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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 249

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

表　目　次 5

略語と用語の定義 7

1　　臨床試験一覧表 11

2　　個々の試験の概要 17

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（EFC10262［VELOUR］、海外第 III 相試験、評価資料） 17

2.1.1　　概要 17

2.1.2　　安全性の評価 25

2.2　　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用非盲検試験（EFC11885、国内第 II 相試験、評価資料） 83

2.2.1　　概要 83

2.2.2　　安全性の評価 91

2.3　　結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 併用非盲検試験（TCD10794、国内第 I 相試験、評価資料） 105

2.3.1　　概要 105

2.3.2　　安全性の評価 110

2.4　　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用非盲検試験（TED10089、国内第 I 相試験、評価資料） 120

2.4.1　　概要 120

2.4.2　　安全性の評価 127

2.5　　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（EFC11338［AFLAME］、日本を含むアジア共同第 III 相試験、参考資料） 137

2.5.1　　概要 137

2.6　　卵巣癌患者を対象とした単剤二重盲検試験（ARD6122、海外第 II 相試験、参考資料） 145

2.6.1 概要 145

2.7 卵巣癌患者を対象とした単剤非盲検試験（ARD6772、海外第 II 相試験、参考資料） 150

2.7.1 概要 150

2.8 卵巣癌患者を対象とした単剤二重盲検 / 非盲検試験（EFC6125、海外第 II 相試験、参考資料） 155

2.8.1 概要 155

2.9 非小細胞肺腺癌患者を対象とした単剤非盲検試験（ARD6123、海外第 II 相試験、参考資料） 162

2.9.1 概要 162

2.10 固形癌又はリンパ腫患者を対象とした単剤非盲検試験（TED6115、海外第 I 相試験、参考資料） 169

2.10.1 概要 169

2.11 固形癌又はリンパ腫患者を対象とした単剤非盲検継続試験（TED6116、海外第 I 相試験、参考資料） 176

2.11.1 概要 176

2.12 固形癌患者を対象としたイリノテカン-LV5FU2 併用非盲検 / 二重盲検試験（TCD6118、海外第 I 相試験、参考資料） 182

2.12.1 概要 182

2.13 健康男性を対象とした単剤非盲検試験（PDY6655、海外第 I 相試験、参考資料） 189

2.13.1 概要 189

2.14 健康男性を対象とした単剤二重盲検試験（PDY6656、海外第 I 相試験、参考資料） 195

2.14.1 概要 195

2.15 固形癌患者を対象とした FOLFOX4 併用非盲検試験（TCD6117、海外第 I 相試験、参考資料） 201

2.15.1 概要 201

2.16 固形癌患者を対象としたドセタキセル、シスプラチン及び 5-FU 併用非盲検試験（TCD6119、海外第 I 相試験、参考資料） 205

2.16.1 概要 205

2.17 固形癌患者を対象としたドセタキセル、ドセタキセル及びシスプラチン、又はペメトレキセド併用非盲検試験（TCD6120、海外第 I 相試験、参考資料） 215

2.17.1　概要 215

2.18　固形癌患者を対象としたゲムシタビン、又はゲムシタビン及びエルロチニブ併用非盲検試験（TCD6121 試験、海外第 I 相試験、参考資料） 231

2.18.1　概要 231

2.19　癌患者を対象としたドセタキセル併用非盲検試験（TES10897、海外第 I 相試験、参考資料） 240

2.19.1　概要 240

表　目　次

表 1 - 有効性及び安全性試験の一覧表 11

表 2 - 概要（EFC10262 試験） 17

表 3 - TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 26

表 4 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 53

表 5 - 重篤な TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） . 69

表 6 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 77

表 7 - 概要（EFC11885 試験） 83

表 8 - TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 92

表 9 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 97

表 10 - 重篤な TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 102

表 11 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 103

表 12 - 概要（TCD10794 試験） 105

表 13 - TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 110

表 14 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 114

表 15 - 重篤な TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 118

表 16 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 118

表 17 - 概要（TED10089 試験） 120

表 18 - TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 127

表 19 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 131

表 20 - 重篤な TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 134

表 21 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別） 135

表 22 - 概要（EFC11338 試験） 137
表 23 - 概要（ARD6122 試験） 145
表 24 - 概要（ARD6772 試験） 150
表 25 - 概要（EFC6125 試験） 155
表 26 - 概要（ARD6123 試験） 162
表 27 - 概要（TED6115 試験） 169
表 28 - 概要（TED6116 試験） 176
表 29 - 概要（TCD6118 試験） 182
表 30 - 概要（PDY6655 試験） 189
表 31 - 概要（PDY6656 試験） 195
表 32 - 概要（TCD6117 試験） 201
表 33 - 概要（TCD6119 試験） 205
表 34 - 概要（TCD6120 試験） 215
表 35 - 概要（TCD6121 試験） 231
表 36 - 概要（TES10897 試験） 240

略語と用語の定義

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
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring	自由行動下での血圧モニタリング
ADA	Anti Drug (Aflibercept) Antibody	抗薬物（aflibercept）抗体
AE	Adverse Event	有害事象
AIM	Ascites Impact Measure	腹水による影響
ALT（又は ALAT、SGPT）	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST（又は ASAT、SGOT）	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
AUC	Area under the Concentration-Time Curve	血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}14days}$	Area under the Concentration versus Time Curve from Time 0 to 14 Days Post Start of Infusion	投与後 0 時間から注射後 14 日時点までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$（又は AUC_{last}）	Area under the Concentration versus Time Curve from Time 0 to the Real Time T_{last}	投与後0時間から実際の定量下限(LLOQ)を上回る最終血中濃度の測定時点までの血中濃度－時間曲線下面積
BV	Bevacizumab	ベバシズマブ
BSA	Body Surface Area	体表面積
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CDHP	Gimeracil	ギメラシル
C_{last}	Last Observed Concentration above the Lower Limit of Quantification	定量下限（LLOQ）を上回る最終血中濃度
C_{max}	Maximum Observed Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CPT11	Irinotecan	イリノテカン
CR	Complete Response	完全奏効
CRC	Colorectal Cancer	結腸・直腸癌
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CT	Computerized Tomography	コンピューター断層撮影
C_{trough}	Trough Plasma Concentration	血漿中トラフ濃度

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）
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CV%	Percent Coefficient of Variation	変動係数の百分率
DBL	Database Lock	データベースロック
DBP	Diastolic Blood Pressure	拡張期血圧
DCE-MRI	Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging	ダイナミック造影 MRI
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
DOC	Docetaxel	ドセタキセル
DR	Duration of Response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定
EP	Evaluable Patient	評価可能症例
FOLFIRI	Irinotecan + Bolus-Infusion-5-Fluorouracil + Leucovorin(or Isovorin)	静注 5-FU + LV（又は *l*-LV） + IRI の併用療法
FOLFOX	Oxaliplatin + Bolus-Infusion-5-Fluorouracil + Leucovorin	静注 5-FU + LV + OX の併用療法
FOP	Frequency of Paracentesis	穿刺の頻度
FT	Tegafur	テガフール
GEM	Gemcitabine	ゲムシタビン
HLT	High Level Term	MedDRA 高位語
HR	Hazard Ratio	ハザード比
HRQL	Health Related Quality of Life	健康関連クオリティオブライフ
IRC	Independent Review Committee	独立判定委員会
IRI	Irinotecan	イリノテカン
IRRC	Independent Radiological Review Committee	独立画像判定委員会
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
LC-MS/MS	Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
LOQ	Limit of Quantification	定量限界
LS	Least Square	最小二乗

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）
l-LV	Isovorin	アイソボリン
LV	Leucovorin	ロイコボリン
LV5FU2-CPT11	Irinotecan + Bolus-Infusion-5-Fluorouracil + 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
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
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
OR	Objective Response	客観的効果
ORR	Objective Response Rate	奏効率
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 Abnormalities	臨床的に重要な異常
PD	Progressive Disease	進行
PEM	Pemetrexed	ペメトレキセド
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
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 Fridericia Formula	Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔
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
RPR	Repeat Paracentesis Response	反復穿刺奏効
RPRR	Repeat Paracentesis Response Rate	反復穿刺奏効率
RPTD（又は RP2D）	Recommended Phase Two Dose（Recommended Phase 2 Dose）	第 II 相試験推奨用量

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）
S-1	Combination Drug of Tegafur + Gimeracil + Oteracil	FT + CDHP + Oxo の配合剤
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧
SD	統計解析での略語：Standard Deviation	統計解析での略語：標準偏差
	治療効果での略語：Stable Disease	治療効果での略語：（病勢の）安定
SMA	Symptomatic Malignant Ascites	症候性の悪性腹水
SN-38	Active Metabolite of Irinotecan	IRI 又は CPT11 の活性代謝物
SOC	System Organ Class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2z}$（又は $t_{1/2}$）	Terminal elimination half-life	最終相での消失半減期
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	試験薬の投与下で発現した有害事象
T_{last}	Time Corresponding to the Last Observed Concentration above the LLOQ	定量下限（LLOQ）を上回る最終血中濃度の測定時点
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
T_{max}	Time to Reach C_{max}	最高血中濃度到達時間
TRP	Time to Repeat Paracentesis	反復穿刺までの期間
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
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態分布容積
VTE	Venous Thromboembolic Event	静脈血栓塞栓性の事象
結合形	-	VEGF 結合形
静注	-	静脈内注射
皮下注	-	皮下注射

1　臨床試験一覧表

表 1 - 有効性及び安全性試験の一覧表

試験番号 （試験フェーズ） 国内 / 海外 [資料番号]	**試験名**	**被験薬 - 製剤 - 投与レジメン - 投与経路**	**被験者数 （治験薬を投与した被験者）**
評価資料			
EFC10262 （第 III 相） 海外試験 [Module 5.3.5.1-1]	OX を含む治療が無効となった mCRC 患者を対象に、FOLFIRI での IRI + 5-FU 併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で注射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	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）又はプラセボを静注（1 時間投与） 併用治療： FOLFIRI： LV（400 mg/m^2） + IRI（180 mg/m^2） + 5-FU（400 mg/m^2）の急速静注 引き続き 5-FU（2400 mg/m^2）の持続静注	Aflibercept 群： 607 名 プラセボ群： 609 名
EFC11885 （第 II 相） 国内試験 [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となった mCRC 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国内単群第 II 相臨床試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）を静注（1 時間投与） 併用治療： FOLFIRI： *l*-LV（200 mg/m^2） + IRI（180 mg/m^2） + 5-FU（400 mg/m^2）の急速静注 引き続き 5-FU（2400 mg/m^2）の持続静注	62 名
TCD10794 （第 I 相） 国内試験 [Module 5.3.5.2-2]	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、第 I 相臨床試験	治験薬： Aflibercept 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を静注（1 時間投与） 併用治療： FOLFIRI： *l*-LV（200 mg/m^2） + IRI（150 mg/m^2） + 5-FU（400 mg/m^2）急速静注 引き続き 5-FU（2400 mg/m^2）を持続静注	2 mg/kg 群： 3 名 4 mg/kg 群： 13 名

試験番号 （試験フェーズ） 国内 / 海外 [資料番号]	**試験名**	**被験薬 - 製剤 - 投与レジメン - 投与経路**	**被験者数 （治験薬を投与した被験者）**
TED10089 （第 I 相） 国内試験 [Module 5.3.5.4-1]	進行固形悪性腫瘍患者を対象とした AVE0005 の 2 週間間隔点滴静脈内投与における 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－併用複合型第 I 相臨床試験	治験薬： Aflibercept 2.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg を静注（1 時間以上かけて投与） 併用治療： S-1（40 mg/m^2）1 日 2 回投与	2.0 mg/kg 群：10 名 4.0 mg/kg 群：3 名
参考資料			
EFC11338 （第 III 相） 日本を含むアジア共同試験 [Module 5.3.5.1-2]	OX を含む化学療法で増悪した mCRC 患者を対象とした、FOLFIRI 併用時の aflibercept の国際共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検臨床試験	治験薬： Aflibercept（4 mg/kg）又はプラセボを静注（1 時間投与） 併用治療： FOLFIRI： LV（400 mg/m^2） + IRI（180 mg/m^2） + 5-FU（400 mg/m^2）の急速静注 引き続き 5-FU（2400 mg/m^2）の持続静注	332 名
ARD6122 （第 II 相） 海外試験 [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癌患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの有効性及び安全性を検討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） 併用治療： なし	2 mg/kg 群：109 名 4 mg/kg 群：109 名 （ITT 集団）
ARD6772 （第 II 相） 海外試験 [Module 5.3.5.4-3]	再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者を対象に、aflibercept の 2 週間間隔での静注を検討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） 併用治療： なし	16 名

試験番号 （試験フェーズ） 国内 / 海外 [資料番号]	**試験名**	**被験薬 - 製剤 - 投与レジメン - 投与経路**	**被験者数 （治験薬を投与した被験者）**
EFC6125 （第 II 相） 海外試験 [Module 5.3.5.4-4]	再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの効果を検討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） 併用治療： なし	Aflibercept 群：29 名 プラセボ群：26 名 （ITT 集団）
ARD6123 （第 II 相） 海外試験 [Module 5.3.5.4-5]	白金製剤及びエルロチニブ抵抗性の、局所進行又は転移性 NSCLA 患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの有効性及び安全性を検討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） 併用治療： なし	98 名 （ITT 集団）
TED6115 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-1]	進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者を対象に、aflibercept を静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検逐次コホート用量漸増試験	治験薬： Aflibercept（25 mg/mL）を静注、又は aflibercept（100 mg/mL）を皮下注 併用治療： なし	Aflibercept 静注群：47 名 Aflibercept 4.0 mg/kg 皮下注群：10 名
TED6116 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-2]	進行性固形腫瘍患者又はリンパ腫患者を対象に、aflibercept を静注したときの安全性及び忍容性を検討する長期非盲検試験（TED6115 試験の継続試験）	治験薬： Aflibercept（25 mg/mL）を静注、又は aflibercept（100 mg/mL）を皮下注 併用治療： なし	Aflibercept 静注群：36 名 Aflibercept 4.0 mg/kg 皮下注群：7 名

試験番号 （試験フェーズ） 国内 / 海外 [資料番号]	**試験名**	**被験薬 - 製剤 - 投与レジメン - 投与経路**	**被験者数 （治験薬を投与した被験者）**
TCD6118 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-4]	進行固形腫瘍患者を対象に、IRI + 5-FU + LV の静注併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態に関する第 I 相用量漸増逐次コホート試験	治験薬： パート 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］） パート 2： Aflibercept RPTD、又はプラセボの静注（1 時間投与） 併用治療： LV5FU2-CPT11： Day1 に IRI（180 mg/m^2） Day1 及び 2 に LV（200 mg/m^2、又は *l*-LV［100 mg/m^2］） + 5-FU（400 mg/m^2）急速静注 + 5-FU（600 mg/m^2）持続静注（22 時間以上かけて投与）	2 mg/kg 群： 4 名 4 mg/kg 群： 12 名 5 mg/kg 群： 10 名 6 mg/kg 群： 12 名
PDY6655 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.4.1-1]	健康男性被験者を対象に、aflibercept の皮下注と静注の心血管薬力学的作用及び薬物動態を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） 併用治療： なし	40 名
PDY6656 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.4.1-2]	健康男性被験者を対象に、aflibercept の単回静注の心血管薬力学的作用及び薬物動態を検討する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） 併用治療： なし	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

試験番号 （試験フェーズ） 国内 / 海外 [資料番号]	**試験名**	**被験薬 - 製剤 - 投与レジメン - 投与経路**	**被験者数 （治験薬を投与した被験者）**
TCD6117 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-3]	進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、標準用量の FOLFOX4 併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討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） 併用治療： FOLFOX4： Day1 に OX（85 mg/m^2） Day1 及び 2 に LV（200 mg/m^2） + 5-FU（400 mg/m^2）急速静注 + 5-FU（600 mg/m^2）持続静注（22 時間以上かけて投与）	2 mg/kg 群： 4 名 4 mg/kg 群： 18 名 5 mg/kg 群： 10 名
TCD6119 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-5]	進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、 DOC + CDDP + 5-FU 静注併用下で、aflibercept を 3 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討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］） 併用治療： DOC（75 mg/m^2） + CDDP（75 mg/m^2） 引き続き 5-FU（750 mg/m^2）の持続静注	2 mg/kg 群： 9 名 4 mg/kg 群： 14 名 6 mg/kg 群： 21 名
TCD6120 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-6]	進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、DOC 又は DOC + CDDP の静注併用下で、aflibercept を静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討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： VT75 群、VTC 群及び VT100 群： Aflibercept を 2 mg/kg 又は 4 mg/kg から漸増投与（静注［1 時間投与］） V-PEM 群： Aflibercept 6 mg/kg 併用治療： VT75 群： DOC（75 mg/m^2） VTC 群： DOC（75 mg/m^2）及び CDDP（75 mg/m^2） VT100 群： DOC（100 mg/m^2） V-PEM 群： PEM（500 mg/m^2）	VT75 群： 54 名 VTC 群： 30 名 VT100 群： 31 名 V-PEM 群： 19 名

