kg 群の 10 名中 10 名及び 4 mg/kg 群の 3 名中 3 名で免疫原性が評価可能であった。2 mg/kg 群の 8 名及び 4 mg/kg 群の 2 名は試験薬の投与期間を通じて ADA が陰性であった。2 mg/kg 群の 2 名及び 4 mg/kg 群の 1 名はベースラインで ADA が陽性であった。これらの 3 名は aflibercept の投与開始後も ADA が陽性であった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

部分集団解析は海外第 III 相試験（EFC10262 試験）の TEAE 及び国内試験の併合解析の TEAE について行った。以下の解析結果については特別な患者集団及び状況下における TEAE の発現状況（[Module 5.3.5.1]）に示した。

以下に内因性要因別（性別、人種、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、ECOG PS）に TEAE の発現率を要約する。

さらに、海外第 III 相試験について、TEAE をグループ化して解析を行った。これらの事象グループについて、部分集団別のオッズ比をロジスティック回帰モデルに基づいて推定し、治療効果と内因性の要因の共変量との相互作用を検証し、事象グループの発現率に対する内因性要因の潜在的影響を検討した。回帰分析を行った結果、aflibercept の投与と様々な内因性要因の交互作用は統計学的に有意ではなく（有意水準：p<0.1）、検討した部分集団間で事象グループの発現率に有意な差はなかった。

5.1.1　性別（男性 / 女性）

EFC10262 試験：

全体として、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。男女間でみられた差の詳細を以下に示す。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の男性が 98.6%（361/366 名）、女性が 100%（245/245 名）であった。

Aflibercept 群において、5%以上男性が高かった SOC は 2 項目であった。

代謝および栄養障害（男性 41.8%対女性 32.7%）は、PT では食欲減退（35.5%対 26.5%）に差がみられた。

臨床検査（41.3%対 34.7%）は、PT では体重減少（35.0%対 27.3%）に差がみられた。

5%以上女性が高かった SOC は 3 項目であった。

皮膚および皮下組織障害（42.1%対 56.3%）では、脱毛症（PT：21.0%対 35.5%）に差がみられ、プラセボ群では SOC に差がなかったが、脱毛症（26.9%対 34.4%）に同様の差がみられた。

血液およびリンパ系障害（39.1%対 51.8%）は、PT では好中球減少症（33.1%対 47.8%）に差がみられ、プラセボ群でも同様の差がみられた（SOC：32.7%対 45.9%、好中球減少症：27.7%対 42.1%）。

感染症および寄生虫症（43.4%対 53.5%）は、PT では尿路感染（4.1%対 16.7%）に差がみられたが、肺炎（5.5%対 0.4%）は男性が高かった。

5%以上差がみられなかったSOCにおいて、5%以上男性が高かったPTは、しゃっくり（7.4%対0.4%、SOC:呼吸器、胸郭および縦隔障害）であったが、プラセボ群でも同様の傾向がみられた（5.5%対1.2%）。

5%以上女性が高かったPTは、頭痛（19.9%対25.7%、SOC:神経系症障害）、悪心（48.4%対60.8%、SOC：胃腸障害）、嘔吐（28.1%対40.0%、SOC：胃腸障害）であったが、プラセボ群でも同様の差がみられた（頭痛：6.4%対12.0%、悪心：47.7%対62.5%、嘔吐：30.1%対37.8%）。

5%以上差がみられた事象グループについて、「出血」（35.8%対40.8%）が女性に高く、「蛋白尿」（64.2%対59.2%）が男性に高かった。「出血」は胃腸障害（SOC）に分類されるものに差がみられた（7.9%対13.1%）が、プラセボでは差がなかった。「蛋白尿」は、プラセボ群でも同様の差がみられた（44.8%対35.1%）。

グレード3/4の事象

グレード3/4のTEAEの発現率は、aflibercept群の男性が83.1%（304/366名）、女性が84.1%（206/245名）であった。

Aflibercept群において、2%以上男性が高かったSOCは4項目であった。

代謝および栄養障害（10.7%対7.8%）は、PTでは食欲減退（5.2%対0.8%）に差がみられ、全グレードと同様の傾向であった。

感染症および寄生虫症（15.0%対8.6%）は、PTでは肺炎（2.7%対0.4%）に差がみられた。

胃腸障害（40.2%対34.7%）は、PTでは下痢（21.9%対15.5%）に差がみられた。腹痛（3.3%対6.1%）はこれらと反対に女性が高かった。プラセボ群ではSOCは女性が高く（19.9%対27.4%）、PTでも腹痛（0.9%対4.2%）、悪心（2.0%対4.2%）、口内炎（2.9%対6.9%）は女性が高かった。

腎および尿路障害（6.3%対3.7%）は、PTでは蛋白尿（4.1%対1.2%）に差がみられた。

2%以上女性が高かったSOCは2項目であった。

血液およびリンパ系障害（24.6%対36.3%）は、PTでは好中球減少症（20.5%対31.8%）に差がみられ、プラセボ群でも同様の差がみられた（SOC：19.9%対29.7%、好中球減少症：17.9%対27.4%）。発熱性好中球減少症（5.2%対2.9%）は、これらと反対に男性に高かった。

皮膚および皮下組織障害（3.0%対5.3%）は、2%以上差があったPTはなかった。

2%以上差がみられなかったSOCにおいて、男性が高かったPTは、疲労（13.7%対11.0%）であった。プラセボ群では女性が高かった（6.4%対9.7%）。無力症（aflibercept群：5.2%対4.9%、プラセボ群：3.8%対1.9%）と合わせるとプラセボ群では性別に差はなかったがaflibercept群では男性が高かった。

2%以上差がみられた事象グループはなかった。

国内試験の併合解析：

全体として、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。男女間でみられた差の詳細を以下に示す。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、男性、女性ともに 100%（それぞれ 45/45 名、30/30 名）であった。

10%以上男性が高かった SOC は 4 項目であった。

感染症および寄生虫症（46.7%対 30.0%）は、PT では歯肉炎（17.8%対 0%）に差がみられた。血管障害（62.2%対 46.7%）は、PT では高血圧（60.0%対 36.7%）に差がみられた。呼吸器、胸郭および縦隔障害（84.4%対 63.3%）は、PT では鼻出血（55.6%対 33.3%）、しゃっくり（22.2%対 0%）に差がみられた。臨床検査（33.3%対 20.0%）は、10%以上差のあった PT はなかった。

10%以上女性が高かった SOC はなかった。

10%以上差がみられなかった SOC において、男性が高かった PT は、食欲減退（82.2%対 70.0%、SOC：代謝および栄養障害）であった。胃腸障害（SOC）では、口内炎（62.2%対 40.0%）、便秘（26.7%対 10.0%）は男性が高く、嘔吐（20.0%対 50.0%）は女性が高かった。皮膚および皮下組織障害（SOC）では、色素沈着障害（11.1%対 0%）は男性が高く、脱毛症（46.7%対 56.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.9%対 20.0%）は女性が高かった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC は、感染症および寄生虫症であり、PT はなかった。

グレード 3/4 の事象

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、男性が 88.9%（40/45 名）、女性が 90.0%（27/30 名）であった。

5%以上男性が高かった SOC は 2 項目であった。

胃腸障害（33.3%対 20.0%）は、PT では下痢（22.2%対 10.0%）に差がみられた。臨床検査（8.9%対 0%）は、5%以上差のある PT はなかった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC、PT はなかった。

5.1.2　人種（白人、黒人、アジア人、その他）

EFC10262 試験：

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の白人が 99.1%（542/547 名）、黒人、アジア人、その他はいずれも 100%（それぞれ 16/16 名、36/36 名、12/12 名）であった。