試験番号 （試験フェーズ） 国内 / 海外 [資料番号]	**試験名**	**被験薬 - 製剤 - 投与レジメン - 投与経路**	**被験者数 （治験薬を投与した被験者）**
TCD6121 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.3.2-7]	進行性固形腫瘍患者を対象に、GEM の 1 週間間隔の静注、又は GEM の 1 週間間隔の静注 + エルロチニブ併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討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： GEM 群： Aflibercept を 4 mg/kg 又は 6 mg/kg GEM + エルロチニブ群： Aflibercept を 2 mg/kg 又は 4 mg/kg 併用治療： GEM 群： GEM（1000 mg/m^2） GEM + エルロチニブ群： GEM（1000 mg/m^2）+ エルロチニブ 1 日 100 mg	GEM 群： 32 名 GEM + エルロチニブ群： 29 名
TES10897 （第 I 相） 海外試験 [Module 5.3.4.2-1]	癌患者を対象に、DOC 併用下で、aflibercept とプラセボの QTc を比較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） 併用治療： DOC（75 mg/m^2 以下）	Aflibercept 群： 43 名 プラセボ群： 44 名

5-FU：5-フルオロウラシル、CDDP：シスプラチン、CDHP：ギメラシル、CPT11：イリノテカン、CRC：結腸・直腸癌、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、FT：テガフール、GEM：ゲムシタビン、IRI：イリノテカン、*l*-LV：アイソボリン、LV：ロイコボリン、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、OX：オキサリプラチン、Oxo：オテラシルカリウム、PEM：ペメトレキセド、QTc：心拍数補正 QT 間隔、RPTD：第 II 相試験推奨用量、S-1：FT + CDHP + Oxo の配合剤、SMA：症候性の悪性腹水、静注：静脈内注射、皮下注：皮下注射

2　個々の試験の概要

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（EFC10262［VELOUR］、海外第 III 相試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-1]

2.1.1　概要

表 2 - 概要（EFC10262 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

治験の標題：

オキサリプラチン（以下「OX」）を含む治療が無効となった転移性結腸・直腸癌（以下「mCRC」）患者を対象に、静注 5-フルオロウラシル（以下「5-FU」）＋ロイコボリン（以下「LV」）＋イリノテカン（以下「IRI」）の併用療法（以下「FOLFIRI」）での IRI + 5-FU 併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で注射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

治験調整医師：

Dr. [redacted], Chair of Steering Committee (University of [redacted])

治験実施医療機関：28 ヵ国の 176 施設

公表文献：

Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of a multinational phase III trial (EFC10262-VELOUR). Eric Van Cutsem, Josep Tabernero, Radek Lakomy, Jana Prausova, Paul Ruff, Guy Van Hazel, Vladimir Moiseyenko, David Ferry, Joe McKendrick, Alexia Tellier, Rémi Castan, Carmen Allegra. Ann Oncol, 2011, 22 suppl 5 (ESMO-World Congress on Gastrointestinal Cancer) Barcelona, O-0024

Results from VELOUR, a Phase 3 study of aflibercept (A) versus placebo (pbo) in combination with FOLFIRI for the treatment of patients (pt) with previously treated metastatic colorectal cancer (MCRC).Josep Tabernero, Eric Van Cutsem, Radek Lakomy, Jana Prausova, Paul Ruff, Guy Van Hazel, Vladimir Moiseyenko, David Ferry, Joe McKendrick, Karen Soussan-Lazard, Emmanuelle Boelle, Carmen Allegra (ECCO-ESMO 2011; Abstract LBA6).

Aflibercept improves survival in metastatic colorectal cancer: a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of aflibercept with FOLFIRI in patients previously treated with an oxaliplatin-based chemotherapy regimen.Eric Van Cutsem, Josep Tabernero, Radek Lakomy, Hans Prenen, Jana Prausova, Teresa Macarulla, Paul Ruff, Guy Van-Hazel, Vladimir Moiseyenko, David Ferry, Joe Mckendrick, Jonathan Polikoff, Alexia Tellier, Rémi Castan, Carmen Allegra (J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3499-506)

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

治験期間：

最初の被験者の登録日：　2007 年 11 月 [redacted] 日

最後の被験者の登録日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験データカットオフ日：　2011 年 2 月 [redacted] 日（863 番目の被験者の死亡が起こった日）

開発のフェーズ：第 III 相

目的：

主要目的

転移を有し、二次治療として FOLFIRI を投与する結腸・直腸癌（以下「CRC」）患者で、aflibercept による全生存期間（以下「OS」）の延長をプラセボと比較検証する。

副次目的

- 無増悪生存期間（以下「PFS」）を 2 群間で比較する。
- 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（以下「RECIST」）に基づく奏効率（以下「ORR」）を 2 群で評価する。
- 安全性プロファイルを 2 群で評価する。
- Aflibercept を静脈内注射（以下「静注」）したときの免疫原性を評価する。
- Aflibercept を静注したときの薬物動態を評価し、母集団薬物動態を評価する。

治験方法：

本試験は、OX 主体の治療法が無効であった後で FOLFIRI での治療を行う mCRC 患者の OS で、aflibercept とプラセボの有効性を比較する前方視的多施設国際共同ランダム化（1：1）二重盲検並行群間試験である。

患者 / 被験者数：

計画：1200 名　　登録：1226 名　　投与：1216 名

評価：

有効性（Intent to Treat［以下「ITT」］集団）/（評価可能症例集団［以下「EP 集団」］）：1226 名 / 1061 名

安全性：1216 名

薬物動態：遊離形 aflibercept 500 名、血管内皮増殖因子（以下「VEGF」）結合形（以下「結合形」）aflibercept 460 名

診断及び選択基準：

組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌を有し、転移があり、根治療法が適用できず、転移に対して、OX を含む化学療法が一度だけ行われた患者。測定可能病変の有無は問わない。ベバシズマブ（以下「BV」）の投与歴がある患者は組み入れ可としたが、IRI の投与歴がある患者は不可とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）又は外観上識別不能なプラセボ

併用治療：FOLFIRI

剤型：注射剤

投与経路：

Aflibercept 4 mg/kg 又はプラセボを、2 週間間隔で Day 1 に 1 時間静注した。Aflibercept 又はプラセボの注射終了後、速やかに FOLFIRI を注射した。

FOLFIRI：

LV 400 mg/m^2 を 2 時間静注、IRI 180 mg/m^2 を Y コネクターから 90 分間静注、その後 5-FU 400 mg/m^2 を急速静注し、次に 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間持続静注した。

体表面積（以下「BSA」）が 2.0 m^2 を上回る場合には、安全上の理由から、BSA を 2.0 m^2 として、IRI 及び 5-FU の実際の投与量を算出した。高度の副作用が発現した場合には、減量、又は投与を延期若しくは中止する計画とした。

用法・用量：

Aflibercept 4 mg/kg 又はプラセボ、LV 400 mg/m^2、IRI 180 mg/m^2、5-FU 400 mg/m^2 急速静注、引き続き 5-FU 2400 mg/m^2 持続静注

ロット番号：

Aflibercept：

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

併用治療：なし（市販製剤を投与）

投与期間：

（病勢の）進行（以下「PD」）若しくは許容できない副作用が認められるまで、又は被験者が投与の継続を拒否する、若しくは治験責任医師が投与を中止するまで、試験薬（aflibercept / プラセボ及び併用を規定する化学療法）を投与した。

観察期間：

上記の投与期間、及び死亡又はカットオフ日（どちらか早い方）までの生存期間の追跡調査を行った。安全性の評価を目的に、試験薬の投与を継続している被験者、及び投与を完了し生存している被験者で、重篤な有害事象（以下「SAE」）が持続している場合、又は試験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下「AE」）が新たに発現した又は持続している場合は、当該事象が安定化又は消失するまで、主要評価項目である OS のカットオフ日以降も最長 9 ヵ月間、追跡調査を継続した（治験実施計画書 Amendment 5 に基づく規定）。

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

評価基準：

有効性：

主要評価項目は OS とし、ランダム化した日から死亡（原因を問わない）までの期間とした。本治験の終了まで生存していた場合には、OS のデータは被験者が生存していることが判明している最後の日、又はカットオフ日（どちらか早い方）で打ち切った。有効性の副次評価項目は、PFS 及び ORR とし、PFS はランダム化した日から最初に PD が認められた日、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間とし、客観的効果（以下「OR」）は、RECIST に基づく完全奏効（以下「CR」）又は部分奏効（以下「PR」）が認められた場合に有効とした。

安全性：

安全性は、試験薬の投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）、及び SAE の重症度、重篤性及び試験薬との因果関係、体重、ECOG パフォーマンスステータス（以下「PS」）及び血圧などの身体的所見、臨床検査データ（血球数、生化学検査、尿検査及びその他の必要な臨床検査）、並びに併用薬の情報を収集し評価した。本試験の AE の重症度をグレード分類するために、米国国立癌研究所 有害事象共通用語規準（以下「NCI-CTCAE」）3.0 版を用いた。

免疫原性：

抗薬物（aflibercept）抗体（以下「ADA」）検査（陽性又は陰性）は、試験中に全被験者で行い、特定の AE が発現した場合にも行った。

薬物動態：

遊離形 aflibercept 及び結合形の aflibercept を分析した。4°C で分離操作ができる遠心分離機のある治験実施医療機関でランダム化した全被験者の VEGF の探索的解析をベースラインで行った。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態解析及び免疫原性評価用の血液は、ランダム化した後、試験薬を投与した全被験者から、試験薬の初回投与前、各奇数サイクルの試験薬の投与前、及び試験薬の最終投与の 30 日後及び 90 日後に採取することとした。遊離形及び結合形の aflibercept の血漿中濃度ピーク値を測定するための血液は、サイクル 1 の aflibercept / プラセボ投与終了時に 1 検体追加採取することとした。AE 発現時の ADA 検査は、グレード 2 以上のアレルギー又はアレルギー型反応が認められた場合、及び尿中蛋白の 24 時間値が 3.5 g を上回った場合、又は血尿を伴う腎由来の蛋白尿が認められた場合に行うこととした。

生物分析法：

遊離形及び結合形の aflibercept 濃度は、バリデートされた酵素免疫測定（以下「ELISA」）法で測定した。血漿中 ADA は、バリデートされた抗体価をベースとしたブリッジング免疫測定法で、ヒト血清から検出した（非定量競合的リガンド結合）。遊離形内因性 VEGF は、バリデートされた ELISA 法で測定した。

解析方法：

解析対象を 3 集団定義し、以下のように解析した。

ITT 集団－文書同意を取得し、音声自動応答システム（以下「IVRS」）でランダム化した全被験者；解析は IVRS でランダム化した投与群に基づいた。

EP 集団－独立判定委員会（以下「IRC」）が組入れ時に、測定可能病変があると判断し、ランダム化した被験者のうち、ベースライン後の腫瘍評価がある被験者。PD で死亡に至った被験者、及び治験実施計画書で予定したベースライン後の最初の画像評価前に、画像検査で PD と記録されていた被験者は集団に含めた。解析は IVRS で割付けた投与群に基づいて行った。

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

安全性解析対象集団－ITT 集団のうち試験薬を投与した集団。治験薬の投与群別に解析した（aflibercept を一度でも投与した被験者は aflibercept 群とした）。

有効性：

ORR は EP 集団で解析を行い、その他の評価項目は ITT 集団で解析を行った。

OS の主要解析は、ランダム化時の層別因子（BV の投与歴の有無、及び ECOG PS が 0/1/2）で層別化したログランク検定で 2 群を比較した。ハザード比（以下「HR」）及び対応する（1－α）%信頼水準での信頼区間の推定値（「α」は名義的な両側有意水準：最終解析で α = 0.0466）は、同じ層別因子をモデルに含む Cox 比例ハザードモデルで算出した。OS の中央値、3 ヵ月、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月、24 ヵ月及び 30 ヵ月時点の生存率及び信頼区間を、投与群別に Kaplan-Meier 推定値で示すとともに、Kaplan-Meier 生存曲線を示した。

OS で治療効果の一貫性を評価するために、被験者の人口統計学的データ / ベースラインの疾患特性及び予後因子である ECOG PS（IVRS に従って）、BV の投与歴の有無（IVRS に従って）、年齢、性別、人種、原発腫瘍の部位、転移臓器の数、肝転移のみ、高血圧の病歴の有無、及び国 / 地域に関して Cox 比例ハザードモデルを用いて部分集団解析を実施した。各部分集団及び集団全体の HR 及び（1－α）%信頼区間をフォレストプロットで示した。OS の多変量解析も、同じ共変量を用いた Cox 比例ハザードモデルで行った。

IRC が検討した腫瘍評価に基づく PFS は、Kaplan-Meier 法で解析し、両側 0.0001 の有意水準で割付け時の層別因子によって層別化したログランク検定で投与群間を比較した。HR の推定値及び対応する 99.99%信頼区間は、同じ層別因子をモデルに含む Cox 比例ハザードモデルで示した。ORR は EP 集団で記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

安全性：

安全性解析対象集団の各投与群で、AE、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査データの解析を行った。安全性の解析では、treatment-emergent の原則に基づいて、主に TEAE の発現率、強度 / 重症度、重篤性及び因果関係を要約した。

治験終了後の治験総括報告書（以下「CSR」）では、中間解析結果に基づく CSR への補遺として、中間解析時点で試験薬の投与を継続していた 32 名（17 名はプラセボ + FOLFIRI、15 名は aflibercept + FOLFIRI を投与）の安全性の更新データを追加した。本項では TEAE を日米 EU 医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 18.0 に基づいて表示する。

薬物動態：

遊離形及び結合形 aflibercept 濃度を分析した。Aflibercept 群のベースライン（試験薬の初回注射前）の内因性 VEGF 濃度、最高血漿中濃度（試験薬の初回注射終了時、以下「C_{max}」）、血漿中トラフ濃度（各奇数サイクルの Day 1 の試験薬の投与前、以下「C_{trough}」）、試験薬の最終投与から 30 日間及び 90 日間が経過した時点の遊離形及び結合形 aflibercept 濃度（調整値）、並びに遊離形 / 結合形 aflibercept（調整値）の濃度比の記述統計量を算出した。さらに、各被験者の遊離形及び結合形濃度の経時的推移、並びに過去のデータに基づいて事前に定義した母集団薬物動態モデルから薬物動態のパラメータの推定値を算出した。

試験結果の要約：

プラセボ + FOLFIRI 群をプラセボ群、aflibercept + FOLFIRI 群を aflibercept 群として、以下を表示する。

治験実施計画書及びその改訂版に従って、OS の中間解析を 2 回行った。治験実施計画書に従い、O'Brien Fleming 法で算出した有効中止の基準を満たした場合に、本治験の早期中止を検討することとし、死亡の 561 イベント（情報変数の 65%）集積時点で当初予定した中間解析を行うこととした。また、リスク・ベネフィットの比を早期に評価するため、データモニタリング委員会（以下「DMC」）の要請に基づいて、

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

治験実施計画書 Amendment 3 で、無効中止の基準、及び著しく有効であった場合の中止の基準を満たしたかを検討する中間解析も、死亡の 315 イベント（情報変数の 36.5%）集積時点で行うこととした。DMC は、これらを検討し、本治験の継続を推奨した。

解析対象集団の特性：

2007 年 11 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、CRC 患者 合計 1226 名を本試験でランダム化した。ランダム化した被験者の 1216 名に試験薬を投与した（aflibercept 群：607 名、プラセボ群：609 名）。被験者の人口統計学的データの特性は、性別、年齢、人種、及び国 / 地域の点で、2 群間の差がなかった。

ベースラインの疾患特性は、原発腫瘍の部位、ベースラインの転移した部位の数、転移した臓器、並びに過去の化学療法、放射線療法、及び外科手術の点において、2 群間で類似していた。治験実施計画書に従い、全被験者は腺癌を有していた。血栓塞栓性の事象の病歴 / 心血管の危険因子となる病歴は 2 群間で類似し、プラセボ群の 65.3%、及び aflibercept 群の 64.9%は、これらの病歴を有していた。これらの病歴では高血圧の発現率が最も高く、プラセボ群の 43.6%及び aflibercept 群の 43.5%で発現し、他の病歴で 2 群間の差はみられなかった。

有効性：

本試験の主要評価項目である OS を解析した結果、aflibercept 群がプラセボ群より有意に優れ、主要評価項目の要件を満たしていた（層別化した HR：0.817、95.34%信頼区間：0.713～0.937、p 値：0.0032）。OS は、死亡例合計 863 名（aflibercept 群：403 名、プラセボ群：460 名）を解析し、追跡期間の全体の中央値は 22.28 ヵ月であった。生存期間の中央値は、aflibercept 群が 13.5 ヵ月（95.34%信頼区間：12.517～14.949）、プラセボ群が 12.06 ヵ月（95.34%信頼区間：11.072～13.109）であった。感度解析の結果は、主要評価項目の頑健性を示した。層別化しないログランク検定を行った結果、aflibercept 群が OS で有意に優れ（調整しない HR：0.809、95.34%信頼区間：0.706～0.927、p 値：0.0019）、多変量 Cox 比例ハザードモデルで検討した結果も同様であった（HR：0.817、95.34%信頼区間：0.713～0.936、p 値：0.0032）。

部分集団解析を事前に規定し、投与群と層別因子（BV の投与歴の有無など）の関係、及び投与群と人口統計学的因子の関係を、交互作用を用いて検討したところ、10%の有意水準で治療効果への有意な影響はなく、これらの部分集団間で全体的に治療効果は同様であった。また、試験薬の効果と BV の投与歴の有無の間で、治療効果への影響はなかった。被験者のベースラインの特性との関係を部分集団解析したところ、投与群と肝転移の有無の間で治療効果への有意な影響があり、ベースラインで肝転移のみがあった被験者では、肝転移がなかった被験者、及び肝転移に加え他の臓器への転移があった被験者より、治療効果が優れていた。

PFS の最終解析は、IRC の画像評価結果を用いて、2 回目の中間解析のときに集積した 847 イベント（プラセボ群：454 イベント、aflibercept 群：393 イベント）を対象として行った。Cox 比例ハザードモデルで PFS を 2 群間で比較した結果、aflibercept 群がプラセボ群よりも有意に優れていた（層別化した HR：0.758、99.99%信頼区間：0.578～0.995、p 値：0.00007）。PFS の中央値は、aflibercept 群が 6.90 ヵ月（99.99%信頼区間：5.881～7.852）、プラセボ群が 4.67 ヵ月（99.99%信頼区間：4.074～5.552）であった。2 種類の感度解析を実施したところ、主解析の結果と同様であった。一つ目の感度解析では、最後の有効な腫瘍評価の 9 週間後より後に、PD 又は死亡に至った被験者、及び抗癌治療を追加した被験者は評価の打ち切りとして取り扱った（HR：0.654、99.99%信頼区間：0.477～0.895、p 値：0.00001 未満）。二つ目の感度解析では、臨床上及び画像上の所見に基づく PD を考慮して、治験責任（分担）医師の腫瘍評価で PFS を判定した（HR：0.814、99.99%信頼区間：0.63～1.052、p 値：0.0017）。

事前に規定した PFS の部分集団解析では、投与群と層別因子や事前に規定した人口統計学的因子との間で、治療効果への有意な影響はなく、これらの部分集団間で治療効果は同様であった。被験者のベースラインの特性との関係を部分集団解析したところ、肝転移のみがあった被験者では、肝転移がなかった被験者、及び肝転移に加え他の臓器への転移があった被験者より、治療効果が優れていた。

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

EP 集団での OR は、aflibercept 群の 531 名、及びプラセボ群の 530 名を対象として、IRC の評価結果で解析を行った。Aflibercept 群の ORR は 19.8%（95%信頼区間：16.4～23.2%）で、プラセボ群では 11.1%（95%信頼区間：8.5～13.8%）であった。層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で 2 群間の OR を比較した結果、aflibercept 群が有意に優れていた（p 値：0.0001）。

安全性：

薬剤の曝露について、aflibercept 群では、試験薬を合計 6362 サイクル投与し、個々の被験者のサイクル数の中央値は 9 サイクルで、曝露期間の中央値は 21.4 週間であった。プラセボ群では、試験薬を合計 6127 サイクル投与し、個々の被験者のサイクルの中央値は 8 サイクルで、曝露期間の中央値は 18.1 週間であった。治験薬（aflibercept 又はプラセボ）の投与については、aflibercept 群より多くの治験薬をプラセボ群に投与し、相対用量強度（以下「RDI」）と累積投与量の中央値は、aflibercept 群で 83%と 28 mg/kg、プラセボ群で 92%と 32 mg/kg であった。FOLFIRI の投与については、aflibercept 群がプラセボ群より投与したサイクル数が多かったが、IRI と 5-FU の RDI の中央値は、aflibercept 群で 84%と 83%、プラセボ群で 91%と 91%であり、プラセボ群が高かった。試験薬の投与の延期については、aflibercept 群の 77.7%、プラセボ群の 69.4%で行った。用量の変更（減量 / 休薬）については、aflibercept 若しくはプラセボのみの変更、又は FOLFIRI の IRI 及び 5-FU の変更を伴う変更のどちらも、aflibercept 群の割合がプラセボ群より高かった。

TEAE は、aflibercept 群の 99.2%に、プラセボ群の 97.9%に発現し、グレード 3/4 の事象は、aflibercept 群の 83.5%に、プラセボ群の 62.5%に発現した。試験薬の投与中止に至った TEAE は、aflibercept 群の 164 名（26.8%）に、プラセボ群の 73 名（12.1%）に発現した。全グレードの TEAE で発現率が高かった事象（どちらの投与群でも発現率が 20%以上であった事象）は、下痢、悪心、無力症（MedDRA 高位語［以下「HLT」］）、口内炎および潰瘍形成（HLT）、感染症および寄生虫症（MedDRA 器官別大分類［以下「SOC」］）、嘔吐、脱毛症、食欲減退、消化器痛および腹部痛（HLT）、筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感（HLT）及び便秘であった。

これらのうち、aflibercept 群の発現率がプラセボ群より高かった事象は、下痢（それぞれ 69.2%、56.5%）、口内炎及び潰瘍形成（それぞれ 54.8%、34.9%）、無力症（それぞれ 60.4%、50.2%）及び食欲減退（それぞれ 31.9%、23.8%）であった。SOC で発現率が高かった事象は、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態であった。

本系統の薬剤で特に注意すべき AE をグループ化して解析したところ、高血圧及び出血の事象グループに分類した TEAE の発現率は、aflibercept 群がプラセボ群より高かった。

全グレードの高血圧の事象グループに分類した TEAE は、aflibercept 群の 41.4%、プラセボ群の 10.7%に発現し、グレード 3/4 の事象の発現率でも同様の傾向があった（19.3%、1.5%）。高血圧は、両群共に試験薬の投与開始後 3 サイクルまでに初発する傾向があった。高血圧が発現したため試験薬の投与を中止した被験者数も、aflibercept 群（29/253 名、11.5%）がプラセボ群（1/65 名、1.5%）より多かった。両群で、合併症の高血圧が悪化した被験者の割合は、試験薬の投与下で新たに発現した割合より多かった。

出血の事象グループに分類した TEAE は、aflibercept 群の 37.8%、プラセボ群の 19.0%に発現した。出血の事象が発現した被験者でのグレード 3/4 の事象の発現率は同程度であった（8.7%、7.8%）。この投与群間の相違に寄与した因子として、鼻出血の発現率が aflibercept 群（27.7%）でプラセボ群（7.4%）より高かったことが考えられた。鼻出血の重症度は軽度又は中等度が多かった（グレード 3/4 の鼻出血は aflibercept 群の 1 名で発現したのみ）。Aflibercept 群の 12 名とプラセボ群の 1 名は出血の事象グループに分類した事象で試験薬の投与中止に至った。

血栓塞栓性及び急性薬剤反応（以下「ADR」）の各事象グループに分類した TEAE も、本系統の薬剤で特に注意すべき AE として扱った。静脈血栓塞栓性の事象（以下「VTE」）に分類した TEAE は、aflibercept 群の 9.3%に、プラセボ群の 7.3%に発現した。動脈血栓塞栓性の事象（以下「ATE」）に分類した TEAE

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

は、VTE より発現率が低く、aflibercept 群の 2.6%に、プラセボ群の 1.5%に発現した。VTE が発現した被験者でのグレード 3/4 の VTE の発現率は 2 群間で同程度であった（aflibercept 群：84.2%［48/57 名］、プラセボ群：86.4%［38/44 名］）。VTE が発現したため試験薬の投与を中止した被験者の割合は、aflibercept 群（26/57 名、45.6%）がプラセボ群（16/44 名、36.4%）より高かった。ADR の事象グループに分類した TEAE は、各群 4.3%に発現し、うちグレード 3 の事象は各群 3 名に発現した。ADR の事象のうち、血管障害はプラセボ群で多かった。末梢血管塞栓症および血栓症（HLT）、又は高血圧の発現率は、BV の投与歴の有無で、aflibercept 群、プラセボ群共に差がなかった。

試験薬の最終投与から 30 日以内に死亡に至った被験者の割合は、aflibercept 群で 4.9%、プラセボ群で 3.1%であった。PD で死亡に至った被験者は、aflibercept 群で 2.3%、プラセボ群で 2.1%、PD 以外で死亡に至った被験者は、それぞれ 2.6%及び 1.0%であった。

重篤な TEAE は aflibercept 群の 48.1%、プラセボ群の 32.7%に発現し、グレード 3/4 の重篤な TEAE はそれぞれの 41.6%、28.8%に発現した。SOC で発現率の高かった重篤な TEAE（どちらの群でも 5%以上で発現した事象）は、胃腸障害（全体で 15.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（7.1%）であった。

血液学的異常の発現率は 2 群間で同程度であった。血液学的異常で発現率の高かった事象は貧血で、aflibercept 群（82.3%）よりプラセボ群（91.1%）でわずかに発現率が高かった。グレード 1/2 の貧血の多くは、ベースラインでもみられていた（aflibercept 群：44.2%、プラセボ群：47.6%）。白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症は、aflibercept 群でそれぞれ 78.3%、67.8%及び 47.4%に、プラセボ群でそれぞれ 72.4%、56.3%及び 33.8%に発現した。貧血及び血小板減少症の多くは軽度～中等度であった。グレード 3/4 の貧血の発現率は、aflibercept 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 3.8%、4.4%）が、グレード 3/4 の血小板減少症の発現率は aflibercept 群でプラセボ群より高かった（それぞれ 3.3%、1.7%）。グレード 3/4 の異常は好中球減少症が多く、グレード 4 の好中球減少症は、aflibercept 群の 13.6%、プラセボ群の 10.4%に発現した。好中球減少症と併発した事象の発現率も aflibercept 群（6.5%）でプラセボ群（3.0%）より高く、併発した事象の中では発熱性好中球減少症の発現率が最も高かった（aflibercept 群：4.3%、プラセボ群：1.7%）。

肝臓及び腎臓の検査値異常、並びにこれらのうちグレード 3/4 の異常の発現率は 2 群間で同程度であった。発現率が高かった生化学検査の異常は、アルカリホスファターゼ増加（aflibercept 群：70.8%、プラセボ群：69.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」［又は「ASAT」、「SGOT」］）増加（aflibercept 群：57.5%、プラセボ群：50.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」［又は「ALAT」、「SGPT」］）増加（aflibercept 群：47.3%、プラセボ群：37.1%）であった。

クレアチニン・クリアランス減少の発現率も 2 群間で同程度であり、クレアチニン・クリアランスの 30 mL/分未満への減少が、aflibercept 群の 2.5%、プラセボ群の 2.1%に発現した。安全性解析対象集団で臨床検査データ及び AE（ネフローゼ症候群を含む）をグループ化して解析したところ、蛋白尿は aflibercept 群の 62.2%、プラセボ群の 40.7%に発現し、グレード 3/4 の蛋白尿は、それぞれ 12.6%、2.8%に発現した。蛋白尿は、発現した被験者の多くで、試験薬の投与開始後 3 サイクルまでに初発した（aflibercept 群：62.9%、プラセボ群：55.2%）。蛋白尿が発現したため試験薬の投与を中止した被験者 36 名は、いずれも aflibercept 群であった。尿中蛋白／クレアチニン比（以下「UPCR」）の上昇（1 を上回る）は、aflibercept 群の 22.7%、プラセボ群の 7.0%で発現した。

治験終了後の CSR では、中間解析結果に基づく CSR への補遺として、本文の 9.6 項で安全性の結果の更新内容を示した。

薬物動態：

本試験の評価項目の結果は、過去の試験で同用量を投与した被験者で既に得られている結果と一致していた。

治験実施計画書の識別コード：EFC10262

薬力学 / 薬物動態：

高血圧の発現は、遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータとの関連がみられた。サイクル 1 の C_{max} 又は血中濃度－時間曲線下面積（以下「AUC」）、サイクル 1 及びサイクル 2 で外挿した AUC 又はその累積値が増加すると、高血圧の発現率が増加した。

遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータで、発声障害、VTE、腎不全（グレード 3/4）、下痢（グレード 3/4）、口内炎および口腔内潰瘍形成（HLT）又は感染症および寄生虫症（SOC）のサイクル 1 及び 2 での発現の 10%予測因子と評価されたものはなかった。結合形 aflibercept のクリアランスでも、下痢（グレード 3/4）及び VTE を除き、安全性の評価項目で重要な因子と評価されたものはなかった。有効性の評価項目は、遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータの多く、並びに生存率と関連する結合形 aflibercept のクリアランスの減少及びその AUC や C_{max} の上昇と関連がみられた。

免疫原性：

Aflibercept 群の 8 名（1.5%）及びプラセボ群の 18 名（3.4%）は、ベースライン後の ADA の測定結果が陽性であり、それぞれ 1 名（0.2%）及び 2 名（0.4%）で ADA による中和がみられた。ベースライン後の ADA が陽性であった被験者のうち、ベースラインでも ADA が陽性であった被験者は、aflibercept 群 4 名、プラセボ群 10 名であった。Aflibercept 群で、試験薬を 10 サイクル投与し 3 サイクル時の検査で中和性の ADA 陽性がみられた被験者の最良総合効果は（病勢の）安定（以下「SD」）であり、189 日（6.2 ヵ月）経過後に PD に至った。

カットオフ日時点で本治験を継続中の被験者では、薬剤特異性を示す ADA 陽性の被験者はいなかった。

結論：

本試験の aflibercept + FOLFIRI 群で、プラセボ + FOLFIRI 群と比較して有意な OS 及び PFS の延長、並びに ORR の改善がみられ、事前に規定した部分集団でも同様の結果であった。感度解析で、これらの結果の頑健性が確認された。Aflibercept と FOLFIRI の併用で、FOLFIRI の AE の一部の増強がみられたが、安全性上の新たな懸念はみられなかった。

有効性解析のカットオフ日時点で試験薬の投与を継続中であった被験者の安全性データを追加収集したが、2011 年 2 月 [redacted] 日のカットオフ日時点の安全性の結論の変更は全般的に不要であった。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.1.2　安全性の評価

安全性の結果の要約を表 2に、TEAE、試験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の MedDRA/J バージョン 18.0 に基づく集計を、それぞれ表 3、表 4、表 5、及び表 6に示す。死亡に至った被験者の一覧、SAE が発現した被験者の一覧、及び試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧は、それぞれ[Module 2.7.4 表 78]、[Module 2.7.4 表 83]、及び[Module 2.7.4 表 91]に、安全性の結果の詳細、及び個別症例の詳細は CSR に示す。