EFC10262 試験に組み入れた被験者の多くは白人（87.4%）であったため、TEAE の発現率に関する他の人種での傾向との比較は難しかった。

国内試験の併合解析：

日本での治験では、被験者はすべて日本人であったため、人種間での比較はできなかった。

5.1.3　年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）

EFC10262 試験：

両投与群とも 75 歳以上の被験者が少数（aflibercept 群 33 名、プラセボ群 37 名）であったことを考慮し、65 歳未満と 65 歳以上（65 歳以上 75 歳未満 + 75 歳以上）の間で比較を行った。

以下に示す aflibercept 群での年齢区分間の差の検討を通じて、下痢、脱水及び体重減少の発現率は、65 歳未満の被験者より高齢の被験者で高かった。しかし、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。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の 65 歳未満が 99.0%（402/406 名）、65 歳以上が 99.5%［204/205 名、65 歳以上 75 歳未満が 99.4%（171/172 名）、75 歳以上が 100%（33/33 名）］であった。

Aflibercept 群において、5%以上 65 歳以上が高かった SOC は 2 項目であった。

代謝および栄養障害（65 歳未満 35.2%対 65 歳以上 43.9%）は、PT では脱水（6.2%対 14.6%）に差がみられた。

臨床検査（35.7%対 44.4%）は、PT では体重減少（27.3%対 41.0%）に差がみられた。

5%以上 65 歳未満が高かった TEAE は 2 項目であった。

皮膚および皮下組織障害（51.2%対 41.0%）は、PT では手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.8%対 7.3%）に差がみられた。

筋骨格系および結合組織障害（37.4%対 27.3%）は、PT では四肢痛（7.4%対 2.0%）に差がみられた。

5%以上差がみられなかった SOC において、神経系障害（SOC）では、浮動性めまい（4.2%対 9.3%）が 65 歳以上で高く、頭痛（24.4%対 18.0%）が 65 歳未満で高かった。頭痛はプラセボ群でも同様の差（12.1%対 3.4%）がみられた。胃腸障害（SOC）では、下痢（67.0%対 73.7%）が 65 歳以上で高く、プラセボ群でも下痢（51.3%対 64.8%）に同様の差がみられた。一方、悪心（55.2%対 49.8%）、口内炎（52.5%対 45.4%）、嘔吐（35.5%対 27.8%）、上腹部痛（13.3%対 5.9%）、アフタ性口内炎（6.7%対 1.5%）では 65 歳未満が高かった。悪心（59.4%対 45.5%）、嘔吐（37.4%対 27.0%）ではプラセボ群でも同様の差がみられ、口内炎（30.1%対 37.3%）では反対の差がみられた。上腹部痛は、腹痛では反対の傾向（aflibercept 群：27.8%対 24.9%、プラセボ群：27.4%対 17.6%）がみられ、足し合わせると差はみられなかった。一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）では、無力症（16.5%対 22.0%）が 65 歳以上で高く、疲労（50.2%対 42.9%）が 65 歳未満で高かった。足し合わせると差はみられなかった。その他に、65 歳以上が高かった TEAE は、末梢性浮腫（5.7%対 10.7%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）であった。

5%以上差がみられた事象グループについて、「出血」（39.7%対 34.1%）は 65 歳未満が高かった。プラセボ群では差がみられなかった。

グレード 3/4 の事象

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、aflibercept 群の 65 歳未満が 80.5%（327/406 名）、65 歳以上が 89.3%［183/205 名、75 歳未満が 89.0%（153/172 名）、75 歳以上が 90.9%（30/33 名）］であった。

Aflibercept 群において、2%以上 65 歳以上が高かった SOC は 7 項目であった。

感染症および寄生虫症（10.3%対 16.6%）は、PT では肺炎（1.0%対 3.4%）に差がみられ、プラセボ群でも SOC（6.5%対 8.6%）に同様の差がみられた。

代謝および栄養障害（6.4%対 15.6%）は、PT では脱水（2.5%対 7.8%）、食欲減退（2.2%対 5.9%）に差がみられた。

胃腸障害（35.5%対 42.9%）は、PT では下痢（16.7%対 24.4%）に差がみられた。プラセボ群でも下痢（6.5%対 9.8%）に同様の差がみられた。

一般・全身障害および投与部位の状態（18.7%対 28.3%）は、PT では無力症（3.7%対 7.8%）に差がみられた。

血液およびリンパ系障害（28.1%対 31.7%）は、PT では差がみられず、プラセボ群（SOC：21.0%対 29.2%）でも同様の差がみられた。

神経系障害（7.4%対 10.2%）及び腎および尿路障害（3.9%対 7.8%）は、PT では差がみられなかった。

2%以上 65 歳未満が高かった SOC は、筋骨格系および結合組織障害（3.2%対 1.0%）のみであり、PT では差がなかった。

2%以上差がみられた事象グループはなかった。

国内試験の併合解析：

75 歳以上の被験者が少数（3 名）であったことを考慮し、65 歳未満と 65 歳以上（65 歳以上 75 歳未満+75 歳以上）の間で比較を行った。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、65 歳未満、65 歳以上でいずれも 100%（それぞれ 44/44 名、31/31 名）であった。

10%以上 65 歳以上が高かった SOC は 3 項目であった。

腎および尿路障害（27.3%対 38.7%）は、PT では蛋白尿（25.0%対 38.7%）に差がみられた。一般・全身障害および投与部位の状態（68.2%対 83.9%）は、PT では疲労（61.4%対 77.4%）に差がみられた。傷害、中毒および処置合併症（4.5%対 25.8%）は、10%以上差がある PT はなかった。

10%以上 65 歳未満が高かった SOC は 1 項目であった。

肝胆道系障害（11.4%対 0%）は、10%以上差のある PT はなかった。

差がみられなかった SOC において、代謝および栄養障害（SOC）では脱水（2.3%対 12.9%）は 65 歳以上で高く、食欲減退（81.8%対 71.0%）は 65 歳未満で高かった。神経系障害（SOC）では末梢性

感覚ニューロパチー（0%対 12.9%）は 65 歳以上が高かったが、頭痛（25.0%対 6.5%）は 65 歳未満が高かった。胃腸障害（SOC）では、悪心（68.2%対 54.8%）、口内炎（63.6%対 38.7%）、嘔吐（38.6%対 22.6%）、便秘（25.0%対 12.9%）、その他に、鼻咽頭炎（22.7%対 3.2%、SOC：感染症および寄生虫症）は 65 歳未満が高かった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC、PT はなかった。

グレード 3/4 の事象

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、65 歳未満 90.9%（40/44 名）、65 歳以上 87.1%（27/31 名）であった。

5%以上 65 歳以上が高かった SOC は 4 項目であった。

感染症および寄生虫症（4.5%対 9.7%）は 5%以上差のある PT はなく、代謝および栄養障害（9.1%対 22.6%）は PT では脱水（0%対 9.7%）、高血糖（0%対 6.5%）に、胃腸障害（25.0%対 32.3%）は、イレウス（2.3%対 9.7%）にそれぞれ差がみられた。一般・全身障害および投与部位の状態（2.3%対 9.7%）は、5%以上差のある PT はなかった。

差がみられなかった SOC において、血液およびリンパ系障害（SOC）では発熱性好中球減少症（6.8%対 12.9%）が 65 歳以上で高かった。

5%以上 65 歳未満が高かった SOC は 1 項目であり、腎および尿路障害（11.4%対 3.2%）は、PT では蛋白尿（11.4%対 3.2%）に差がみられた。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC、PT はなかった。

5.1.4　体重（100 kg 以下、100 kg を上回る）

EFC10262 試験：

母集団薬物動態解析で、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。

EFC10262 試験で試験薬を投与した被験者でベースラインの体重が 100 kg を上回っていた被験者は少数（aflibercept 群 45 名、プラセボ群 40 名）であるため、以下の解析結果は慎重に解釈する必要がある。しかし、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、TEAE 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。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の 100 kg 以下の被験者が 99.1%（561/566 名）、100 kg を上回る被験者が 100%（45/45 名）であった。