表 3 - TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
Any class	592 (97.9%)	378 (62.5%)	606 (99.2%)	510 (83.5%)
感染症および寄生虫症	205 (33.9%)	44 (7.3%)	290 (47.5%)	76 (12.4%)
尿路感染	37 (6.1%)	5 (0.8%)	56 (9.2%)	5 (0.8%)
上気道感染	22 (3.6%)	0	23 (3.8%)	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	15 (2.5%)	0	26 (4.3%)	0
鼻炎	16 (2.6%)	0	18 (2.9%)	0
インフルエンザ	12 (2.0%)	0	20 (3.3%)	1 (0.2%)
肺炎	9 (1.5%)	4 (0.7%)	21 (3.4%)	11 (1.8%)
下気道感染	16 (2.6%)	3 (0.5%)	12 (2.0%)	1 (0.2%)
医療機器関連感染	15 (2.5%)	7 (1.2%)	12 (2.0%)	6 (1.0%)
気管支炎	8 (1.3%)	0	15 (2.5%)	0
結膜炎	10 (1.7%)	0	13 (2.1%)	0
口腔カンジダ症	10 (1.7%)	0	12 (2.0%)	0
膀胱炎	9 (1.5%)	1 (0.2%)	13 (2.1%)	1 (0.2%)
好中球減少性感染	8 (1.3%)	7 (1.2%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
口腔ヘルペス	9 (1.5%)	0	9 (1.5%)	0
ウイルス感染	7 (1.2%)	0	7 (1.1%)	0
副鼻腔炎	4 (0.7%)	0	10 (1.6%)	1 (0.2%)
咽頭炎	2 (0.3%)	0	11 (1.8%)	0
気道感染	5 (0.8%)	0	8 (1.3%)	1 (0.2%)
敗血症	5 (0.8%)	5 (0.8%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)
歯肉炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	8 (1.3%)	0
歯膿瘍	5 (0.8%)	0	5 (0.8%)	0
歯感染	2 (0.3%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
胃腸炎	3 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	2 (0.3%)
帯状疱疹	4 (0.7%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0
カテーテル留置部位感染	0	0	7 (1.1%)	2 (0.3%)
感染	2 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)
大葉性肺炎	5 (0.8%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肺感染	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	0
限局性感染	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
細菌尿	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
単純ヘルペス	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
歯周炎	0	0	4 (0.7%)	0
ウイルス性気道感染	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
外陰部腟カンジダ症	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
憩室炎	0	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
皮膚感染	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
肛門膿瘍	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
耳感染	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
カンジダ感染	3 (0.5%)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	3 (0.5%)	0
喉頭炎	0	0	3 (0.5%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
足部白癬	0	0	3 (0.5%)	0
直腸周囲膿瘍	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
爪囲炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
皮下組織膿瘍	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
毛包炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
扁桃炎	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
せつ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	0	2 (0.3%)	0
外耳炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
顎膿瘍	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
眼感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
口腔感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
口腔真菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
食道カンジダ症	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
創傷感染	2 (0.3%)	0	0	0
唾液腺炎	0	0	2 (0.3%)	0
腸管膿瘍	0	0	2 (0.3%)	0
敗血症性ショック	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
皮膚真菌感染	2 (0.3%)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
歯髄炎	1 (0.2%)	0	0	0
痔瘻感染	0	0	1 (0.2%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
ウイルス性下痢	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	1 (0.2%)	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ヘリコバクター感染	1 (0.2%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.2%)	0
ヘルペス性直腸炎	0	0	1 (0.2%)	0
リンパ管炎	0	0	1 (0.2%)	0
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
異型肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
感染性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
感染性胆嚢炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気腫性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	0
気管支肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.2%)	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	0	0
急性扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	0
胸壁膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
口唇感染	0	0	1 (0.2%)	0
紅色陰癬	1 (0.2%)	0	0	0
骨髄炎	1 (0.2%)	0	0	0
骨盤膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細気管支炎	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.2%)	0
消化管感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	1 (0.2%)	0
真菌性肛門感染	1 (0.2%)	0	0	0
腎周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
腎感染	0	0	1 (0.2%)	0
水痘	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
性器カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.2%)	0	0	0
精巣膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
大腸菌感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
中咽頭カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位感染	0	0	1 (0.2%)	0
直腸膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
爪真菌症	0	0	1 (0.2%)	0
乳様突起炎	0	0	1 (0.2%)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿尿	1 (0.2%)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.2%)	0
麦粒腫	1 (0.2%)	0	0	0
泌尿生殖器感染	1 (0.2%)	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
慢性腎盂腎炎	0	0	1 (0.2%)	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
腟感染	0	0	1 (0.2%)	0
鼠径部膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
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）	16 (2.6%)	5 (0.8%)	14 (2.3%)	7 (1.1%)
転移部痛	4 (0.7%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
腫瘍疼痛	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
癌疼痛	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
中枢神経系転移	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
子宮頚部の良性新生物	0	0	1 (0.2%)	0
子宮平滑筋腫	1 (0.2%)	0	0	0
腫瘍フレア	1 (0.2%)	0	0	0
腫瘍出血	0	0	1 (0.2%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (0.2%)	0
移行上皮癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.2%)	0	0	0
外陰腟部疣贅	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
皮膚癌	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	232 (38.3%)	146 (24.1%)	270 (44.2%)	179 (29.3%)
好中球減少症	205 (33.9%)	133 (22.0%)	238 (39.0%)	153 (25.0%)
血小板減少症	15 (2.5%)	5 (0.8%)	25 (4.1%)	6 (1.0%)
貧血	18 (3.0%)	5 (0.8%)	20 (3.3%)	8 (1.3%)
発熱性好中球減少症	10 (1.7%)	10 (1.7%)	26 (4.3%)	26 (4.3%)
白血球減少症	14 (2.3%)	4 (0.7%)	9 (1.5%)	2 (0.3%)
凝血異常	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
リンパ球減少症	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
顆粒球減少症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球増加症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
汎血球減少症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ヘモグロビン血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
リンパ節痛	0	0	1 (0.2%)	0
血液毒性	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血小板増加症	0	0	1 (0.2%)	0
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.2%)	0
特発性血腫	1 (0.2%)	0	0	0
溶血性貧血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
脾臓梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
免疫系障害	20 (3.3%)	3 (0.5%)	16 (2.6%)	2 (0.3%)
過敏症	15 (2.5%)	2 (0.3%)	11 (1.8%)	2 (0.3%)
薬物過敏症	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0
季節性アレルギー	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
造影剤アレルギー	2 (0.3%)	0	0	0
アレルギー性浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	160 (26.4%)	21 (3.5%)	233 (38.1%)	58 (9.5%)
食欲減退	144 (23.8%)	11 (1.8%)	195 (31.9%)	21 (3.4%)
脱水	18 (3.0%)	8 (1.3%)	55 (9.0%)	26 (4.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
低カリウム血症	3 (0.5%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)
糖尿病	3 (0.5%)	0	4 (0.7%)	2 (0.3%)
悪液質	0	0	4 (0.7%)	2 (0.3%)
高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
低ナトリウム血症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
低血糖症	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
高血糖	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
低アルブミン血症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低カルシウム血症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
低マグネシウム血症	2 (0.3%)	0	0	0
２型糖尿病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ラクトース不耐性	1 (0.2%)	0	0	0
栄養障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
過小食	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2%)	0
成長障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
体液貯留	1 (0.2%)	0	0	0
痛風	0	0	1 (0.2%)	0
低リン酸血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低蛋白血症	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	94 (15.5%)	3 (0.5%)	95 (15.5%)	6 (1.0%)
不眠症	45 (7.4%)	0	47 (7.7%)	0
不安	15 (2.5%)	0	17 (2.8%)	1 (0.2%)
うつ病	13 (2.1%)	0	16 (2.6%)	1 (0.2%)
錯乱状態	9 (1.5%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	3 (0.5%)
気分変化	3 (0.5%)	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
睡眠障害	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
抑うつ気分	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
譫妄	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
失見当識	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ストレス	2 (0.3%)	0	0	0
激越	2 (0.3%)	0	0	0
幻覚	0	0	2 (0.3%)	0
神経過敏	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
不快気分	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
パニック発作	1 (0.2%)	0	0	0
悪夢	1 (0.2%)	0	0	0
異常な夢	0	0	1 (0.2%)	0
幻視	1 (0.2%)	0	0	0
初期不眠症	1 (0.2%)	0	0	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.2%)	0
精神状態変化	0	0	1 (0.2%)	0
涙ぐむ	0	0	1 (0.2%)	0
神経系障害	226 (37.4%)	33 (5.5%)	280 (45.8%)	51 (8.3%)
頭痛	53 (8.8%)	2 (0.3%)	136 (22.3%)	10 (1.6%)
浮動性めまい	53 (8.8%)	2 (0.3%)	36 (5.9%)	1 (0.2%)
味覚異常	32 (5.3%)	0	42 (6.9%)	0
末梢性ニューロパチー	30 (5.0%)	3 (0.5%)	34 (5.6%)	7 (1.1%)
嗜眠	28 (4.6%)	5 (0.8%)	33 (5.4%)	8 (1.3%)
錯感覚	25 (4.1%)	1 (0.2%)	23 (3.8%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	18 (3.0%)	2 (0.3%)	22 (3.6%)	3 (0.5%)
コリン作動性症候群	20 (3.3%)	0	11 (1.8%)	0
多発ニューロパチー	10 (1.7%)	0	11 (1.8%)	1 (0.2%)
失神	9 (1.5%)	9 (1.5%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)
異常感覚	6 (1.0%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
感覚鈍麻	4 (0.7%)	2 (0.3%)	7 (1.1%)	0
味覚消失	3 (0.5%)	0	7 (1.1%)	0
振戦	2 (0.3%)	0	6 (1.0%)	1 (0.2%)
坐骨神経痛	2 (0.3%)	0	5 (0.8%)	0
失神寸前の状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
失声症	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
記憶障害	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
傾眠	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
平衡障害	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
灼熱感	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
運動失調	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
下肢静止不能症候群	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
構語障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
神経痛	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
無嗅覚	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
健忘	0	0	3 (0.5%)	0
体位性めまい	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
嗅覚錯誤	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
腓骨神経麻痺	0	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
パーキンソン病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
意識消失	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
会話障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
筋緊張亢進	0	0	2 (0.3%)	0
脊髄圧迫	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
第７脳神経麻痺	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
認知障害	2 (0.3%)	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
片頭痛	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
視野欠損	0	0	1 (0.2%)	0
失語症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
てんかん	0	0	1 (0.2%)	0
意識レベルの低下	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
顔面部神経痛	1 (0.2%)	0	0	0
昏睡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
昏迷	1 (0.2%)	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.2%)	0	0	0
泉門陥没	0	0	1 (0.2%)	0
前兆	0	0	1 (0.2%)	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.2%)	0	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
単麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.2%)	0	0	0
注意力障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脳神経炎	0	0	1 (0.2%)	0
不全対麻痺	0	0	1 (0.2%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.2%)	0
肋間神経痛	0	0	1 (0.2%)	0
腕神経叢障害	1 (0.2%)	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (0.2%)	0	0	0
痙攣発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼障害	58 (9.6%)	1 (0.2%)	57 (9.3%)	0
流涙増加	26 (4.3%)	0	24 (3.9%)	0
霧視	9 (1.5%)	1 (0.2%)	12 (2.0%)	0
視力障害	4 (0.7%)	0	4 (0.7%)	0
眼乾燥	5 (0.8%)	0	3 (0.5%)	0
眼痛	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
光視症	4 (0.7%)	0	0	0
眼の異物感	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
羞明	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
視力低下	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
一過性失明	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
角膜炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
眼刺激	0	0	2 (0.3%)	0
眼出血	2 (0.3%)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	2 (0.3%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
結膜出血	0	0	2 (0.3%)	0
白内障	2 (0.3%)	0	0	0
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.2%)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.2%)	0
眼球浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
眼充血	0	0	1 (0.2%)	0
眼精疲労	1 (0.2%)	0	0	0
眼部不快感	0	0	1 (0.2%)	0
眼瞼外反	1 (0.2%)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
結膜充血	1 (0.2%)	0	0	0
糖尿病網膜症	0	0	1 (0.2%)	0
動脈硬化性網膜症	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
複視	1 (0.2%)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.2%)	0	0	0
涙液分泌低下	0	0	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	15 (2.5%)	1 (0.2%)	20 (3.3%)	0
回転性めまい	8 (1.3%)	0	8 (1.3%)	0
耳痛	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
耳鳴	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
片耳難聴	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
聴力低下	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
耳出血	0	0	1 (0.2%)	0
耳不快感	0	0	1 (0.2%)	0
耳閉	1 (0.2%)	0	0	0
聴覚障害	0	0	1 (0.2%)	0
心臓障害	21 (3.5%)	4 (0.7%)	34 (5.6%)	10 (1.6%)
狭心症	6 (1.0%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
心房細動	4 (0.7%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)
頻脈	3 (0.5%)	0	7 (1.1%)	0
動悸	3 (0.5%)	0	4 (0.7%)	0
洞性徐脈	0	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
チアノーゼ	0	0	2 (0.3%)	0
冠動脈攣縮	2 (0.3%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
心筋虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
洞性頻脈	2 (0.3%)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
拡張機能障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
上室性不整脈	0	0	1 (0.2%)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.2%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心臓内血栓	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心房粗動	1 (0.2%)	0	0	0
心膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
血管障害	137 (22.6%)	31 (5.1%)	299 (48.9%)	145 (23.7%)
高血圧	65 (10.7%)	9 (1.5%)	252 (41.2%)	117 (19.1%)
深部静脈血栓症	13 (2.1%)	11 (1.8%)	18 (2.9%)	13 (2.1%)
低血圧	11 (1.8%)	1 (0.2%)	18 (2.9%)	4 (0.7%)
表在性静脈炎	10 (1.7%)	0	13 (2.1%)	0
ほてり	14 (2.3%)	0	3 (0.5%)	0
潮紅	9 (1.5%)	0	2 (0.3%)	0
血腫	3 (0.5%)	0	4 (0.7%)	0
静脈炎	2 (0.3%)	0	5 (0.8%)	0
頚静脈血栓症	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
大静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
骨盤静脈血栓症	3 (0.5%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
鎖骨下静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
進行性高血圧	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
循環虚脱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
静脈瘤	0	0	2 (0.3%)	0
蒼白	0	0	2 (0.3%)	0
末梢冷感	0	0	2 (0.3%)	0
四肢静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0
リンパうっ滞	0	0	1 (0.2%)	0
間欠性跛行	0	0	1 (0.2%)	0
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
塞栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上大静脈症候群	0	0	1 (0.2%)	0
静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢静脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
末梢動脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	215 (35.5%)	29 (4.8%)	358 (58.6%)	46 (7.5%)
鼻出血	45 (7.4%)	0	169 (27.7%)	1 (0.2%)
発声障害	20 (3.3%)	0	155 (25.4%)	3 (0.5%)
咳嗽	58 (9.6%)	0	68 (11.1%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
呼吸困難	52 (8.6%)	5 (0.8%)	72 (11.8%)	5 (0.8%)
口腔咽頭痛	19 (3.1%)	0	46 (7.5%)	1 (0.2%)
しゃっくり	22 (3.6%)	1 (0.2%)	28 (4.6%)	1 (0.2%)
肺塞栓症	21 (3.5%)	21 (3.5%)	28 (4.6%)	28 (4.6%)
鼻漏	11 (1.8%)	0	38 (6.2%)	0
湿性咳嗽	12 (2.0%)	0	13 (2.1%)	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	10 (1.7%)	0	9 (1.5%)	1 (0.2%)
胸水	9 (1.5%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)	0
喀血	1 (0.2%)	0	10 (1.6%)	0
アレルギー性鼻炎	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
胸膜痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0
低酸素症	0	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
鼻の炎症	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
鼻部不快感	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
鼻閉	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
咽喉乾燥	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
咽頭の炎症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
気管支痙攣	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
鼻粘膜障害	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
ラ音	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
気胸	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
上気道咳症候群	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
無気肺	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
くしゃみ	2 (0.3%)	0	0	0
カタル	0	0	2 (0.3%)	0
咽頭知覚不全	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
間質性肺疾患	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
喉頭紅斑	0	0	2 (0.3%)	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
鼻痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
変色痰	0	0	2 (0.3%)	0
萎縮性鼻炎	0	0	1 (0.2%)	0
咽頭潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
過換気	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
気縦隔症	0	0	1 (0.2%)	0
気道の炎症	1 (0.2%)	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.2%)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性呼吸不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性肺水腫	0	0	1 (0.2%)	0
胸膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.2%)	0
口腔咽頭痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	1 (0.2%)	0
上気道性喘鳴	1 (0.2%)	0	0	0
息詰まり感	1 (0.2%)	0	0	0
窒息	0	0	1 (0.2%)	0
肺うっ血	0	0	1 (0.2%)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺障害	0	0	1 (0.2%)	0
肺浸潤	0	0	1 (0.2%)	0
肺動脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鼻潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
鼻粘膜変色	0	0	1 (0.2%)	0
頻呼吸	0	0	1 (0.2%)	0
副鼻腔障害	1 (0.2%)	0	0	0
慢性気管支炎	1 (0.2%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2%)	0	0	0
喘鳴	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	521 (86.1%)	140 (23.1%)	571 (93.5%)	232 (38.0%)
下痢	342 (56.5%)	47 (7.8%)	423 (69.2%)	118 (19.3%)
悪心	327 (54.0%)	18 (3.0%)	326 (53.4%)	11 (1.8%)
口内炎	199 (32.9%)	28 (4.6%)	306 (50.1%)	78 (12.8%)
嘔吐	202 (33.4%)	21 (3.5%)	201 (32.9%)	17 (2.8%)
腹痛	143 (23.6%)	14 (2.3%)	164 (26.8%)	27 (4.4%)
便秘	149 (24.6%)	6 (1.0%)	137 (22.4%)	5 (0.8%)
上腹部痛	48 (7.9%)	6 (1.0%)	66 (10.8%)	7 (1.1%)
消化不良	56 (9.3%)	1 (0.2%)	50 (8.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
痔核	13 (2.1%)	0	35 (5.7%)	0
直腸出血	15 (2.5%)	3 (0.5%)	32 (5.2%)	4 (0.7%)
アフタ性口内炎	14 (2.3%)	0	30 (4.9%)	4 (0.7%)
肛門周囲痛	11 (1.8%)	2 (0.3%)	32 (5.2%)	2 (0.3%)
口内乾燥	21 (3.5%)	0	20 (3.3%)	0
腹部膨満	18 (3.0%)	0	15 (2.5%)	0
口腔内潰瘍形成	9 (1.5%)	2 (0.3%)	21 (3.4%)	2 (0.3%)
放屁	13 (2.1%)	0	15 (2.5%)	0
胃食道逆流性疾患	14 (2.3%)	0	13 (2.1%)	1 (0.2%)
腹水	13 (2.1%)	4 (0.7%)	13 (2.1%)	5 (0.8%)
嚥下障害	10 (1.7%)	0	16 (2.6%)	0
歯痛	5 (0.8%)	0	19 (3.1%)	0
腸閉塞	12 (2.0%)	12 (2.0%)	10 (1.6%)	8 (1.3%)
口腔内痛	6 (1.0%)	0	14 (2.3%)	0
下腹部痛	10 (1.7%)	1 (0.2%)	9 (1.5%)	0
流涎過多	11 (1.8%)	0	8 (1.3%)	0
裂肛	3 (0.5%)	0	12 (2.0%)	3 (0.5%)
血便排泄	6 (1.0%)	0	8 (1.3%)	0
食道炎	2 (0.3%)	0	11 (1.8%)	1 (0.2%)
腹部不快感	2 (0.3%)	0	11 (1.8%)	0
嚥下痛	5 (0.8%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
胃炎	6 (1.0%)	0	5 (0.8%)	0
歯肉痛	1 (0.2%)	0	9 (1.5%)	0
肛門直腸不快感	2 (0.3%)	0	8 (1.3%)	0
痔出血	2 (0.3%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
イレウス	5 (0.8%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)
小腸炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	4 (0.7%)
肛門の炎症	1 (0.2%)	0	8 (1.3%)	2 (0.3%)
大腸炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
直腸しぶり	4 (0.7%)	0	4 (0.7%)	0
排便回数増加	5 (0.8%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0
歯肉出血	1 (0.2%)	0	6 (1.0%)	0
小腸閉塞	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
レッチング	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	0
口唇炎	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
舌痛	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
便失禁	1 (0.2%)	0	5 (0.8%)	0
肛門出血	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0
胃腸の炎症	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)
胃腸出血	0	0	5 (0.8%)	3 (0.5%)
消化器痛	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
直腸炎	0	0	5 (0.8%)	0
腹部圧痛	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
口の錯感覚	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
直腸分泌物	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
痔瘻	0	0	3 (0.5%)	0
メレナ	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
胃十二指腸炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
胃腸管閉塞	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
機械的イレウス	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
逆流性胃炎	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
口唇潰瘍	0	0	3 (0.5%)	0
食中毒	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
舌色素沈着	0	0	3 (0.5%)	0
舌変色	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
大腸閉塞	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
弛緩歯	0	0	3 (0.5%)	0
吐血	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
軟便	0	0	3 (0.5%)	0
腹部ヘルニア	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
歯周病	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
歯の知覚過敏	0	0	2 (0.3%)	0
歯肉浮腫	0	0	2 (0.3%)	0
おくび	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
びらん性胃炎	0	0	2 (0.3%)	0
びらん性食道炎	2 (0.3%)	0	0	0
亜イレウス	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
胃潰瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
虚血性大腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	2 (0.3%)	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
口唇痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
口唇浮腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
腸膀胱瘻	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
排便痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
便通不規則	2 (0.3%)	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	2 (0.3%)	0
肛門潰瘍	0	0	2 (0.3%)	0
臍径ヘルニア	0	0	2 (0.3%)	0
齲歯	0	0	2 (0.3%)	0
脂肪便	0	0	1 (0.2%)	0
歯の感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	0	0
歯の障害	1 (0.2%)	0	0	0
バレット食道	1 (0.2%)	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃運動過剰	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸音異常	1 (0.2%)	0	0	0
胃排出不全	1 (0.2%)	0	0	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
回腸穿孔	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気腹	1 (0.2%)	0	0	0
結腸瘻	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血性下痢	0	0	1 (0.2%)	0
口蓋垂腫大	0	0	1 (0.2%)	0
口腔障害	0	0	1 (0.2%)	0
口腔内出血	0	0	1 (0.2%)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.2%)	0
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (0.2%)	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.2%)	0
口唇腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
口唇色素沈着	1 (0.2%)	0	0	0
口唇変色	0	0	1 (0.2%)	0
好中球減少性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
十二指腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
消化管運動障害	1 (0.2%)	0	0	0
消化管運動低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
消化管穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
食道痛	1 (0.2%)	0	0	0
食道痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.2%)	0	0	0
舌腫脹	0	0	1 (0.2%)	0
舌障害	0	0	1 (0.2%)	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
唾液変性	1 (0.2%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.2%)	0	0	0
大腸出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
大腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
腸の軸捻転	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸管皮膚瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸管瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
腸壁気腫症	1 (0.2%)	0	0	0
直腸狭窄	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
直腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
直腸閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
直腸裂	0	0	1 (0.2%)	0
粘液便	0	0	1 (0.2%)	0
腹部癒着	0	0	1 (0.2%)	0
糞塊	1 (0.2%)	0	0	0
変色便	1 (0.2%)	0	0	0
便意切迫	1 (0.2%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	0
肛門周囲紅斑	0	0	1 (0.2%)	0
肛門狭窄	0	0	1 (0.2%)	0
肛門痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
膵炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
肝胆道系障害	30 (5.0%)	12 (2.0%)	24 (3.9%)	10 (1.6%)
高ビリルビン血症	8 (1.3%)	6 (1.0%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)
肝臓痛	8 (1.3%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
胆嚢炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
胆道仙痛	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
肝腫大	0	0	3 (0.5%)	0
門脈血栓症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
黄疸	0	0	2 (0.3%)	0
肝機能異常	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胆管炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胆汁うっ滞性黄疸	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
肝細胞損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝出血	0	0	1 (0.2%)	0
肝毒性	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝不全	1 (0.2%)	0	0	0
後天性肝内胆管拡張症	0	0	1 (0.2%)	0
出血性肝嚢胞	0	0	1 (0.2%)	0
胆管拡張	1 (0.2%)	0	0	0
胆管閉塞	0	0	1 (0.2%)	0
胆汁うっ滞	1 (0.2%)	0	0	0
胆嚢障害	0	0	1 (0.2%)	0
薬物性肝障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	262 (43.3%)	9 (1.5%)	292 (47.8%)	24 (3.9%)
脱毛症	182 (30.1%)	0	164 (26.8%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	26 (4.3%)	3 (0.5%)	67 (11.0%)	17 (2.8%)
発疹	36 (6.0%)	0	41 (6.7%)	2 (0.3%)
皮膚色素過剰	17 (2.8%)	0	49 (8.0%)	0
多汗症	33 (5.5%)	0	17 (2.8%)	0
皮膚乾燥	16 (2.6%)	0	19 (3.1%)	0
そう痒症	12 (2.0%)	0	11 (1.8%)	0
爪の障害	9 (1.5%)	0	11 (1.8%)	0
紅斑	3 (0.5%)	0	7 (1.1%)	0
寝汗	8 (1.3%)	0	2 (0.3%)	0
皮膚炎	5 (0.8%)	0	4 (0.7%)	0
皮膚変色	1 (0.2%)	0	8 (1.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
色素沈着障害	0	0	8 (1.3%)	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	0	7 (1.1%)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
湿疹	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	6 (1.0%)	0
そう痒性皮疹	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
皮膚亀裂	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
ざ瘡	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
爪破損	0	0	4 (0.7%)	0
皮膚潰瘍	0	0	4 (0.7%)	2 (0.3%)
皮膚疼痛	0	0	4 (0.7%)	0
顔面腫脹	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
血管浮腫	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
水疱	0	0	3 (0.5%)	0
全身性皮疹	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
爪甲離床症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚反応	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
全身性そう痒症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
爪色素沈着	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
剥脱性発疹	0	0	2 (0.3%)	0
斑状出血	2 (0.3%)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚刺激	0	0	2 (0.3%)	0
紫斑	0	0	1 (0.2%)	0
亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
陰茎潰瘍形成	0	0	1 (0.2%)	0
乾癬	0	0	1 (0.2%)	0
間擦疹	1 (0.2%)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2%)	0	0	0
紅色症	0	0	1 (0.2%)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.2%)	0
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	0
爪の不快感	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
爪ジストロフィー	1 (0.2%)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.2%)	0	0	0
爪軟化症	0	0	1 (0.2%)	0
爪肥厚	0	0	1 (0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮下出血	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚出血	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚障害	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚脆弱性	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.2%)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.2%)	0
薬疹	0	0	1 (0.2%)	0
痂皮	0	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	188 (31.1%)	22 (3.6%)	208 (34.0%)	15 (2.5%)
背部痛	73 (12.1%)	11 (1.8%)	75 (12.3%)	7 (1.1%)
関節痛	40 (6.6%)	4 (0.7%)	32 (5.2%)	3 (0.5%)
四肢痛	33 (5.5%)	2 (0.3%)	34 (5.6%)	0
筋骨格痛	20 (3.3%)	0	27 (4.4%)	0
筋肉痛	17 (2.8%)	1 (0.2%)	25 (4.1%)	0
筋痙縮	20 (3.3%)	0	9 (1.5%)	0
骨痛	11 (1.8%)	2 (0.3%)	18 (2.9%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	15 (2.5%)	1 (0.2%)	10 (1.6%)	0
頚部痛	8 (1.3%)	0	14 (2.3%)	1 (0.2%)
筋力低下	8 (1.3%)	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
側腹部痛	6 (1.0%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0
顎痛	1 (0.2%)	0	7 (1.1%)	0
鼡径部痛	5 (0.8%)	0	2 (0.3%)	0
脊椎痛	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
ミオパチー	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
関節腫脹	0	0	3 (0.5%)	0
関節炎	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
変形性関節症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
四肢不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
開口障害	2 (0.3%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
顎骨壊死	0	0	2 (0.3%)	0
滑液包炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
病的骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
腱炎	0	0	2 (0.3%)	0
斜頚	0	0	1 (0.2%)	0
関節リウマチ	0	0	1 (0.2%)	0
関節硬直	0	0	1 (0.2%)	0
関節障害	0	0	1 (0.2%)	0
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.2%)	0
筋固縮	0	0	1 (0.2%)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.2%)	0
筋肉内出血	1 (0.2%)	0	0	0
筋攣縮	1 (0.2%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0	0	0
恥骨痛	0	0	1 (0.2%)	0
痛風結節	0	0	1 (0.2%)	0
軟骨炎	0	0	1 (0.2%)	0
変形性脊椎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
瘻孔	0	0	1 (0.2%)	0
腱鞘炎	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	57 (9.4%)	8 (1.3%)	117 (19.1%)	32 (5.2%)
蛋白尿	9 (1.5%)	0	63 (10.3%)	18 (2.9%)
排尿困難	15 (2.5%)	0	19 (3.1%)	1 (0.2%)
血尿	18 (3.0%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	1 (0.2%)
頻尿	5 (0.8%)	0	5 (0.8%)	0
尿閉	2 (0.3%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
尿失禁	3 (0.5%)	0	5 (0.8%)	0
夜間頻尿	2 (0.3%)	0	5 (0.8%)	0
水腎症	4 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0
急性腎不全	0	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)
腎臓痛	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
腎機能障害	0	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
腎静脈血栓症	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ネフローゼ症候群	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
腎不全	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
着色尿	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
白血球尿	2 (0.3%)	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	0
腎結石症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腎仙痛	0	0	1 (0.2%)	0
腎嚢胞出血	0	0	1 (0.2%)	0
尿管閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
尿路閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
排尿異常	1 (0.2%)	0	0	0
排尿躊躇	0	0	1 (0.2%)	0
閉塞性尿路疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱頚部閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱結石	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱出口部閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膀胱痙縮	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	24 (4.0%)	2 (0.3%)	30 (4.9%)	4 (0.7%)
骨盤痛	7 (1.2%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)
腟出血	2 (0.3%)	0	6 (1.0%)	0
会陰痛	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
腟分泌物	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
亀頭包皮炎	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
外陰腟そう痒症	0	0	2 (0.3%)	0
女性生殖器瘻	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
不正子宮出血	2 (0.3%)	0	0	0
子宮ポリープ	0	0	1 (0.2%)	0
子宮出血	0	0	1 (0.2%)	0
子宮脱	0	0	1 (0.2%)	0
陰茎痛	0	0	1 (0.2%)	0
陰嚢腫脹	0	0	1 (0.2%)	0
陰嚢腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0
会陰潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
外陰嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
後天性包茎	0	0	1 (0.2%)	0
骨盤不快感	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
女性化乳房	0	0	1 (0.2%)	0
女性外陰部潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
性器感覚鈍麻	1 (0.2%)	0	0	0
精巣腫脹	0	0	1 (0.2%)	0
精巣嚢胞	1 (0.2%)	0	0	0
精巣浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
前立腺症	0	0	1 (0.2%)	0
前立腺痛	0	0	1 (0.2%)	0
乳房腫瘤	0	0	1 (0.2%)	0
勃起不全	1 (0.2%)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腟の炎症	0	0	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	378 (62.5%)	88 (14.5%)	437 (71.5%)	134 (21.9%)
疲労	236 (39.0%)	47 (7.8%)	292 (47.8%)	77 (12.6%)
無力症	80 (13.2%)	18 (3.0%)	112 (18.3%)	31 (5.1%)
発熱	84 (13.9%)	4 (0.7%)	82 (13.4%)	3 (0.5%)
末梢性浮腫	40 (6.6%)	1 (0.2%)	45 (7.4%)	0
疾患進行	17 (2.8%)	16 (2.6%)	19 (3.1%)	19 (3.1%)
悪寒	11 (1.8%)	0	16 (2.6%)	0
疼痛	14 (2.3%)	1 (0.2%)	10 (1.6%)	3 (0.5%)
非心臓性胸痛	8 (1.3%)	1 (0.2%)	15 (2.5%)	0
インフルエンザ様疾患	7 (1.2%)	0	11 (1.8%)	1 (0.2%)
倦怠感	5 (0.8%)	0	9 (1.5%)	2 (0.3%)
胸痛	4 (0.7%)	0	9 (1.5%)	0
医療機器関連の血栓症	4 (0.7%)	1 (0.2%)	8 (1.3%)	2 (0.3%)
末梢腫脹	5 (0.8%)	0	7 (1.1%)	0
全身健康状態低下	5 (0.8%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)
注射部位反応	3 (0.5%)	0	5 (0.8%)	0
医療機器合併症	2 (0.3%)	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
注入部位静脈炎	1 (0.2%)	0	6 (1.0%)	0
カテーテル留置部位疼痛	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
医療機器閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)	0
注入部位血管外漏出	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
浮腫	1 (0.2%)	0	5 (0.8%)	0
治癒不良	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
カテーテル留置部位炎症	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
カテーテル留置部位紅斑	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0
温度変化不耐症	0	0	4 (0.7%)	0
活動状態低下	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
胸部不快感	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
歩行障害	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
冷感	4 (0.7%)	0	0	0
死亡	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
カテーテル留置部位腫脹	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位関連反応	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
局所腫脹	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
高熱	3 (0.5%)	0	0	0
注射部位静脈炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
熱感	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	2 (0.3%)	0
異常感	0	0	2 (0.3%)	0
限局性浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
全身性浮腫	0	0	2 (0.3%)	0
恥骨上痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
注入部位刺激感	0	0	2 (0.3%)	0
注入部位変色	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
腋窩痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
腫脹	0	0	1 (0.2%)	0
びくびく感	1 (0.2%)	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (0.2%)	0
圧痛	1 (0.2%)	0	0	0
溢出	0	0	1 (0.2%)	0
炎症	1 (0.2%)	0	0	0
顔面痛	0	0	1 (0.2%)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.2%)	0
注射部位発疹	0	0	1 (0.2%)	0
注射部位漏出	0	0	1 (0.2%)	0
注入部位炎症	0	0	1 (0.2%)	0
注入部位血栓	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
注入部位発疹	1 (0.2%)	0	0	0
注入部位疼痛	0	0	1 (0.2%)	0
突然死	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
軟部組織の炎症	0	0	1 (0.2%)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
粘膜出血	1 (0.2%)	0	0	0
不快感	0	0	1 (0.2%)	0
臨床検査	116 (19.2%)	21 (3.5%)	236 (38.6%)	38 (6.2%)
体重減少	87 (14.4%)	5 (0.8%)	195 (31.9%)	16 (2.6%)
好中球数減少	10 (1.7%)	5 (0.8%)	13 (2.1%)	9 (1.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	2 (0.3%)	8 (1.3%)	3 (0.5%)
血中クレアチニン増加	5 (0.8%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0	0	10 (1.6%)	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
体重増加	4 (0.7%)	0	3 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
白血球数減少	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	4 (0.7%)	2 (0.3%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
血小板数減少	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
国際標準比増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
尿中血陽性	0	0	2 (0.3%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.2%)	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.2%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.2%)	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.2%)	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.2%)	0
血中ビリルビン	1 (0.2%)	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
血中尿素増加	0	0	1 (0.2%)	0
呼吸音異常	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸数増加	0	0	1 (0.2%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.2%)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.2%)	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.2%)	0
便潜血陽性	0	0	1 (0.2%)	0
喀痰培養陽性	0	0	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	46 (7.6%)	8 (1.3%)	59 (9.7%)	9 (1.5%)
転倒	13 (2.1%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	0
挫傷	7 (1.2%)	0	8 (1.3%)	0
ストーマ部出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)	9 (1.5%)	4 (0.7%)
四肢損傷	4 (0.7%)	0	2 (0.3%)	0
裂傷	3 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
歯牙破折	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
熱傷	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
消化管ストーマ合併症	0	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)
頭部損傷	4 (0.7%)	0	0	0
ストーマ部反応	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
外傷後疼痛	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
熱射病	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
肋骨骨折	0	0	3 (0.5%)	0
靱帯捻挫	0	0	3 (0.5%)	0
ストーマ部疼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
処置による疼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
創合併症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
創離開	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
肉離れ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
皮下血腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚損傷	0	0	2 (0.3%)	0
漿液腫	2 (0.3%)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
手首関節骨折	0	0	1 (0.2%)	0
ストーマ部刺激感	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
化学的損傷	0	0	1 (0.2%)	0
外傷性気胸	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
外傷性血腫	0	0	1 (0.2%)	0
各種物質毒性	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
筋損傷	0	0	1 (0.2%)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.2%)	0
骨格損傷	1 (0.2%)	0	0	0
骨挫傷	0	0	1 (0.2%)	0
処置後出血	0	0	1 (0.2%)	0
上腕骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0
切開部位合併症	1 (0.2%)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.2%)	0	0	0
舌損傷	0	0	1 (0.2%)	0
創傷	0	0	1 (0.2%)	0
創部分泌	1 (0.2%)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.2%)	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
注入に伴う反応	1 (0.2%)	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	1 (0.2%)	0
腹部創離開	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腹部損傷	1 (0.2%)	0	0	0
縫合部離開	0	0	1 (0.2%)	0
肛門損傷	0	0	1 (0.2%)	0
外科および内科処置	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
抜歯	0	0	3 (0.5%)	0
歯修復	1 (0.2%)	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 all grades