Aflibercept 群において、100 kg を上回る被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 5 項目であった。

感染症および寄生虫症（100 kg 以下 : 47.0%対 100 kg を上回る : 53.3%）は、PT では上気道感染（3.4%対 8.9%）、下気道感染（1.6%対 6.7%）、医療機器関連感染（1.6%対 6.7%）に差がみられ、尿路感染では（9.7%対 2.2%）は反対の差がみられた。プラセボ群では SOC に差はなかったが、下気道感染（2.5%対 5.0%）に同様の差がみられ、上気道感染（3.9%対 0%）に反対の差がみられた。

神経系障害（44.2%対 66.7%）は、PT では頭痛（21.6%対 31.1%）、浮動性めまい（5.3%対 13.3%）、末梢性ニューロパチー（4.9%対 13.3%）、錯感覚（3.4%対 8.9%）、コリン作動性症候群（1.2%対 8.9%）に差がみられた。

眼障害（8.7%対 17.8%）は、PT では流涙増加（3.5%対 8.9%）に差がみられ、プラセボ群では SOC（9.7%対 7.5%）に反対の差がみられた。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（57.4%対 73.3%）は、咳嗽（10.6%対 17.8%）、口腔咽頭痛（6.7%対 17.8%）に差がみられ、鼻漏（6.7%対 0%）は反対の差がみられた。プラセボ群の SOC（35.2%対 40.0%）にも同様の差がみられ、肺塞栓症（2.7%対 15.0%）に差がみられた。

傷害、中毒および処置合併症（8.5%対 24.4%）は、PT では歯牙破折（0%対 6.7%）に差がみられた。

100 kg 以下の被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 2 項目であった。

血液およびリンパ系障害（44.7%対 37.8%）は、好中球減少症（39.6%対 31.1%）に差がみられ、プラセボ群（SOC：39.6%対 20.0%、PT：35.0%対 17.5%）でも同様の差がみられた。

腎および尿路障害（19.6%対 13.3%）は、PT では差はみられなかった。

発現率に 5%以上の差がみられなかった SOC において、100 kg を上回る被験者で発現率が高かった PT は、食欲減退（31.1%対 42.2%、SOC：代謝および栄養障害）であった。胃腸障害（SOC）では、悪心（52.7%対 62.2%）、便秘（21.7%対 31.1%）、上腹部痛（10.4%対 15.6%）、消化不良（7.8%対 13.3%）、痔核（5.1%対 13.3%）、放屁（1.9%対 8.9%）、胃食道逆流性疾患（1.6%対 8.9%）、裂肛（1.6%対 6.7%）であった。このうち、消化不良はプラセボ群（8.7%対 17.5%）でも同様の差がみられた。体重減少（31.4%対 37.8%、SOC : 臨床検査）は、プラセボ群（14.9%対 7.5%）では反対の差がみられた。一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）では、疲労（47.0%対 57.8%）に差がみられたが無力症（19.4%対 4.4%）では反対の差がみられ、足し合わせると差はなかった。100 kg 以下で発現率が高かった TEAE は、皮膚色素過剰（8.5%対 2.2%、SOC：皮膚および皮下組織障害）であった。

5%以上差がみられた事象グループについて、「高血圧」（41.0%対 46.7%）、「急性薬物反応」（3.9%対 8.9%）は 100 kg を上回る被験者で高く、「高血圧」についてはプラセボ群でも同様の傾向がみられた（10.4%対 15.0%）。

<u>グレード 3/4 の事象</u>

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、100 kg 以下の被験者が 84.3%（477/566 名）、100 kg を上回る被験者が 73.3%（33/45 名）であった。

Aflibercept 群において、100 kg を上回る被験者で発現率が 2%以上高かった SOC は 3 項目あった。

感染症および寄生虫症（11.8%対 20.0%）は、PT では医療機器関連感染（0.7%対 4.4%）に差がみられた。感染、カテーテル留置部位感染（各 0.2%対 2.2%）、医療機器関連敗血症、レンサ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、上気道感染（各 0%対 2.2%）は 2%の差がみられたが、いずれも 1 名のみの発現であった。プラセボ群の SOC（7.4%対 5.0%）では、反対の差がみられた。

血管障害（23.5%対 26.7%）は、PT では高血圧（18.9%対 22.2%）に差がみられ、プラセボ群でも高血圧（1.2%対 5.0%）に同様の差がみられた。本態性高血圧症、表在性血栓性静脈炎（各 0%対 2.2%）は、いずれも 1 名のみの発現であった。深部静脈血栓症（2.3%対 0%）はプラセボ群で 1 名に発現した。

胃腸障害（37.6%対 42.2%）は、PT では下痢（18.7%対 26.7%）、口内炎（12.5%対 15.6%）、嘔吐（2.5%対 6.7%）に差がみられ、プラセボ群では、下痢（7.6%対 10.0%）は同様の差が、口内炎（5.0%対 0%）は反対の差がみられた。腹痛は、両投与群とも 100 kg 以下が高かった（aflibercept 群：4.6%対 2.2%、プラセボ群：2.5%対 0%）。肛門の炎症（0.2%対 2.2%）、食道炎（0%対 2.2%）は、いずれも 1 名のみの発現であった。

2%以上 100 kg 以下の被験者で発現率が高かった SOC は 5 項目あった。

血液およびリンパ系障害（30.2%対 17.8%）は、PT では好中球減少症（25.8%対 15.6%）、発熱性好中球減少症（4.6%対 0%）に差がみられ、プラセボ群でも SOC（25.5%対 5.0%）、好中球減少症（23.2%対 5.0%）に同様の差がみられた。

代謝および栄養障害（9.7%対 6.7%）は、PT に差はなかった。

皮膚および皮下組織障害（4.2%対 0%）は、PT では手掌・足底発赤知覚不全症候群（3.0%対 0%）に差がみられ、プラセボ群では PT（0.4%対 2.5%）に反対の差がみられたが 1 名のみの発現であった。

腎および尿路障害（5.5%対 2.2%）は、PT では差がなかった。

一般・全身障害および投与部位の状態（22.3%対 17.8%）は、PT では無力症（5.5%対 0%）に差がみられた。治癒不良、注入部位血管外漏出（いずれも 0%対 2.2%）は、いずれも 1 名のみの発現であった。

2%以上差がみられなかった SOC において、体重減少（2.3%対 6.7%、SOC：臨床検査）は 100 kg を上回る被験者で発現率が高かった。その他、心臓内血栓（0%対 2.2%、SOC：心臓障害）、湿性咳嗽（0%対 2.2%、SOC：呼吸器、胸郭および縦隔障害）は、いずれも 1 名のみの発現であった。

国内試験の併合解析：

体重 100 kg を上回る被験者はみられなかったため、この比較は実施しなかった。

5.1.5　ベースラインの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/ 分を上回る）

EFC10262 試験：

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の 30 mL/ 分以上 50 mL/ 分以下の被験者が 100%（6/6 名）、50 mL/ 分を上回る被験者が 98.9%（463/468 名）であった。

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、30 mL/ 分以上 50 mL/ 分以下が 100%（6/6 名）、50 mL/ 分を上回る被験者が 82.5%（386/468 名）であった。

EFC10262 試験に組み入れた被験者の多くは 50 mL/ 分を上回り、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 6 名しかいなかったため、TEAE の発現率に関するクレアチニンクリアランスの低下した被験者の傾向は検討できなかった。なお、母集団薬物動態解析において、腎障害（クレアチニンクリアランスの低下）患者における遊離形 aflibercept の 0 時間から 336 時間までの血中濃度－時間曲線下面積に差はなかった（[Module 2.7.2.3.3.1.5]）。

国内試験の併合解析：

全グレードの TEAE の発現率は、30 mL/ 分以上 50 mL/ 分以下の被験者が 100%（2/2 名）、50 mL/ 分を上回る被験者が 100%（72/72 名）であった。