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_R_socpt_p_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_socpt_p_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:05)

表 4 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
Any class	550 (90.9%)	284 (46.9%)	584 (95.6%)	451 (73.8%)
感染症および寄生虫症	49 (8.1%)	15 (2.5%)	107 (17.5%)	30 (4.9%)
尿路感染	5 (0.8%)	1 (0.2%)	11 (1.8%)	1 (0.2%)
鼻炎	8 (1.3%)	0	6 (1.0%)	0
口腔カンジダ症	4 (0.7%)	0	7 (1.1%)	0
下気道感染	3 (0.5%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	1 (0.2%)
結膜炎	4 (0.7%)	0	6 (1.0%)	0
好中球減少性感染	5 (0.8%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
歯肉炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	0
膀胱炎	3 (0.5%)	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
敗血症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
肺炎	5 (0.8%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
口腔ヘルペス	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
咽頭炎	0	0	4 (0.7%)	0
帯状疱疹	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
大葉性肺炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
単純ヘルペス	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
鼻咽頭炎	0	0	3 (0.5%)	0
副鼻腔炎	0	0	3 (0.5%)	0
歯感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
歯膿瘍	0	0	2 (0.3%)	0
インフルエンザ	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位感染	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
医療機器関連感染	0	0	2 (0.3%)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.3%)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	2 (0.3%)	0
感染	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
気管支炎	0	0	2 (0.3%)	0
憩室炎	0	0	2 (0.3%)	0
口腔感染	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
食道カンジダ症	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
爪囲炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
歯周炎	0	0	1 (0.2%)	0
ウイルス感染	1 (0.2%)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
異型肺炎	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.2%)	0
外耳炎	0	0	1 (0.2%)	0
顎膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
気腫性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	0
気管支肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胸壁膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口唇感染	0	0	1 (0.2%)	0
骨髄炎	1 (0.2%)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (0.2%)	0
腎感染	0	0	1 (0.2%)	0
性器カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	0
足部白癬	0	0	1 (0.2%)	0
直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.2%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺感染	0	0	1 (0.2%)	0
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚感染	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.2%)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.2%)	0
毛包炎	1 (0.2%)	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (0.2%)	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
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）	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
腫瘍フレア	1 (0.2%)	0	0	0
腫瘍出血	0	0	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	214 (35.4%)	135 (22.3%)	253 (41.4%)	170 (27.8%)
好中球減少症	189 (31.2%)	122 (20.2%)	229 (37.5%)	149 (24.4%)
血小板減少症	14 (2.3%)	4 (0.7%)	23 (3.8%)	5 (0.8%)
発熱性好中球減少症	9 (1.5%)	9 (1.5%)	20 (3.3%)	20 (3.3%)
貧血	12 (2.0%)	4 (0.7%)	15 (2.5%)	6 (1.0%)
白血球減少症	13 (2.1%)	4 (0.7%)	8 (1.3%)	2 (0.3%)
リンパ球減少症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
顆粒球減少症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
汎血球減少症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ヘモグロビン血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
凝血異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血液毒性	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.2%)	0
特発性血腫	1 (0.2%)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.2%)	0	0	0
脾臓梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
免疫系障害	14 (2.3%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	0
過敏症	13 (2.1%)	2 (0.3%)	6 (1.0%)	0
薬物過敏症	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
アレルギー性浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	112 (18.5%)	13 (2.1%)	167 (27.3%)	38 (6.2%)
食欲減退	105 (17.4%)	6 (1.0%)	144 (23.6%)	17 (2.8%)
脱水	8 (1.3%)	6 (1.0%)	34 (5.6%)	19 (3.1%)
低カリウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
糖尿病	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低マグネシウム血症	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
低リン酸血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低蛋白血症	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	19 (3.1%)	0	17 (2.8%)	1 (0.2%)
不眠症	14 (2.3%)	0	5 (0.8%)	0
不安	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	0
気分変化	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
錯乱状態	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
うつ病	0	0	2 (0.3%)	0
失見当識	1 (0.2%)	0	0	0
神経過敏	0	0	1 (0.2%)	0
精神状態変化	0	0	1 (0.2%)	0
涙ぐむ	0	0	1 (0.2%)	0
神経系障害	152 (25.1%)	19 (3.1%)	200 (32.7%)	30 (4.9%)
頭痛	20 (3.3%)	1 (0.2%)	76 (12.4%)	7 (1.1%)
味覚異常	30 (5.0%)	0	37 (6.1%)	0
嗜眠	22 (3.6%)	5 (0.8%)	32 (5.2%)	8 (1.3%)
浮動性めまい	32 (5.3%)	0	18 (2.9%)	0
末梢性ニューロパチー	19 (3.1%)	2 (0.3%)	28 (4.6%)	4 (0.7%)
錯感覚	15 (2.5%)	1 (0.2%)	15 (2.5%)	0
コリン作動性症候群	17 (2.8%)	0	11 (1.8%)	0
多発ニューロパチー	9 (1.5%)	0	10 (1.6%)	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (1.2%)	1 (0.2%)	10 (1.6%)	1 (0.2%)
味覚消失	2 (0.3%)	0	7 (1.1%)	0
異常感覚	3 (0.5%)	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
失神	4 (0.7%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
感覚鈍麻	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0
失声症	0	0	4 (0.7%)	0
振戦	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
無嗅覚	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
嗅覚錯誤	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
腓骨神経麻痺	0	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
灼熱感	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
記憶障害	0	0	2 (0.3%)	0
神経痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
平衡障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	2 (0.3%)	0
失神寸前の状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
てんかん	0	0	1 (0.2%)	0
意識消失	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
運動失調	1 (0.2%)	0	0	0
会話障害	0	0	1 (0.2%)	0
筋緊張亢進	0	0	1 (0.2%)	0
健忘	0	0	1 (0.2%)	0
昏迷	1 (0.2%)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.2%)	0
精神運動亢進	1 (0.2%)	0	0	0
体位性めまい	0	0	1 (0.2%)	0
知覚過敏	1 (0.2%)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
認知障害	1 (0.2%)	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.2%)	0
痙攣発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼障害	41 (6.8%)	1 (0.2%)	38 (6.2%)	0
流涙増加	23 (3.8%)	0	18 (2.9%)	0
霧視	6 (1.0%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	0
眼乾燥	5 (0.8%)	0	2 (0.3%)	0
視力障害	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
眼痛	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
眼の異物感	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
羞明	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
視力低下	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
眼刺激	0	0	2 (0.3%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
眼球浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
眼充血	0	0	1 (0.2%)	0
眼精疲労	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.2%)	0
結膜出血	0	0	1 (0.2%)	0
光視症	1 (0.2%)	0	0	0
糖尿病網膜症	0	0	1 (0.2%)	0
複視	1 (0.2%)	0	0	0
耳および迷路障害	4 (0.7%)	0	8 (1.3%)	0
回転性めまい	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
耳鳴	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
耳痛	1 (0.2%)	0	0	0
耳不快感	0	0	1 (0.2%)	0
聴力低下	0	0	1 (0.2%)	0
片耳難聴	0	0	1 (0.2%)	0
心臓障害	9 (1.5%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	4 (0.7%)
狭心症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
チアノーゼ	0	0	2 (0.3%)	0
冠動脈攣縮	2 (0.3%)	0	0	0
動悸	0	0	2 (0.3%)	0
洞性頻脈	2 (0.3%)	0	0	0
頻脈	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心筋虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
心臓内血栓	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)	0	0	0
心膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血管障害	86 (14.2%)	21 (3.5%)	251 (41.1%)	126 (20.6%)
高血圧	47 (7.8%)	7 (1.2%)	223 (36.5%)	107 (17.5%)
深部静脈血栓症	8 (1.3%)	7 (1.2%)	14 (2.3%)	10 (1.6%)
表在性静脈炎	7 (1.2%)	0	7 (1.1%)	0
ほてり	10 (1.7%)	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
潮紅	6 (1.0%)	0	2 (0.3%)	0
大静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
骨盤静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
低血圧	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
進行性高血圧	0	0	2 (0.3%)	0
血腫	0	0	1 (0.2%)	0
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血栓性静脈炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
塞栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
循環虚脱	1 (0.2%)	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (0.2%)	0
静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	0
静脈瘤	0	0	1 (0.2%)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢動脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	108 (17.9%)	18 (3.0%)	280 (45.8%)	34 (5.6%)
鼻出血	36 (6.0%)	0	148 (24.2%)	1 (0.2%)
発声障害	20 (3.3%)	0	139 (22.7%)	3 (0.5%)
肺塞栓症	17 (2.8%)	17 (2.8%)	24 (3.9%)	24 (3.9%)
呼吸困難	12 (2.0%)	0	25 (4.1%)	0
しゃっくり	16 (2.6%)	1 (0.2%)	14 (2.3%)	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	8 (1.3%)	0	21 (3.4%)	0
鼻漏	5 (0.8%)	0	20 (3.3%)	0
咳嗽	6 (1.0%)	0	11 (1.8%)	0
労作性呼吸困難	7 (1.2%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
湿性咳嗽	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
喀血	0	0	6 (1.0%)	0
鼻の炎症	0	0	4 (0.7%)	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
咽頭の炎症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
鼻部不快感	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
鼻閉	0	0	3 (0.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
咽喉乾燥	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
喉頭紅斑	0	0	2 (0.3%)	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鼻痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
鼻粘膜障害	0	0	2 (0.3%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ラ音	1 (0.2%)	0	0	0
咽頭知覚不全	0	0	1 (0.2%)	0
間質性肺疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
気管支痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.2%)	0
急性肺水腫	0	0	1 (0.2%)	0
胸水	0	0	1 (0.2%)	0
胸膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺うっ血	0	0	1 (0.2%)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺動脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	0	1 (0.2%)	0
鼻潰瘍	1 (0.2%)	0	0	0
鼻粘膜変色	0	0	1 (0.2%)	0
頻呼吸	0	0	1 (0.2%)	0
無気肺	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	462 (76.4%)	89 (14.7%)	524 (85.8%)	192 (31.4%)
下痢	299 (49.4%)	42 (6.9%)	383 (62.7%)	103 (16.9%)
悪心	303 (50.1%)	16 (2.6%)	295 (48.3%)	8 (1.3%)
口内炎	180 (29.8%)	25 (4.1%)	286 (46.8%)	75 (12.3%)
嘔吐	171 (28.3%)	18 (3.0%)	166 (27.2%)	12 (2.0%)
腹痛	55 (9.1%)	4 (0.7%)	74 (12.1%)	6 (1.0%)
便秘	66 (10.9%)	0	63 (10.3%)	2 (0.3%)
消化不良	26 (4.3%)	1 (0.2%)	27 (4.4%)	1 (0.2%)
上腹部痛	14 (2.3%)	1 (0.2%)	34 (5.6%)	3 (0.5%)
アフタ性口内炎	11 (1.8%)	0	28 (4.6%)	4 (0.7%)
口内乾燥	15 (2.5%)	0	15 (2.5%)	0
口腔内潰瘍形成	6 (1.0%)	0	18 (2.9%)	2 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
放屁	7 (1.2%)	0	11 (1.8%)	0
直腸出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)	15 (2.5%)	2 (0.3%)
口腔内痛	6 (1.0%)	0	10 (1.6%)	0
胃食道逆流性疾患	9 (1.5%)	0	4 (0.7%)	0
嚥下障害	6 (1.0%)	0	6 (1.0%)	0
腹部膨満	5 (0.8%)	0	6 (1.0%)	0
流涎過多	6 (1.0%)	0	5 (0.8%)	0
肛門周囲痛	1 (0.2%)	0	9 (1.5%)	0
痔核	1 (0.2%)	0	8 (1.3%)	0
血便排泄	2 (0.3%)	0	7 (1.1%)	0
小腸炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	4 (0.7%)
肛門の炎症	1 (0.2%)	0	7 (1.1%)	2 (0.3%)
歯肉痛	1 (0.2%)	0	6 (1.0%)	0
食道炎	0	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
腹部不快感	1 (0.2%)	0	6 (1.0%)	0
歯肉出血	1 (0.2%)	0	5 (0.8%)	0
排便回数増加	4 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
痔出血	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
舌痛	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
裂肛	0	0	5 (0.8%)	2 (0.3%)
嚥下痛	0	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
胃腸の炎症	0	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)
胃腸出血	0	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)
下腹部痛	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
口唇炎	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
直腸炎	0	0	4 (0.7%)	0
歯痛	0	0	3 (0.5%)	0
イレウス	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
胃炎	0	0	3 (0.5%)	0
口の錯感覚	0	0	3 (0.5%)	0
口唇潰瘍	0	0	3 (0.5%)	0
消化器痛	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
舌色素沈着	0	0	3 (0.5%)	0
舌変色	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
腹水	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
便失禁	0	0	3 (0.5%)	0
肛門直腸不快感	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
歯周病	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
歯の知覚過敏	0	0	2 (0.3%)	0
痔瘻	0	0	2 (0.3%)	0
びらん性胃炎	0	0	2 (0.3%)	0
レッチング	0	0	2 (0.3%)	0
腸膀胱瘻	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
直腸しぶり	0	0	2 (0.3%)	0
吐血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
軟便	0	0	2 (0.3%)	0
便通不規則	2 (0.3%)	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	2 (0.3%)	0
肛門出血	2 (0.3%)	0	0	0
脂肪便	0	0	1 (0.2%)	0
びらん性食道炎	1 (0.2%)	0	0	0
メレナ	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸音異常	1 (0.2%)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気腹	1 (0.2%)	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.2%)	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
結腸瘻	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
口腔障害	0	0	1 (0.2%)	0
口腔内出血	0	0	1 (0.2%)	0
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (0.2%)	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.2%)	0
口唇のひび割れ	1 (0.2%)	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.2%)	0	0	0
口唇色素沈着	1 (0.2%)	0	0	0
口唇痛	1 (0.2%)	0	0	0
口唇変色	0	0	1 (0.2%)	0
好中球減少性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
小腸穿孔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
消化管穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.2%)	0	0	0
舌障害	0	0	1 (0.2%)	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
唾液変性	1 (0.2%)	0	0	0
大腸出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
大腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
弛緩歯	0	0	1 (0.2%)	0
腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸管瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸出血	0	0	1 (0.2%)	0
腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腸壁気腫症	1 (0.2%)	0	0	0
直腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
腹部圧痛	1 (0.2%)	0	0	0
便意切迫	1 (0.2%)	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	1 (0.2%)	0
肛門痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
齲歯	0	0	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	7 (1.2%)	3 (0.5%)	8 (1.3%)	4 (0.7%)
高ビリルビン血症	4 (0.7%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
門脈血栓症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
肝機能異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝細胞損傷	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝出血	0	0	1 (0.2%)	0
肝臓痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
出血性肝嚢胞	0	0	1 (0.2%)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2%)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	221 (36.5%)	5 (0.8%)	247 (40.4%)	21 (3.4%)
脱毛症	164 (27.1%)	0	154 (25.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (3.6%)	3 (0.5%)	59 (9.7%)	16 (2.6%)
皮膚色素過剰	12 (2.0%)	0	38 (6.2%)	0
発疹	24 (4.0%)	0	23 (3.8%)	1 (0.2%)
多汗症	25 (4.1%)	0	10 (1.6%)	0
皮膚乾燥	8 (1.3%)	0	12 (2.0%)	0
爪の障害	7 (1.2%)	0	10 (1.6%)	0
そう痒症	7 (1.2%)	0	6 (1.0%)	0
皮膚変色	1 (0.2%)	0	7 (1.1%)	0
紅斑	2 (0.3%)	0	4 (0.7%)	0
色素沈着障害	0	0	6 (1.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚炎	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
寝汗	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚潰瘍	0	0	4 (0.7%)	2 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
皮膚亀裂	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
皮膚疼痛	0	0	3 (0.5%)	0
湿疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
ざ瘡	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
そう痒性皮疹	0	0	2 (0.3%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (0.3%)	0
水疱	0	0	2 (0.3%)	0
全身性そう痒症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
全身性皮疹	0	0	2 (0.3%)	0
爪甲離床症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
爪色素沈着	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
爪破損	0	0	2 (0.3%)	0
斑状皮疹	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
紫斑	0	0	1 (0.2%)	0
亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
陰茎潰瘍形成	0	0	1 (0.2%)	0
乾癬	0	0	1 (0.2%)	0
顔面腫脹	0	0	1 (0.2%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0
血管浮腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
光線過敏性反応	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	0
爪の不快感	0	0	1 (0.2%)	0
爪ジストロフィー	1 (0.2%)	0	0	0
爪軟化症	0	0	1 (0.2%)	0
剥脱性発疹	0	0	1 (0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
斑状出血	1 (0.2%)	0	0	0
皮下出血	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚反応	0	0	1 (0.2%)	0
痂皮	0	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	39 (6.4%)	2 (0.3%)	59 (9.7%)	5 (0.8%)
背部痛	8 (1.3%)	1 (0.2%)	19 (3.1%)	3 (0.5%)
筋肉痛	6 (1.0%)	1 (0.2%)	10 (1.6%)	0
筋痙縮	12 (2.0%)	0	4 (0.7%)	0
四肢痛	5 (0.8%)	0	8 (1.3%)	0
関節痛	4 (0.7%)	0	9 (1.5%)	2 (0.3%)
頚部痛	1 (0.2%)	0	5 (0.8%)	0
筋骨格痛	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
顎痛	0	0	2 (0.3%)	0
筋力低下	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
四肢不快感	0	0	1 (0.2%)	0
開口障害	1 (0.2%)	0	0	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.2%)	0
筋固縮	0	0	1 (0.2%)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.2%)	0
軟骨炎	0	0	1 (0.2%)	0
腱炎	0	0	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	15 (2.5%)	0	73 (11.9%)	26 (4.3%)
蛋白尿	6 (1.0%)	0	61 (10.0%)	18 (2.9%)
血尿	6 (1.0%)	0	5 (0.8%)	0
急性腎不全	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
排尿困難	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
ネフローゼ症候群	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
腎静脈血栓症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
腎臓痛	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎嚢胞出血	0	0	1 (0.2%)	0
尿閉	0	0	1 (0.2%)	0
頻尿	1 (0.2%)	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.5%)	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)
腟出血	0	0	3 (0.5%)	0
子宮出血	0	0	1 (0.2%)	0
会陰痛	1 (0.2%)	0	0	0
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
骨盤痛	0	0	1 (0.2%)	0
不正子宮出血	1 (0.2%)	0	0	0
腟の炎症	0	0	1 (0.2%)	0
腟分泌物	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	286 (47.3%)	54 (8.9%)	347 (56.8%)	104 (17.0%)
疲労	197 (32.6%)	39 (6.4%)	254 (41.6%)	69 (11.3%)
無力症	59 (9.8%)	14 (2.3%)	81 (13.3%)	26 (4.3%)
発熱	23 (3.8%)	1 (0.2%)	26 (4.3%)	2 (0.3%)
末梢性浮腫	17 (2.8%)	0	18 (2.9%)	0
悪寒	4 (0.7%)	0	8 (1.3%)	0
非心臓性胸痛	4 (0.7%)	0	6 (1.0%)	0
医療機器関連の血栓症	3 (0.5%)	0	5 (0.8%)	2 (0.3%)
倦怠感	2 (0.3%)	0	6 (1.0%)	2 (0.3%)
注入部位静脈炎	1 (0.2%)	0	6 (1.0%)	0
注射部位反応	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	0
疼痛	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
温度変化不耐症	0	0	4 (0.7%)	0
胸痛	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
全身健康状態低下	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
治癒不良	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
医療機器合併症	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
活動状態低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
胸部不快感	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
注射部位静脈炎	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
末梢腫脹	0	0	3 (0.5%)	0
冷感	3 (0.5%)	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
医療機器閉塞	0	0	2 (0.3%)	0
注入部位刺激感	0	0	2 (0.3%)	0
注入部位血管外漏出	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
注入部位変色	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
浮腫	0	0	2 (0.3%)	0
歩行障害	0	0	2 (0.3%)	0
死亡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	1 (0.2%)	0
圧痛	1 (0.2%)	0	0	0
異常感	0	0	1 (0.2%)	0
顔面痛	0	0	1 (0.2%)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
高熱	1 (0.2%)	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
注射部位漏出	0	0	1 (0.2%)	0
注入部位血栓	0	0	1 (0.2%)	0
熱感	1 (0.2%)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
粘膜出血	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	61 (10.1%)	13 (2.1%)	139 (22.7%)	27 (4.4%)
体重減少	41 (6.8%)	2 (0.3%)	103 (16.9%)	7 (1.1%)
好中球数減少	10 (1.7%)	5 (0.8%)	13 (2.1%)	9 (1.5%)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0	0	10 (1.6%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
白血球数減少	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血中クレアチニン増加	0	0	4 (0.7%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
国際標準比増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血中ビリルビン増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.2%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.2%)	0
血小板数減少	1 (0.2%)	0	0	0
血中ビリルビン	1 (0.2%)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.2%)	0
呼吸音異常	1 (0.2%)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.2%)	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.2%)	0
体重増加	0	0	1 (0.2%)	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.0%)	2 (0.3%)	11 (1.8%)	3 (0.5%)
ストーマ部出血	2 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)
歯牙破折	1 (0.2%)	0	0	0
ストーマ部反応	0	0	1 (0.2%)	0
化学的損傷	0	0	1 (0.2%)	0
各種物質毒性	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
挫傷	0	0	1 (0.2%)	0
処置後出血	0	0	1 (0.2%)	0
切開部位合併症	1 (0.2%)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.2%)	0	0	0
熱射病	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
皮膚損傷	0	0	1 (0.2%)	0
裂傷	0	0	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_relsocpt_p_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_R_relsocpt_p_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:00)

表 5 - 重篤な TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
Any class	198 (32.7%)	174 (28.8%)	294 (48.1%)	254 (41.6%)
感染症および寄生虫症	39 (6.4%)	33 (5.5%)	71 (11.6%)	61 (10.0%)
肺炎	5 (0.8%)	3 (0.5%)	11 (1.8%)	10 (1.6%)
敗血症	5 (0.8%)	5 (0.8%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)
医療機器関連感染	6 (1.0%)	6 (1.0%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
尿路感染	3 (0.5%)	2 (0.3%)	8 (1.3%)	4 (0.7%)
好中球減少性感染	5 (0.8%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)	4 (0.7%)
大葉性肺炎	5 (0.8%)	5 (0.8%)	0	0
カテーテル留置部位感染	0	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
胃腸炎	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
下気道感染	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球減少性敗血症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
直腸周囲膿瘍	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
肛門膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
顎膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
虫垂炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
細菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気管支炎	0	0	1 (0.2%)	0
気管支肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
憩室炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気腫性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	0
大腸菌感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
歯肉炎	0	0	1 (0.2%)	0
感染性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	0
骨盤膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	0
歯周炎	0	0	1 (0.2%)	0
細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
咽頭炎	0	0	1 (0.2%)	0
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ウイルス性下痢	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス感染	1 (0.2%)	0	0	0
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）	6 (1.0%)	4 (0.7%)	8 (1.3%)	6 (1.0%)
転移部痛	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
癌疼痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
中枢神経系転移	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腫瘍疼痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
子宮頚部の良性新生物	0	0	1 (0.2%)	0
膀胱癌	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
腫瘍熱	0	0	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	15 (2.5%)	13 (2.1%)	40 (6.5%)	36 (5.9%)
発熱性好中球減少症	6 (1.0%)	6 (1.0%)	19 (3.1%)	19 (3.1%)
好中球減少症	4 (0.7%)	3 (0.5%)	11 (1.8%)	11 (1.8%)
貧血	3 (0.5%)	2 (0.3%)	7 (1.1%)	4 (0.7%)
血小板減少症	3 (0.5%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
凝血異常	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
汎血球減少症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.2%)	0
免疫系障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
過敏症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
内分泌障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	11 (1.8%)	8 (1.3%)	30 (4.9%)	24 (3.9%)
脱水	7 (1.2%)	5 (0.8%)	24 (3.9%)	18 (2.9%)
食欲減退	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
低血糖症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
糖尿病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
成長障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
低蛋白血症	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
錯乱状態	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
不安	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
うつ病	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
幻覚	0	0	1 (0.2%)	0
精神状態変化	0	0	1 (0.2%)	0
神経系障害	9 (1.5%)	8 (1.3%)	12 (2.0%)	10 (1.6%)
頭痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
失神	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
一過性脳虚血発作	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
失語症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腕神経叢障害	1 (0.2%)	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
昏睡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
注意力障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痙攣発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脊髄圧迫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
眼障害	0	0	1 (0.2%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
心臓障害	4 (0.7%)	3 (0.5%)	10 (1.6%)	8 (1.3%)
心房細動	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
狭心症	0	0	1 (0.2%)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心臓内血栓	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心筋虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
心膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
洞性徐脈	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血管障害	17 (2.8%)	16 (2.6%)	25 (4.1%)	22 (3.6%)
深部静脈血栓症	7 (1.2%)	7 (1.2%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)
高血圧	0	0	10 (1.6%)	8 (1.3%)
大静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
鎖骨下静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
循環虚脱	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
頚静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
骨盤静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
塞栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢動脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (0.2%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (3.0%)	16 (2.6%)	36 (5.9%)	27 (4.4%)
肺塞栓症	12 (2.0%)	12 (2.0%)	19 (3.1%)	19 (3.1%)
呼吸困難	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
鼻出血	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
間質性肺疾患	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気胸	0	0	2 (0.3%)	0
急性肺水腫	0	0	1 (0.2%)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性呼吸不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
無気肺	0	0	1 (0.2%)	0
咳嗽	0	0	1 (0.2%)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胸水	0	0	1 (0.2%)	0
胸膜痛	0	0	1 (0.2%)	0
気縦隔症	0	0	1 (0.2%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺動脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃腸障害	68 (11.2%)	61 (10.1%)	122 (20.0%)	98 (16.0%)
下痢	14 (2.3%)	12 (2.0%)	44 (7.2%)	34 (5.6%)
腸閉塞	11 (1.8%)	11 (1.8%)	10 (1.6%)	8 (1.3%)
腹痛	7 (1.2%)	6 (1.0%)	12 (2.0%)	11 (1.8%)
嘔吐	7 (1.2%)	7 (1.2%)	10 (1.6%)	6 (1.0%)
便秘	4 (0.7%)	2 (0.3%)	6 (1.0%)	2 (0.3%)
直腸出血	4 (0.7%)	3 (0.5%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
イレウス	5 (0.8%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
口内炎	0	0	8 (1.3%)	8 (1.3%)
上腹部痛	3 (0.5%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	4 (0.7%)
腹水	4 (0.7%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
悪心	3 (0.5%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
小腸閉塞	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	4 (0.7%)
小腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
胃腸出血	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
胃腸の炎症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
胃腸管閉塞	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
大腸閉塞	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
機械的イレウス	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肛門周囲痛	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)
下腹部痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
吐血	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
痔核	0	0	2 (0.3%)	0
小腸穿孔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
亜イレウス	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
肛門出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
結腸瘻	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
十二指腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸管皮膚瘻	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
便失禁	1 (0.2%)	0	0	0
胃炎	0	0	1 (0.2%)	0
消化管運動低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
消化管穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.2%)	0
回腸穿孔	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
大腸出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
下部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球減少性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
膵炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
直腸閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
直腸狭窄	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害	11 (1.8%)	10 (1.7%)	9 (1.5%)	6 (1.0%)
高ビリルビン血症	4 (0.7%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
胆嚢炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
胆管炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胆管閉塞	0	0	1 (0.2%)	0
胆道仙痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
薬物性肝障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝機能異常	1 (0.2%)	0	0	0
肝出血	0	0	1 (0.2%)	0
肝毒性	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (1.5%)	7 (1.2%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)
背部痛	4 (0.7%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
骨痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	2 (0.3%)	0	0	0
滑液包炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
瘻孔	0	0	1 (0.2%)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.2%)	0
病的骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腎および尿路障害	10 (1.7%)	6 (1.0%)	16 (2.6%)	11 (1.8%)
尿閉	1 (0.2%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
水腎症	3 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
血尿	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性腎不全	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
腎不全	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
腎機能障害	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
膀胱出口部閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	0
腎結石症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
閉塞性尿路疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿失禁	1 (0.2%)	0	0	0
尿路閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
骨盤痛	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (6.9%)	28 (4.6%)	44 (7.2%)	31 (5.1%)
疾患進行	14 (2.3%)	14 (2.3%)	16 (2.6%)	16 (2.6%)
発熱	15 (2.5%)	3 (0.5%)	10 (1.6%)	2 (0.3%)
無力症	4 (0.7%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)
疲労	3 (0.5%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
死亡	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
非心臓性胸痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
疼痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
全身健康状態低下	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢性浮腫	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
医療機器関連の血栓症	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
倦怠感	0	0	1 (0.2%)	0
医療機器合併症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
粘膜の炎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢腫脹	1 (0.2%)	0	0	0
突然死	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
恥骨上痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
臨床検査	4 (0.7%)	2 (0.3%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.2%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.2%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.2%)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (1.3%)	6 (1.0%)	8 (1.3%)	6 (1.0%)
消化管ストーマ合併症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
ストーマ部出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
足関節部骨折	0	0	1 (0.2%)	0
転倒	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
頭部損傷	1 (0.2%)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
裂傷	1 (0.2%)	0	0	0
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
外傷性気胸	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.2%)	0
創離開	1 (0.2%)	1 (0.2%)	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_efc10262_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:50)

表 6 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（EFC10262 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	 Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	 Grades ≥3
Any class	93 (15.4%)	81 (13.4%)	194 (31.8%)	163 (26.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
感染症および寄生虫症	16 (2.6%)	13 (2.1%)	32 (5.2%)	26 (4.3%)
好中球減少性感染	5 (0.8%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)	4 (0.7%)
敗血症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)
肺炎	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
尿路感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
カテーテル留置部位感染	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
大葉性肺炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気管支肺炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気腫性膀胱炎	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸炎	1 (0.2%)	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (0.2%)	0
感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
下気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.2%)	0
直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
咽頭炎	0	0	1 (0.2%)	0
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	13 (2.1%)	12 (2.0%)	34 (5.6%)	31 (5.1%)
発熱性好中球減少症	5 (0.8%)	5 (0.8%)	17 (2.8%)	17 (2.8%)
好中球減少症	4 (0.7%)	3 (0.5%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)
貧血	2 (0.3%)	2 (0.3%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)
血小板減少症	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
汎血球減少症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
凝血異常	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
免疫系障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
過敏症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	5 (0.8%)	3 (0.5%)	20 (3.3%)	15 (2.5%)
脱水	3 (0.5%)	2 (0.3%)	19 (3.1%)	14 (2.3%)
食欲減退	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
低蛋白血症	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.2%)	0
精神状態変化	0	0	1 (0.2%)	0
神経系障害	3 (0.5%)	3 (0.5%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)
頭痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
脳血管発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
頭蓋内出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
痙攣発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
失神	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心臓障害	3 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心房細動	1 (0.2%)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心臓内血栓	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
心筋虚血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
心膜炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血管障害	12 (2.0%)	11 (1.8%)	21 (3.4%)	19 (3.1%)
深部静脈血栓症	5 (0.8%)	5 (0.8%)	6 (1.0%)	6 (1.0%)
高血圧	0	0	10 (1.6%)	8 (1.3%)
大静脈血栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
循環虚脱	1 (0.2%)	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605) All grades	Placebo/Folfiri (N=605) Grades ≥3	Aflibercept/Folfiri (N=611) All grades	Aflibercept/Folfiri (N=611) Grades ≥3
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
骨盤静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
末梢動脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (2.0%)	11 (1.8%)	22 (3.6%)	20 (3.3%)
肺塞栓症	10 (1.7%)	10 (1.7%)	17 (2.8%)	17 (2.8%)
鼻出血	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
肺臓炎	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性肺水腫	0	0	1 (0.2%)	0
間質性肺疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肺動脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺高血圧症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃腸障害	30 (5.0%)	27 (4.5%)	73 (11.9%)	60 (9.8%)
下痢	11 (1.8%)	10 (1.7%)	39 (6.4%)	30 (4.9%)
嘔吐	7 (1.2%)	7 (1.2%)	8 (1.3%)	5 (0.8%)
口内炎	0	0	8 (1.3%)	8 (1.3%)
悪心	3 (0.5%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	4 (0.7%)
小腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
腹痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
胃腸出血	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
胃腸の炎症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
イレウス	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
直腸出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
便秘	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.2%)	0
上腹部痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
結腸瘻	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
消化管穿孔	1 (0.2%)	0	0	0
吐血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腸出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
下部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球減少性大腸炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
小腸穿孔	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
薬物性肝障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝出血	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	2 (0.3%)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	0	0	7 (1.1%)	6 (1.0%)
急性腎不全	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
蛋白尿	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎機能障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
尿閉	0	0	1 (0.2%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.7%)	5 (0.8%)	17 (2.8%)	9 (1.5%)
発熱	5 (0.8%)	1 (0.2%)	8 (1.3%)	2 (0.3%)
疲労	3 (0.5%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
無力症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
医療機器関連の血栓症	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo/Folfiri (N=605)		Aflibercept/Folfiri (N=611)	
	All grades	Grades ≥3	All grades	Grades ≥3
死亡	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
粘膜の炎症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.2%)	0
臨床検査	0	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.2%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.2%)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
ストーマ部出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0

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_efc10262_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_sae_s_t_efc10262_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:50)

2.2　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用非盲検試験（EFC11885、国内第II相試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-1]

2.2.1　概要

表7 - 概要（EFC11885試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

治験の標題：

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、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国内単群第II相臨床試験

治験調整医師：[redacted]（[redacted]、医学専門家）

治験実施医療機関：国内の19施設

公表文献：なし

治験期間：

最初の被験者の登録日：　2013年7月[redacted]日

最後の被験者の完了日：　2015年8月[redacted]日（最終解析のデータカットオフ日）

開発のフェーズ：第II相

背景：

CSR初版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）では、初回データベースロック（以下「DBL」、カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに入手した安全性（免疫原性を含む）、薬物動態及び有効性（ORR、PFS及びOS）に関するデータを報告した。

登録した62名中9名が初回DBL後も投与を継続した。治験依頼者はこの9名に対して、安全性（免疫原性を含む）、有効性（ORR［原疾患の増悪が認められるまで］、PFS及びOS）及び薬物動態（遊離形及び結合形afliberceptのみ）に関するデータの集積を継続した。また、初回DBL時点で32名が試験薬の投与を中止したものの試験を継続していた。この32名については、投与中止後に腫瘍評価の追跡調査及び/又は生存期間の追跡調査を実施した。なお、薬物動態については、遊離形及び結合形afliberceptの最新データを除き、追加データは算出しなかった。血漿中バイオマーカーについては、初回DBL前に血漿検体を採取したが、CSR初版では報告しなかった。

CSR最終版には、登録した全62名の最終DBL（カットオフ日：2015年8月28日）までの最新データを記載した。この中には、初回DBL前に試験薬の投与を中止した被験者の最新データも含まれている。バイオマーカーの測定結果の一部はCSR最終版に示した。本項はCSR最終版に基づいて記載した。

目的：

主要目的：

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5-FU + アイソボリン（以下「*l*-LV」、又はLV）+ IRIの併用療法（以下「FOLFIRI」）との併用下でafliberceptを投与したときの有効性を、ORRを指標に評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

副次目的：

以下の項目を評価する。

- 安全性プロファイル
- PFS
- OS
- Aflibercept、5-FU 及び IRI の薬物動態
- Aflibercept の免疫原性

探索的目的：

薬理遺伝学検査及びバイオマーカー検査用の血液及び腫瘍検体を採取し、以下の項目を評価する。

- Aflibercept の効果予測マーカーを特定する。Aflibercept 投与後の臨床評価項目と潜在的な一連のバイオマーカーとの関連性を評価する。分析するバイオマーカーは血中のプロテオームバイオマーカー（血管新生過程や炎症又は腫瘍の増悪に関連する因子及び受容体など）とした。蛋白発現量を評価するため腫瘍検体も採取したが、これらの分析はまだ実施していない。また、生殖細胞系列の多型と薬効の相関性を評価できるよう血液検体を採取したが、本報告時点でこれらの研究は実施していない。
- 循環血中の分析対象（サイトカイン、血管新生因子など）に対する調節作用から、aflibercept の薬力学的作用を評価する。