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、30 mL/ 分以上 50 mL/ 分以下の被験者が 100%（2/2 名）、50 mL/ 分を上回る被験者が 88.9%（64/72 名）であった。

国内試験の併合解析に組み入れた被験者の多くは 50 mL/ 分を上回り、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 2 名しかいなかったため、TEAE の発現率に関するクレアチニンクリアランスの低下した被験者の傾向は検討できなかった。

5.1.6　ベースラインの ECOG パフォーマンスステータス（0、1、2）

EFC10262 試験：

ベースラインの ECOG PS が 2 の被験者は少数であった（aflibercept 群 11 名、プラセボ群 12 名）ため、他の 2 つの区分との比較はできなかった。

両投与群とも、全グレードの TEAE 全体の発現率は、ECOG PS が 0 の被験者と 1 の被験者で同程度であったが、高血圧の発現率は ECOG PS が 0 の被験者で高かった。この差の原因は不明であった。

SOC レベルで、両投与群とも、ECOG PS が 0 の被験者と 1 の被験者の間に臨床的に重大な差はみられなかったが、aflibercept 群での血管障害の発現率は、ECOG PS が 0 の被験者が 1 の被験者より高かった（ECOG PS が 0 : 53.6%対 ECOG PS が 1 : 42.2%）が、プラセボ群では差はみられなかった（23.3%対 21.2%）。Aflibercept 群での差は主に、高血圧（45.9%対 34.5%）の発現率の差によるものであった。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の ECOG PS が 0 の被験者が 99.4%（349/351 名）、1 の被験者が 98.8%（246/249 名）であった。

Aflibercept 群において、ECOG PS が 1 の被験者で 0 の被験者と比べて発現率が 5%以上高かった SOC は 1 項目であった。

代謝および栄養障害（ECOG PS が 0 の被験者：35.6%対 ECOG PS が 1 の被験者：42.6%）は、PT では差がなかった。

ECOG PS が 0 の被験者で 1 の被験者と比べて発現率が 5%以上高かった TEAE は 4 項目あった。

血管障害（53.6%対 42.2%）は、PT では高血圧（45.9%対 34.5%）に差がみられた。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（61.8%対 56.2%）は、PT では鼻出血（31.3%対 23.7%）、発声障害（28.8%対 21.3%）に差がみられた。

皮膚および皮下組織障害（52.4%対 42.2%）は、PT では脱毛症（30.5%対 22.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（13.4%対 8.0%）に差がみられた。プラセボ群でも SOC（49.7%対 35.5%）、脱毛症（33.9%対 26.1%）に同様の差がみられた。

腎および尿路障害（21.1%対 16.1%）は、PT では差がみられなかった。

5%以上差がみられなかった SOC において、体重減少（28.8%対 35.7%、SOC : 臨床検査）は、ECOG PS が 1 の被験者で高く、疲労（51.9%対 42.6%、SOC : 一般・全身障害および投与部位の状態）は、ECOG PS が 0 の被験者で高かった。頭痛（25.6%対 18.5%、SOC：神経系障害）は、ECOG PS が 0 の被験者で高かったが、プラセボ群（11.8%対 4.9%）でも同様の差がみられた。

5%以上差がみられた事象グループについて、「高血圧」（45.9%対 34.5%）は、ECOG PS が 0 の被験者での発現率が高かった。

<u>グレード 3/4 の事象</u>

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、aflibercept 群の ECOG PS が 0 の被験者で 83.5%（293/351 名）、ECOG PS が 1 の被験者で 83.1%（207/249 名）であった。

Aflibercept 群において、ECOG PS が 1 の被験者で 0 の被験者と比べて発現率が 2%以上高かった SOC は 2 項目であった。

感染症および寄生虫症（11.1%対 14.5%）は、PT では差はなかった。

胃腸障害（35.6%対 41.4%）は、PT では下痢（17.1%対 22.5%）に差がみられ、SOC のプラセボ群（21.3%対 24.9%）でも同様の差がみられ、プラセボ群の下痢（6.9%対 8.6%）の差は小さかった。

2%以上差がみられなかった SOC において、深部静脈血栓症（1.1%対 3.2%、SOC：血管障害）、疾患進行（0.9%対 5.6%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）は、ECOG PS が 1 の被験者で高かった。発熱性好中球減少症（5.4%対 2.4%、SOC：血液およびリンパ球系障害）と疲労（13.7%対 11.6%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）は、ECOG PS が 0 の被験者で高かった。

ECOG PS が 0 の被験者で発現率が 2%以上高かったグレード 3/4 の SOC において、神経系障害（9.7%対 6.8%）は PT では差はなかった。血管障害（25.6%対 21.3%）は、PT では高血圧（21.4%対 16.5%）に差がみられた。呼吸器、胸郭および縦隔障害（9.1%対 5.6%）は、PT では肺塞栓症(6.0%対 2.8%)に差がみられた。皮膚および皮下組織障害（4.8%対 2.4%）は、PT では手掌・足底発赤知覚不全症候群（3.7%対 1.6%）に差がみられた。腎及び尿路障害(6.6%対 3.2%）は、PT では差はなかった。

国内試験の併合解析：

治験実施計画書の組み入れ基準が ECOG PS が 1 以下であったため、ベースラインのでの ECOG PS が 2 の被験者はおらず、ECOG PS が 0 の被験者と 1 の被験者を比較した。

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の ECOG PS が 0 の被験者、1 の被験者でいずれも 100%（それぞれ 49/49 名、26/26 名）であった。

ECOG PS が 1 の被験者で 0 の被験者と比べて発現率が 10%以上高かった SOC は 4 項目であった。

神経系障害（34.7%対 46.2%）は味覚異常（6.1%対 19.2%）に、血管障害（49.0%対 69.2%）は高血圧（44.9%対 61.5%）にそれぞれ差がみられた。耳および迷路障害の発現率（0%対 11.5%）及び胆管道系障害（2.0%対 15.4%）は、10%以上差のある PT はなかった。

ECOG PS が 0 の被験者で発現率が 10%以上高かった SOC は 3 項目であった。

血液およびリンパ系障害（81.6%対 69.2%）は、好中球減少症（81.6%対 69.2%）に差がみられた。精神障害（14.3%対 3.8%）は、10%以上差のある PT はなかった。皮膚および皮下組織障害（77.6%対 61.5%）は、ECOG PS が 0 の被験者で発現率が 10%以上高い PT はなかったが、反対に発疹（6.1%対 26.9%）は、ECOG PS が 1 の被験者で発現率が高かった。

10%以上差がみられなかった SOC において、胃腸障害（SOC）では、悪心（57.1%対 73.1%）、口内炎（46.9%対 65.4%）は ECOG PS が 1 の被験者で高く、腹痛（22.4%対 11.5%）は ECOG PS が 0 の被験者で高かった。代謝および栄養障害（SOC）では、食欲減退（73.5%対 84.6%）は ECOG PS が 1 の被験者で高かったが、脱水（10.2%対 0%）は反対に ECOG PS が 0 の被験者で高かった。咽頭炎（0%対 11.5%、SOC：感染症および寄生虫症）は ECOG PS が 1 の被験者で高く、発熱（28.6%対 11.5%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）は ECOG PS が 0 の被験者で高かった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC / PT は血管障害 / 高血圧であった。

グレード 3/4 の事象

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、ECOG PS が 0 の被験者で 93.9%、1 の被験者で 80.8%と ECOG PS が 0 の被験者で高かった。

ECOG PS が 1 の被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 4 項目であった。

血管障害（20.4%対 46.2%）は、PT では高血圧（20.4%対 46.2%）に差がみられた。腎および尿路障害（4.1%対 15.4%）は、蛋白尿（4.1%対 15.4%）に差がみられた。感染症および寄生虫症（2.0%対 15.4%）、肝胆道系障害（0%対 7.7%）は、5%以上差のある PT はいずれもなかった。

PS が 0 の被験者で 1 の被験者と比べて発現率が 5%以上高かった SOC は 2 項目であった。

代謝および栄養障害（18.4%対 7.7%）は脱水（6.1%対 0%）に、胃腸障害（30.6%対 23.1%）は下痢（20.4%対 11.5%）、イレウス（8.2%対 0%）にそれぞれ差がみられた。

5%以上差がみられなかった SOC において、発熱性好中球減少症（12.2%対 3.8%、SOC：血液およびリンパ系障害）は PS が 0 の被験者で高かった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC / PT は、胃腸障害 / 下痢、血管障害 / 高血圧、腎および尿路障害であった。

5.2　外因性要因

以下に外因性要因別（国 / 地域、ベバシズマブ投与歴の有無）に TEAE の発現率を要約する。解析結果については特別な患者集団及び状況下における TEAE の発現状況（[Module 5.3.5.1]）に示した。

5.2.1　国 / 地域

EFC10262 試験：

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の北米が 100%（64/64 名）、欧州（東欧、西欧）が 98.6%（363/368 名）、その他の地域が 100%（179/179 名）であった。

Aflibercept 群において、10%以上差がみられた SOC は 11 項目あった。

感染症および寄生虫症（北米 51.6%対欧州 41.6%対その他の地域 58.1%）は、差のある PT はなく、その他の地域が高かった。

血液およびリンパ系障害（40.6%対 39.1%対 55.9%）は、PT では好中球減少症（32.8%対 34.5%対 50.3%）に差がみられ、その他の地域が高く、プラセボ群（27.4%対 30.8%対 42.2%）でも同様の差がみられた。

代謝および栄養障害（53.1%対 32.3%対 44.7%）は、PT では食欲減退（43.8%対 28.0%対 35.8%）、脱水（25.0%対 4.3%対 12.8%）に差がみられ、北米が高く、プラセボ群（SOC : 42.5%対 21.0%対 30.3%、食欲減退：38.4%対 19.0%対 27.0%、脱水：9.6%対 2.0%対 2.2%）でも同様の差がみられた。

精神障害（26.6%対 12.8%対 17.3%）は、PT では差がなく、北米が高く、プラセボ群（26.0%対 11.8%対 18.4%）でも同様の差がみられた。

神経系障害（57.8%対 40.2%対 53.1%）は、北米、その他の地域が高く、PT では末梢性ニューロパチー（14.1%対 3.8%対 6.1%）が北米で、頭痛（20.3%対 17.7%対 32.4%）がその他の地域で高かった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（60.9%対 54.3%対 66.5%）は、PT では鼻出血（23.4%対 23.9%対 36.9%）に差がみられ、その他の地域で高かった。

皮膚および皮下組織障害（48.4 対 41.0%対 61.5%）は、PT では脱毛症（25.0%対 22.0%対 37.4%）、皮膚色素過剰（9.4%対 3.3%対 17.3%）に差がみられ、その他の地域で高く、プラセボ群（SOC : 43.8%対 38.6%対 51.9%、脱毛症：28.8%対 27.4%対 35.7%、皮膚色素過剰：2.7%対 0.3%対 7.6%）でも同様の差がみられた。

筋骨格系および結合組織障害（31.3%対 30.7%対 41.9%）は、差のある PT はなく、その他の地域で高く、プラセボ群（35.6%対 24.5%対 41.6%）でも同様の差がみられた。

腎および尿路障害（31.3%対 17.7%対 17.9%）は、差のある PT はなく、北米で高かった。

一般・全身障害および投与部位の状態（82.8%対 70.4%対 69.8%）は、PT では疲労（67.2%対 44.0%対 48.6%）に差がみられ、北米が高く、プラセボ群（SOC : 75.3%対 59.7%対 62.7%、PT : 56.2%対 33.1%対 43.2%）でも同様の差がみられた。

臨床検査（50.0%対 36.7%対 38.5%）は、PT では体重減少（42.2%対 30.4%対 31.3%）に差がみられ、北米が高く、プラセボ群（SOC：31.5%対 14.7%対 22.7%、PT：23.3%対 10.1%対 18.9%）でも同様の差がみられた。

10%以上差がみられなかった SOC において、胃腸障害（SOC）では、悪心（62.5%対 49.2%対 58.7%）、口内炎（53.1%対 43.8%対 62.0%）は、北米、その他の地域で高く、腹痛（23.4%対 21.7%対 38.5%）はその他の地域、嚥下障害（12.5%対 0.5%対 3.4%）は北米で高かった。嚥下障害以外はプラセボ群（悪心：61.6%対 48.4%対 61.6%、口内炎：34.2%対 28.0%対 41.6%、腹痛：28.8%対 16.1%対 35.7%）でも同様の差がみられた。

高血圧（29.7%対 41.6%対 44.7%、SOC：血管障害）は、欧州、その他の地域で高かった。

5%以上差がみられた事象グループについて、「高血圧」（29.7%対 41.8%対 44.7%）は欧州、その他の地域で高く、「出血」（43.8%対 32.6%対 46.4%）は北米、その他の地域で高く、「急性薬物反応」（9.4%対 3.8%対 3.4%）は北米で高かった。「出血」（23.3%対 16.7%対 21.6%）はプラセボ群でも同様の差がみられた。

<u>グレード 3/4 の事象</u>

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、aflibercept 群の北米が 84.4%（54/64 名）、欧州（東欧、西欧）が 79.9%（294/368 名）、その他の地域が 90.5%（162/179 名）であった。

Aflibercept 群において、5%以上差がみられた SOC は 6 項目であった。

感染症および寄生虫症（15.6%対 10.1%対 16.2%）は、差のある PT はなく、北米、その他の地域で高かった。

血液およびリンパ系障害（28.1%対 25.3%対 38.0%）は、PT では好中球減少症（18.8%対 21.5%対 34.6%）、発熱性好中球減少症（7.8%対 2.7%対 6.1%）に差がみられ、その他の地域で高く、発熱性好中球減少症は北米でも高かった。プラセボ群でも SOC（20.5%対 21.0%対 31.4%）、好中球減少症（17.8%対 18.4%対 30.3%）に同様の差がみられた。

代謝および栄養障害（25.0%対 5.2%対 12.8%）は、PT では脱水（10.9%対 1.6%対 7.3%）、食欲減退（10.9%対 2.4%対 2.8%）に差がみられ、北米で高かった。プラセボ群でも SOC（6.8%対 2.9%対 3.2%）、脱水（4.1%対 0.9%対 1.1%）に同様の差がみられた。

血管障害（23.4%対 21.2%対 29.1%）は、PT では高血圧（15.6 対 17.9%対 22.9%）に差がみられ、その他の地域で高かった。

胃腸障害（42.2%対 33.2%対 46.4%）は、PT では下痢（21.9%対 16.8%対 23.5%）、口内炎（10.9%対 10.9%対 17.3%）、腹痛（1.6%対 3.0%対 8.4%）に差がみられ、その他の地域が高かった。SOC、下痢は北米でも高かった。

臨床検査（10.9%対 5.7%対 5.6%）は、PT では体重減少（7.8%対 1.9%対 2.2%）に差がみられ、北米が高く、プラセボ群の SOC（6.8%対 2.9%対 3.2%）でも同様の差がみられた。

5%以上差がみられなかった SOC において、疲労（17.2%対 11.4%対 13.4%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）に差がみられ、北米が高かった。

国内試験の併合解析：

同一の地域でのみ治験は実施されたため、地域区分間での比較は実施できなかった。

5.2.2　ベバシズマブの投与歴

EFC10262 試験：

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群の BV の投与歴がない被験者で 98.8%（419/424 名）、投与歴がある被験者で 100%（187/187 名）であった。

Aflibercept 群の BV の投与歴がある被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 2 項目であった。

代謝および栄養障害（なし 35.1%対あり 44.9%）は、PT では食欲減退（28.8%対 39.0%）に差がみられた。

心臓障害（3.3%対 10.7%）は、5%以上差のある PT はなかった。

BV の投与歴がない被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 2 項目であった。

血液およびリンパ系障害（46.9%対 38.0%）は、PT では好中球減少症（42.0%対 32.1%）に差がみられたが、プラセボ群（SOC：43.0%対 27.7%、PT：39.0%対 22.3%）でも同様の差がみられた。

皮膚および皮下組織障害（50.0%対 42.8%）は、5%以上差がある PT はなかった。

BV の投与歴の有無で 5%以上差がみられなかった SOC において、尿路感染（7.5%対 12.8%、SOC：感染症および寄生虫症）、呼吸困難（9.9%対 16.0%、SOC：呼吸器、胸郭および縦隔障害）、アフタ性口内炎（1.9%対 11.8%、SOC：胃腸障害）は、それぞれ投与歴がある被験者で高かった。一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の無力症（20.5%対 13.4%）に差がみられたが、疲労（44.3%対 55.6%）は反対の差がみられ、足し合わせると差はなかった。発声障害（27.8%対 19.8%、SOC：呼吸器、胸郭および縦隔障害）は、投与歴がない被験者で高かった。

5%以上差がみられた事象グループはなかった。

グレード 3/4 の事象

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、aflibercept 群の BV の投与歴がない被験者で 84.2%（357/424 名）、投与歴がある被験者で 81.8%（153/187 名）であった。

Aflibercept 群において、BV の投与歴がある被験者で発現率が 2%以上高かった SOC はなかった。

BV の投与歴がない被験者で発現率が 2%以上高かった SOC は 7 項目あった。

血液およびリンパ系障害（30.7%対 26.2%）は、PT では好中球減少症（27.1%対 20.3%）に差がみられたが、プラセボ群（SOC：27.3%対 16.8%、PT：25.4%対 14.1%）でも同様の差がみられた。

神経系障害（9.4%対 5.9%）は、差のある PT はなかった。プラセボ群（6.9%対 2.2%）でも同様の差がみられた。

血管障害（24.8%対 21.4%）は、PT では高血圧（20.3%対 16.6%）に差がみられた。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（8.7%対 4.8%）は、PT では肺塞栓症（5.4%対 2.7%）に差がみられた。

胃腸障害（38.9%対 35.8%）は、PT では口内炎（13.9%対 10.2%）、腹痛（5.4%対 2.1%）、嘔吐（3.8%対 0.5%）に差がみられた。プラセボ群でも SOC（24.2%対 20.7%）、嘔吐（4.5%対 1.1%）に同様の差がみられた。

皮膚および皮下組織障害（4.7%対 2.1%）は、PT では手掌・足底発赤知覚不全症候群（3.5%対 1.1%）に差がみられた。

傷害、中毒および処置合併症（2.1%対 0%）は、差のある PT はなかった。

2%以上差がみられなかった SOC において、肺炎（1.2%対 3.2%、SOC：感染症および寄生虫症）、疾患進行（2.4%対 4.8%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）は、BV の投与歴がある被験者で高かった。無力症（6.1%対 2.7%、SOC：一般・全身障害および投与部位の状態）は、投与歴がない被験者で高かったが、プラセボ群（4.0%対 0.5%）でも同様の差がみられた。

2%以上差がみられた事象グループについて、「高血圧」（20.5%対 16.6%）は投与歴がない被験者で発現率が高かった。

国内試験の併合解析：

全グレードの事象

全グレードの TEAE の発現率は、BV の投与歴がない被験者、投与歴がある被験者ともに 100%（それぞれ 17/17 名、58/58 名）であった。

投与歴がある被験者で発現率が 10%以上高かった SOC は 3 項目であった。

代謝および栄養障害（52.9%対 86.2%）は、PT では食欲減退（52.9%対 84.5%）、精神障害（0%対 13.8%）は、PT では不眠症（0%対 12.1%）、臨床検査（11.8%対 32.8%）は、PT では体重減少（0%対 10.3%）にそれぞれ差がみられた。

投与歴がない被験者で発現率が 10%以上高かった SOC は 8 項目であった。

感染症および寄生虫症（58.8%対 34.5%）は PT では鼻咽頭炎（35.3%対 8.6%）及び肺炎（11.8%対 1.7%）、神経系障害（58.8%対 32.8%）は PT では頭痛（29.4%対 13.8%）及び味覚異常（23.5%対 6.9%）、血管障害（76.5%対 50.0%）は PT では高血圧（76.5%対 43.1%）、肝胆道系障害（17.6%対 3.4%）は PT では胆管炎（11.8%対 0%）、皮膚および皮下組織障害（82.4%対 69.0%）は PT では発疹（29.4%対 8.6%）、皮膚乾燥（11.8%対 0%）及び爪破損（11.8%対 0%）、傷害、中毒および処置合併症（23.5%対 10.3%）は PT ではストーマ部出血（17.6%対 1.7%）にそれぞれ差がみられた。耳および迷路障害（11.8%対 1.7%）、腎および尿路障害（41.2%対 29.3%）は、差のある PT はなかった。

10%以上差がみられなかった SOC において、呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）では、発声障害（52.9%対 34.5%）、しゃっくり（23.5%対 10.3%）が、胃腸障害（SOC）では、肛門出血（17.6%対 3.4%）、痔核（17.6%対 1.7%）、口唇炎（11.8%対 1.7%）、歯肉出血（11.8%対 1.7%）が、一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）では、非心臓性胸痛（11.8%対 1.7%）が、それぞれ BV の投与歴がない被験者で高かった。一方、悪心（41.2%対 69.0%、SOC：胃腸障害）は、投与歴がある被験者で高かった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC / PT はなかった。

グレード 3/4 の事象

グレード 3/4 の TEAE の発現率は、BV の投与歴がない被験者で 88.2%（15/17 名）、投与歴があある被験者で 89.7%（52/58 名）であった。

投与歴がある被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 3 項目であり、いずれも投与歴がない被験者では 0%であった。

代謝および栄養障害（0%対 19.0%）は、PT では食欲減退（0%対 13.8%）、脱水（0%対 5.2%）、腎および尿路障害（0%対 10.3%）は、PT では蛋白尿（0%対 10.3%）にそれぞれ差がみられた。臨床検査（0%対 6.9%）は、5%以上差のある PT はなかった。

BV の投与歴がない被験者で発現率が 5%以上高かった SOC は 4 項目であった。

血管障害（47.1%対 24.1%）は、PT では高血圧（47.1%対 24.1%）、筋骨格系および結合組織障害（5.9%対 0%）は、PT では筋力低下（5.9%対 0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（11.8%対 3.4%）は、PT では無力症（5.9%対 0%）にそれぞれ差がみられた。胃腸障害（35.3%対 25.9%）は、5%以上差のある PT はなかった。

5%以上差がみられなかった SOC について、皮膚感染（5.9%対 0%、SOC：感染症および寄生虫症）、肝機能異常（5.9%対 0%、SOC：肝胆道系障害）は、それぞれ BV の投与歴がない被験者で発現率が高かった。

これらのうち、EFC10262 試験と反対の差を示した SOC / PT はなかった。

5.3　薬物相互作用

Aflibercept の薬物－薬物相互作用を検討する特別な試験は行っていない。しかし、特に薬物－薬物相互作用を検出するためにデザインした試験ではないが、併用投与の第 I 相試験 5 試験分の薬物動態データで、試験間又は文献データとの比較を行い、aflibercept と他の抗癌剤との薬物動態の相互作用を検討した。さらに、母集団薬物動態解析で、薬物の併用が aflibercept の薬物動態に及ぼす影響も検討した（[Module 2.7.2]）。

併用投与の第 I 相試験である TCD6118 試験の薬物動態データでは、併用した化学療法剤（5-FU 及び IRI）への aflibercept の影響はみられなかった。逆に、母集団薬物動態解析では、5-FU/IRI/LV との

併用で、aflibercept のクリアランスの 11.3%の低下がみられたが、EFC10262 試験における FOLFIRI との併用では aflibercept の薬物動態に影響はみられなかった（[Module 5.3.3.5-4]）。

5.4　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、試験薬の投与期間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いなかった。

5.5　過量投与

海外の第 I 相試験では最高 9 mg/kg の用量を投与した。国内の試験では、最高 4 mg/kg の用量を投与した。現在までに aflibercept を過量投与した事例は報告されていない。

5.6　薬物乱用

該当せず。

5.7　離脱症状及び反跳現象

該当せず。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当せず。

6　市販後データ

米国では、米国食品医薬品局（FDA）より 2012 年 8 月 3 日に生物製剤認可申請（BLA）が承認された（商標名：ZALTRAP®、米国一般名：ziv-aflibercept）。適応は「オキサリプラチンを含む化学療法に抵抗性又はその治療後に進行した転移性結腸・直腸癌患者に対する FOLFIRI との併用療法」であり、用法・用量は「4 mg/kg を 1 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する」である。なお、100 mg/4 mL 及び 200 mg/8 mL（1 回投与用バイアル、いずれも 25 mg/mL）の製剤が承認されている。

欧州連合（ノルウェー及びアイスランドを含む）では、欧州医薬品庁（EMA）より中央審査方式で 2013 年 2 月 1 日に承認を取得している（販売名：ZALTRAP 25 mg/mL concentrate solution for infusion）。適応は「オキサリプラチンを含む化学療法に抵抗性又はその治療後に進行した成人の転移性結腸・直腸癌患者に対する FOLFIRI との併用療法」である。

Aflibercept は、2016 年 1 月 1 日時点において、世界の 65 ヵ国で承認されている。

世界で最初の販売承認から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの集積において、推定 22702 名の患者に市販薬の ZALTRAP として aflibercept が投与されている。

表 44に 2015 年 8 月 3 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 別件数を付録の表 166に示す。

表 44 - 海外において市販後に報告された副作用の器官別大分類例数（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日迄）

SOC	Spontaneous, incl Literature and Regulatory			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	Total
	Serious	Non-serious	Total	Serious	
血液およびリンパ系障害	32	12	40	48	88
心臓障害	20	6	26	16	42
耳および迷路障害	1	1	2	0	2
眼障害	6	6	12	2	14
胃腸障害	91	117	200	109	309
一般・全身障害および投与部位の状態	119	108	221	39	260

SOC	Spontaneous, incl Literature and Regulatory			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	Total
	Serious	Non-serious	Total	Serious	
肝胆道系障害	8	3	11	4	15
免疫系障害	7	10	17	0	17
感染症および寄生虫症	22	11	31	32	63
傷害、中毒および処置合併症	11	48	59	8	67
臨床検査	23	40	63	9	72
代謝および栄養障害	13	15	28	20	48
筋骨格系および結合組織障害	10	18	28	3	31
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	0	8	3	11
神経系障害	56	41	94	19	113
精神障害	13	6	19	1	20
腎および尿路障害	23	37	58	14	72
生殖系および乳房障害	4	2	6	2	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	51	94	40	134
皮膚および皮下組織障害	7	44	51	1	52
社会環境	0	2	2	0	2
外科および内科処置	1	0	1	0	1
血管障害	55	76	130	49	179

（MedDRA/J） Ver.18.1

7　安全性の全般的結論

本概要では、mCRC 患者に FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与したときの安全性を海外第 III 相試験（EFC10262 試験）、国内第 II 相試験（EFC11885 試験）、及び国内第 I 相試験（TCD10794 試験）で評価し、aflibercept を単剤投与したときの安全性を国内第 I 相試験（TED10089 試験、対象：固形癌）で評価した。

EFC10262 試験では、aflibercept 群とプラセボ群で、曝露期間は同程度であったが、aflibercept 群での TEAE の発現に伴うサイクル期間の延長、及び用法・用量の変更が多かったため、投与回数の中央値は、aflibercept 群がわずかに低かった。そのため、aflibercept の RDI はプラセボより低かったが、試験薬の構成要素である 3 剤（aflibercept、IRI 及び 5-FU）の RDI は 80%を上回っていた。Aflibercept 群で、サイクル期間の延長に至った TEAE で、発現率が 10%以上の事象は、好中球減少症、下痢、及び高血圧であり、試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE で、発現率が 10%以上の事象は、下痢及び口内炎であった。

TEAE により試験薬の投与を中止した被験者の割合は、aflibercept 群で 26.8%、プラセボ群で 12.1%であった。試験薬の投与中止に至った TEAE で、aflibercept 群で発現率が 2%以上であった事象は、高血圧、下痢及び疲労であった。

全グレードの TEAE の発現率は、aflibercept 群で 99.2%、プラセボ群で 97.9%、グレード 3/4 の TEAE の発現率は、aflibercept 群で 83.5%、プラセボ群で 62.5%であった。

Aflibercept 群で発現率が高かった全グレードの TEAE は、下痢、悪心、口内炎、疲労、高血圧、好中球減少症、嘔吐、食欲減退、体重減少、鼻出血、脱毛症、腹痛及び発声障害であった。Aflibercept 群の発現率がプラセボ群より 10%以上高かった全グレードの TEAE は、差の大きい順に、高血圧、発声障害、鼻出血、体重減少、口内炎、頭痛及び下痢であった。

ベースとなる化学療法レジメンとして FOLFIRI を投与したときの安全性プロファイルと比較した場合に、aflibercept を併用することで生じた安全性プロファイルの変化を以下に示す。

- 高血圧、発声障害、蛋白尿、出血など、VEGF 阻害作用に基づく特定の TEAE が発現する。
- 下痢、無力症、食欲減退、体重減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液学的異常（貧血を除く）などの、ベースレジメンでの副作用の発現率が上昇する。同様の傾向は、好中球減少症、下痢、無力症、白血球減少症、口内炎および口腔内潰瘍形成、感染症、好中球減少性の併発事象、消化管痛および腹部痛など、グレード 3/4 の一部の事象でもみられた（aflibercept 群での発現率がプラセボ群より 2%以上高かった）。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE と考えられた事象のグループ化を行い、EFC10262 試験の解析を行ったところ、全グレードの高血圧及び出血の発現率が特に高かった。

「高血圧」に分類した TEAE は、aflibercept 群の 41.4%に発現し、プラセボ群（10.7%）より発現率が高く、「高血圧」が発現した被験者の 11.5%が試験薬の投与中止に至った。多くの場合、「高血圧」

は管理可能であり、aflibercept 群では試験薬の投与下で「高血圧」が発現した被験者の 63.2%に、試験薬の変更を行わず治療を継続した。

「出血」に分類した TEAE は、aflibercept 群の 37.8%に発現し、プラセボ群（19.0%）より発現率が高く、「出血」が発現した被験者の 5.2%が試験薬の投与中止に至った。「出血」の大部分はグレード 1/2 で、ほとんどが鼻出血であり、aflibercept 群での消化管由来の出血の発現率は 10.0%であった。Aflibercept 群では試験薬の投与下で「出血」が発現した被験者の 87.9%に、試験薬の変更を行わず治療を継続した。

臨床検査値の異常において、「蛋白尿」は aflibercept 群の 62.2%に発現し、プラセボ群（40.7%）より発現率が高く、「蛋白尿」が TEAE として報告された被験者の 53.7%（67 名中 36 名）が試験薬の投与中止に至った。ネフローゼ症候群は 2 名に発現し、グレード 3/4 の血中クレアチニン増加はみられなかった。Aflibercept 群では試験薬の投与下で「蛋白尿」が発現した被験者の 80.6%に試験薬の投与を継続した。

試験薬の投与期間中に PD 以外で死亡に至った被験者数は、aflibercept 群が多かったが、死因に特定の傾向はなかった。

Aflibercept 群での TEAE、及びグループ分類した事象の発現率は、内因性要因、及び BV の投与歴を含む外因性要因で、臨床的に重要な差はみられなかった。ベースラインで腎機能障害又は肝機能障害のある被験者での安全性プロファイル（VEGF 阻害作用による有害事象又は化学療法剤で誘発される副作用）は、腎機能又は肝機能が正常であった被験者のものと大きな違いはなかった。

EFC10262 試験、EFC11885 試験、及び TCD10794 試験の曝露状況に大きな違いはなかったが、EFC11885 試験では IRI を国内通常用量より高用量で投与した結果、IRI の用法・用量を変更した被験者の割合が海外第 III 相試験の aflibercept 群より高かった。これらの試験の評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性では、BV の投与歴があった被験者の割合が EFC11885 試験で高かったが、安全性評価への影響はなく、それ以外の項目に試験間での重要な違いはみられなかった。

EFC11885 試験、及び TCD10794 試験の aflibercept 4 mg/kg 群の併合解析では、全グレード及びグレード 3/4 の TEAE の発現率は 100%及び 89.3%で、EFC10262 試験の aflibercept 群の発現率と同様であった。EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が 10%以上高かった全グレードの TEAE は、食欲減退、好中球減少症、脱毛症、蛋白尿、疲労、鼻出血、発声障害、及び鼻咽頭炎で、5%以上高かったグレード 3/4 の TEAE は好中球減少症、高血圧、食欲減退、蛋白尿、発熱性好中球減少症、及びイレウスであった。EFC11885 試験でサイクル期間の延長に至った TEAE の発現率は、EFC10262 試験の aflibercept 群より高く、その主な理由のうち好中球減少症、高血圧及び食欲減退の発現率は、EFC10262 試験の aflibercept 群より 10%以上高かったが、これらのうち試験薬の投与中止に至った事象は食欲減退（2 名）のみであった。また、試験薬の用法・用量の変更に至った TEAE の発現率も、EFC10262 試験の aflibercept 群より高く、特に好中球減少症の発現率が高かった（EFC11885 試験で 71.0%、EFC10262 試験の aflibercept 群で 9.8%）が、好中球減少症で試験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。多くの被験者はサイクル期間の延長や減量を行うことで、試験薬の投与継続が可能であった。

EFC10262 試験と同様に、TEAE のグループ化を行ったところ、全グレードの TEAE で EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が 5%以上高かった事象グループは、「出血」、及び「高血圧」であった。「出血」に分類した TEAE で、EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が 5%以上高かった事象は、鼻出血、及び肛門出血であった。「高血圧」に分類した TEAE で、EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が 5%以上高かった事象は、高血圧のみで、グレード 3/4 の TEAE でも同様であった。「高血圧」に分類した TEAE で、EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が 5%以上高かった事象は、高血圧のみであった。

「高血圧」に分類した TEAE は 50.7%に発現し、EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が高かったが、試験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。高血圧は管理可能であり、aflibercept の投与中に「高血圧」に分類した TEAE が発現した被験者の 55.3%が、試験薬の変更を行わず治療を継続した。

「出血」に分類した TEAE は 54.7%に発現し、EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が高かったが、試験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。「出血」の大部分はグレード 1/2 で、ほとんどが鼻出血であった。Aflibercept の投与中に「出血」が発現した被験者の 97.6%が、試験薬の変更を行わず治療を継続した。

臨床検査値の異常において、「蛋白尿」は 78.7%に発現し、EFC10262 試験の aflibercept 群より発現率が高く、「蛋白尿」が TEAE として報告された被験者の 13%（23 名中 3 名）が試験薬の投与中止に至り、EFC10262 試験の aflibercept 群での割合（53.7%）より低かった。ネフローゼ症候群は発現しなかった。Aflibercept の投与中に「蛋白尿」が発現した被験者の 87.0%が試験薬の投与を継続した。

また、臨床検査値の異常において、グレード 3/4 の好中球減少症が 65.3%に発現し、EFC10262 試験の aflibercept 群（36.7%）より発現率が高かったが、90.8%の被験者で回復がみられた。「好中球減少性の併発事象」としてグレード 3/4 の発熱性好中球減少症が 9.3%（7 名）に発現し、EFC10262 試験の aflibercept 群（4.3%）より発現率が高かったが、試験薬の投与中止に至った被験者は 1 名のみであり、多くはサイクル期間の延長や減量を行うことで、試験薬の投与継続が可能であった。

EFC11885 試験、及び TCD10794 試験では、試験薬の投与期間中に PD 以外で死亡に至った被験者はいなかった。

国内試験の併合解析と EFC10262 試験の aflibercept 群での TEAE、及びグループ分類した事象の発現率は、内因性要因、及び外因性要因で、臨床的に重要な差はみられなかった。

TED10089 試験で S-1 との併用を開始する前の単剤投与期に、aflibercept 4 mg/kg 群で複数の被験者に発現した TEAE は高血圧のみであった。

以上のように、国内試験の併合解析の結果は被験者が少数であり、個々の事象の発現率に差はみられるものの、海外第 III 相試験の結果と類似し、海外第 III 相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ため、aflibercept の国内承認申請を裏付ける安全性データとして海外第 III 相試験の結果を外挿することは妥当と考えられた。

本概要では、OX を主体とする治療が無効となった mCRC 患者に、FOLFIRI の併用下で aflibercept を投与したときの安全性プロファイルの詳細を検討した。FOLFIRI の併用下で aflibercept を投与したときの TEAE の発現率は高かったが、全体的な安全性プロファイルは明らかになっており、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る。血圧の十分なモニタリング及び尿検査、並びに降圧薬の投与などの治療方法に関する注意喚起を行う予定である。これらに加え、口内炎、下痢、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）などの化学療法剤で誘発される副作用の通常のモニタリングと、対症療法（水分補給、止痢薬の使用、G-CSF 及び抗生物質の投与）の迅速な開始、及び用法・用量の変更（サイクル期間の延長、休薬又は減量）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。

参 考 文 献

1. Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; A review. Eur J Cancer. 2006;42(18):3127-39.[添付資料 5.4-39]
2. アバスチン 添付文書（2015 年 12 月改訂 第 16 版）[添付資料 5.4-16]
3. Uy AL, Simper NB, Champeaux AL, Perkins RM. Progressive bevacizumab-associated renal thrombotic microangiopathy. Nephrol Dial Transplant. 2009;2:36-9.[添付資料 5.4-40]
4. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. Oncology. 2010;79(1-2):27-38.[添付資料 5.4-41]
5. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(11):2184-91.[添付資料 5.4-42]
6. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA. 2008;300(19):2277-85.[添付資料 5.4-43]
7. Ranpura V, Hapani S , Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2010;49(3):287-97.[添付資料 5.4-44]
8. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(6):1860-9.[添付資料 5.4-45]
9. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2009;10:559-68.[添付資料 5.4-46]
10. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. N Engl J Med. 2006;354:980-2.[添付資料 5.4-47]
11. Ozcan C, Wong SJ, Hari P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab: To the editor. N Engl J Med. 2006;354:980-2.[添付資料 5.4-47]
12. Allen J, Adlakha A, Bergethon P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. Arch neurol. 2006;63(10):1475-8.[添付資料 5.4-48]
13. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology. 2009;76:209-11.[添付資料 5.4-49]
14. Fakih M, Lombardo J. Beavacizumab-induced nasal septum perforation. The Oncologist. 2006;11(1):85-6.[添付資料 5.4-50]

15. Traina T, Norton L, Drucker K, Singh B. Nasal septum perforation in a bevacizumab-treated patient with metastatic breast cancer. The Oncologist. 2006;11(10):1070-1.[添付資料 5.4-51]

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－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 2.0)

参考文献は、[Module 2.7.2]、[Module 2.7.3]及び[Module 2.7.4]の参考文献の項にそれぞれ示した。