治験方法：

本試験は、OX を含む化学療法による治療中又は治療完了後に増悪となった mCRC 患者を対象に、aflibercept と FOLFIRI の併用療法の有効性及び安全性を検討する前方視的多施設共同非盲検単群試験であった。

患者 / 被験者数：

予定：60 名	登録：62 名	投与：62 名
評価：有効性：60 名	安全性：62 名	薬物動態：62 名

診断及び選択基準：

組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌を有し、転移があり、根治療法と考えられる治療が適用できず（すなわち、手術不能）、転移に対して、OX を含む化学療法が一度だけ行われた患者。BV の投与歴がある患者は組み入れ可としたが、IRI の投与歴がある患者は不可。また、20 歳以上で、ECOG PS が 2 未満であり、推定余命が 12 週間以上の患者。

被験薬

治験薬：aflibercept

剤型：

Aflibercept：添加剤として [redacted] mM リン酸ナトリウム、[redacted] mM クエン酸ナトリウム、[redacted] mM 塩化ナトリウム、[redacted]% (w/v) スクロース及び [redacted]% (w/v) ポリソルベート 20 を含有。pH 約 [redacted]。濃度 25 mg/mL の aflibercept を 8.4 mL（採取可能量：8.0 mL）充填した滅菌済みの 1 回使い切り 10 mL バイアル（密封）で供給した。

投与経路：静注

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

対照薬：設定せず

用法・用量：

Aflibercept 4 mg/kg を 2 週間間隔で Day 1 に 1 時間静注した。Aflibercept の投与終了後、速やかに FOLFIRI を投与した。

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

併用治療：FOLFIRI

剤型：

本試験では、IRI、5-FU 及び *l*-LV の市販製剤を使用した。治験責任医師は添付文書の内容を確認した上で各製剤を投与した。

投与経路：静注

用法・用量：

同時に *l*-LV 200 mg/m^2 を 2 時間静注、IRI 180 mg/m^2 を 90 分間静注した後、5-FU 400 mg/m^2 を急速静注し、次に 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間持続静注した。（注：BSA が 2.0 m^2 を上回る場合には、安全上の理由から、BSA を 2.0 m^2 として、5-FU、*l*-LV 及び IRI の実際の投与量を算出した。）

ロット番号：市販製剤を投与

投与期間：

原疾患の増悪若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は被験者が本試験での投与継続を拒否（同意の撤回）するまで、試験薬を投与した。

観察期間：

ベースライン期間（文書同意を取得した日から試験薬の初回投与日まで［最長 24 日間］）、上記の試験薬投与期間、及び後観察期間（投与終了時来院から死亡日、被験者の拒否又は試験終了のいずれか早い時点まで）に被験者の状態を観察した。

評価基準：

有効性：

主要評価項目は、独立画像判定委員会（以下「IRRC」）が RECIST（1.1）に基づいて判定した ORR（CR 又は PR）とした。腫瘍の画像検査は、ベースライン期間（登録前 21 日以内）のほか、試験薬投与期間中は 6 週間間隔（± 1 週間）で実施し、投与終了時来院（試験薬最終投与の 30 ± 3 日後）でも実施した。また、原疾患の増悪が疑われた場合や最初に奏効が確認されてから 4 週間後以降に CR 又は PR を確認する場合にも実施した。

有効性の副次評価項目は、PFS 及び OS とし、PFS は試験薬の初回投与日から画像検査で最初に原疾患の増悪が認められた日、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間とし、OS は試験薬の初回投与日から死亡日（原因を問わない）までの期間とした。

安全性：

安全性は、TEAE 及び SAE の種類、頻度、試験薬との因果関係、重症度、体重などの身体的所見、ECOG PS、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査データ（血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の必要な臨床検査）、並びに併用薬の情報を収集し評価した。本試験の AE の重症度をグレード分類するために、NCI-CTCAE 4.03 版を用いた。

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

免疫原性：

試験薬の投与開始前、試験期間中及び特定の TEAE が発現した場合に、ADA の抗体価測定用の検体を採取した。

薬物動態：

サイクル 1 において、10 名を対象にノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Aflibercept（遊離形及び結合形）：
  - C_{max}、定量下限（以下「LLOQ」）を上回る最終血中濃度（以下「C_{last}」）、C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」）、LLOQ を上回る最終血中濃度の測定時点（以下「T_{last}」）、投与後 0 時間から実際の T_{last} までの AUC（以下「AUC_{last}」又は「$AUC_{(0-t)}$」）、及び投与後 0 時間から注射後 14 日時点までの AUC（以下「$AUC_{0-14days}$」）
- 遊離形 aflibercept：
  - AUC、AUC に対する外挿部分の割合（以下「AUC_{ext}」）、最終相での消失半減期（以下「$t_{1/2z}$」、全身クリアランス、定常状態分布容積（以下「V_{ss}」）、体重で補正したクリアランス、及び体重で補正した V_{ss}
- IRI：
  - IRI（未変化体）：C_{max}、T_{max}、T_{last}、AUC_{last}、AUC、AUC_{ext}、$t_{1/2z}$、全身クリアランス、V_{ss}、BSA で補正した全身クリアランス、及び BSA で補正した V_{ss}
  - IRI 又は CPT11 の活性代謝物（以下「SN-38」）：C_{max}、T_{max}、T_{last}、AUC_{last}、AUC、AUC_{ext}、$t_{1/2z}$、及び未変化体に対する代謝物の AUC 比
- 5-FU：
  - 一定の注入速度で投与した場合の定常状態での血中濃度、注入速度、定常状態でのクリアランス、及び BSA で補正した定常状態でのクリアランス

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

遊離形及び結合形 aflibercept：

遊離形及び結合形 aflibercept の両方の濃度を測定するため、aflibercept を投与したすべての被験者から血液検体を採取し、このうち 10 名を対象に以下の時点で頻回採血を実施した。

- Aflibercept の注射開始前（注射前）*、aflibercept の注射終了直前（注射開始 1 時間後）*、並びにサイクル 1 の Day 1 の aflibercept の注射開始 2、4*、8、24*、48、168 及び 336*時間後（*：全被験者で共通の少数採血手順での採血時点）
- 遊離形及び結合形 aflibercept の血漿中濃度は、バリデートされた ELISA 法で測定した（LLOQ はそれぞれ 15.6 ng/mL 及び 43.9 ng/mL）。結合形 aflibercept の濃度は、複合体濃度の測定値を複合体中に存在する aflibercept の分子量の割合で補正し、遊離形 aflibercept の換算量として示した。したがって、結合形 aflibercept 補正値の LLOQ（換算値 0.717 で補正）は、31.5 ng/mL であった。

IRI 及び SN-38：

IRI 及びその活性代謝物である SN-38 の両方の濃度を測定するため、IRI を投与した 10 名を対象に以下の時点で血液検体を採取した。

- Aflibercept の注射開始前（注射前）、IRI の注射終了直前（注射開始 1.5 時間後）、並びに IRI の注射

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

開始 2、4.5 及び 23 時間後

- IRI 及び SN-38 の濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）法で測定した（LLOQ は IRI で 10.0 ng/mL、SN-38 で 1.00 ng/mL）。

5-FU：

5-FU を投与した 10 名を対象に、持続点滴中の以下の時点で 5-FU 分析用の血液検体を採取した。

- Aflibercept の注射開始前（投与前）、5-FU の注射開始 2.5、21 及び 45 時間後
- 5-FU の血漿中濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ は 5.00 ng/mL）。

免疫原性：

ADA 測定用検体は、サイクル 1 及び 3 の aflibercept の投与開始前、並びに aflibercept の最終投与の 30 ± 3 日後及び 90 ± 7 日後に採取した。また、AE 発現時の ADA 検査は、グレード 2 以上の注射に伴うアレルギー反応が認められた場合、及び尿中蛋白の 24 時間値が 3.5 g を上回った場合、又は血尿を伴う腎由来の蛋白尿が認められた場合に行うこととした。

ヒト血清中の ADA を検出するため、抗体価をベースとしたブリッジング免疫アッセイを開発し、バリデートした。

薬理遺伝学検査及びバイオマーカー検査：

薬理遺伝学検査及びバイオマーカー検査を実施するため、試験スケジュールで規定した時点で血液、血漿及び腫瘍検体を採取した。検体は、治験依頼者が指定した臨床検査施設で保管し、分析することとした。分析対象のバイオマーカーは、分析時の最新の科学的知見に基づいて最終決定した。

解析方法：解析対象を 3 集団定義し、以下のように解析した。

- ITT 集団－登録した全被験者
- EP 集団－登録した全被験者のうち、登録時に測定可能病変があり、ベースライン後に 1 回でも有効な腫瘍評価がある被験者。原疾患の増悪で死亡に至った被験者、及び治験実施計画書で定義したベースライン後の最初の画像評価前に、画像検査で進行と記録されていた被験者は本集団に含めた。ORR の主要解析は本集団を対象に実施した。
- 安全性解析対象集団（全投与例の集団）－登録後に試験薬を投与した被験者（投与未完了の場合を含む）。PFS 及び OS の解析は本集団を対象に実施した。

有効性：

主解析では、最良総合効果を記述統計量で要約するとともに、IRRC が判定した最良総合効果に基づいて、正規近似により、ORR 及びその 95%信頼区間を算出した。また、ORR の治療効果の一貫性を評価するために、人口統計学的 / ベースライン特性及び予後因子である ECOG PS、BV の投与歴の有無、年齢、性別、原発腫瘍の部位、病理組織型、転移臓器の数、肝転移のみ、高血圧の病歴の有無、及び補助化学療法（試験参加前の直近に受けたもの）による前治療歴に関して部分集団解析を実施した。奏効例数及び ORR（%）は部分集団別に示した。

副次評価項目については、PFS 中央値及び各評価時点の生存率とその 95%信頼区間を Kaplan-Meier 推定値で示した。PFS は 15 ヵ月間、OS は 24 ヵ月間、3 ヵ月ごとに評価した。また、PFS の治療効果の一貫性を評価するために、ORR と同様の人口統計学的 / ベースライン特性及び予後因子に関して部分集団解析を実施した。さらに、OS の中央値及び各評価時点の生存率とその 95%信頼区間を Kaplan-Meier 推定値で示した。ORR 及び 95%信頼区間は、各治験実施医療機関の治験責任医師が判定した最良総合効果に基づいて推定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

安全性：

安全性解析対象集団を対象に、TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを記述的に解析した。安全性の主要解析では、主に TEAE の発現率、強度 / 重症度（NCI-CTCAE 4.03 版によるグレード分類）及び試験薬との因果関係を要約した。CSR では TEAE を MedDRA バージョン 17.1 でコード化した。本項では MedDRA バージョン 18.0 に基づいて表示する。

免疫原性：

ADA の測定結果をベースライン時の抗体発現の有無（陰性［欠測］又は陽性）別に、ベースライン後の評価時点ごとに要約した。また、抗体陽性であった被験者について、中和抗体の有無を要約した。ADA の測定結果（イベント発生時の測定結果を含む）は被験者別に一覧に示した。

薬物動態：

遊離形及び結合形 aflibercept の母集団薬物動態を、頻回に採血した以前の第 I 相試験の薬物動態データに基づく非線形混合効果モデルによって明らかにした。本解析の母集団推定値から分布を推定するとともに、本試験の各被験者で薬物動態パラメータの個々のベイズ推定値を算出した。各被験者で推定した薬物動態パラメータ（遊離形 aflibercept の C_{max}、クリアランス、$AUC_{0\text{-}14days}$、AUC 及び V_{ss}、並びに結合形 aflibercept のクリアランス）は記述統計量を用いて要約した。サイクル 2 及び 3 の投与前、並びに最終投与の約 30 日後及び 90 日後に測定した遊離形 aflibercept 濃度及び補正結合形 aflibercept 濃度は記述統計量を用いて要約した。

サイクル 1 の 10 名を対象とした詳細な薬物動態解析では、遊離形及び結合形の aflibercept、IRI とその活性代謝物である SN-38、及び 5-FU の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを求め、記述統計量（平均値、標準偏差（以下「SD」）、標準誤差（以下「SE」又は「SEM」）、変動係数（以下「CV」）、最小値、中央値及び最大値）を用いて要約した。

薬理遺伝学検査及びバイオマーカー検査：

- 血漿中蛋白バイオマーカー関連の評価項目の解析：
  - 血漿中蛋白バイオマーカー関連の評価項目の解析はすべて、ITT 集団を対象に探索的解析として実施した。バイオマーカー関連の評価項目を検討する上で他に最適な解析が必要となった場合は、事後解析として実施した。各統計学的検定で求めた p 値を False discovery rate 法で調整し、この調整済みの p 値を、多重性の問題を処理する際の参考値として使用した。
- 腫瘍組織中バイオマーカー及び遺伝子マーカーの解析：
  - 追加のバイオマーカー研究に使用するための腫瘍検体及び血液検体を採取したが、本報告時点で解析は実施していない。

試験結果の要約：

集団の特性：

合計 62 名を登録し、試験薬を投与した。ITT 集団は、登録した全 62 名とした。また、EP 集団には IRRC により病変がないと判定された 1 名及びベースライン時に非標的病変しかないと判定された 1 名を除いた 60 名、安全性解析対象集団には全 62 名を採用した。

ITT 集団と EP 集団の被験者特性及び疾患特性は類似していた。EP 集団の年齢の中央値は 62.5 歳（範囲：39～78 歳）で、65 歳未満は 55.0%であった。ECOG PS は、0 が 66.7%、1 が 33.3%あった。最も多かった原発腫瘍の部位は、直腸が 23 名（38.3%）、直腸 S 状部が 20 名（33.3%）、結腸が 17 名（28.3%）であった。一次化学療法の治療歴のある 52 名中 47 名（90.4%）が原疾患の増悪により治療を中止していた。また、術前 / 術後補助化学療法を受けた 8 名中 5 名（62.5%）が原疾患の増悪により治療を中止していた。

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

BV の投与歴がある被験者は 50 名（83.3%）で、高血圧の病歴がある被験者は 26 名（43.3%）であった。

最終 DBL 時点で、全 62 名（100%）が試験薬の投与を中止していた。最も多かった投与中止理由は原疾患の増悪（72.6%）であり、次いで許容できない有害事象の発現（17.7%）であった。

有効性及びバイオマーカー：

有効性：

主解析の結果、5 名が IRRC 判定による PR であり、ORR は 8.3%（95%信頼区間：1.3～15.3%）であった。層別因子に基づく部分集団解析では、大部分の部分集団で ORR に差が認められたが、奏効例数が少なかったため、結論を得ることはできなかった。治験責任医師の効果判定の解析では、8 名が PR であり、ORR は 13.3%（95%信頼区間：4.7～21.9%）であった。

副次評価項目については、IRRC 判定による PFS 中央値は 5.42 ヵ月（95%信頼区間：4.140～6.702）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性を因子とした部分集団解析では、PFS に差はみられなかった。治験責任医師判定による PFS 中央値は 5.50 ヵ月（95%信頼区間：4.107～6.867）であり、感度解析の結果から、IRRC 判定結果の妥当性が裏付けられた。

最終 DBL（カットオフ日：2015 年 8 月 [redacted] 日）時点で死亡していた被験者数は 41 名（66.1%）であった。OS の中央値は 15.59 ヵ月（範囲：11.20～19.81 ヵ月）で、試験薬の初回投与から 24 ヵ月時点の推定生存率は 28.2%（95%信頼区間：14.8～41.6%）であった。

本試験で試験薬を投与した被験者のうち 51 名（82.3%）が試験薬投与中止後に他の抗癌療法に移行し、その多くは全身性の抗癌療法であった。

バイオマーカー：

EFC11885 試験は単群試験であったため、治療効果の潜在的な予測因子としての影響と予後予測因子としての影響を区別することができず、治療効果の予測バイオマーカーは特定できなかった。一方、組織メタロプロテアーゼ阻害物質-1（TIMP-1）、インターロイキン 8（IL-8）、細胞外に新しく同定された糖化最終産物結合蛋白の受容体（EN-RAGE）、肺表面活性物質関連蛋白 D（SP-D）、血清中テネイシン C（TN-C）、インスリン様成長因子結合蛋白 1 型（IGFBP-1）、カリクレイン 5 及び腫瘍壊死因子受容体 2（TNFR2）などの数種の予後予測バイオマーカーが特定された。

安全性：

本試験全体での試験薬（すなわち、aflibercept と FOLFIRI の併用投与、又はいずれか一方の単独投与）を曝露したサイクル数の中央値は 8.0 サイクル（範囲：1～31）であった。試験薬の投与期間の中央値は 21.8 週間（範囲：2～73 週間）であった。RDI の中央値は、aflibercept で 72%、IRI で 65%、5-FU で 71%であった。サイクル期間の延長は 85.5%の被験者に行い、最も多かった用法・用量の変更の内容は aflibercept では休薬、IRI 及び 5-FU では減量であった。

国内の第 I 相用量漸増試験（TCD10794）では、IRI を用量 150 mg/m^2 で投与した。本用量は国内で広く処方され、健康保険の適用となる最高用量であるが、本試験では、IRI の世界的な標準用量である 180 mg/m^2 を投与した。本試験で IRI を 180 mg/m^2 の用量で投与したときの全般的な安全性プロファイルは、海外主要試験（EFC10262）において FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与したときの安全性プロファイルと同様であった。

試験に参加した全 62 名（100%）に TEAE が発現し、グレード 3/4 の事象は 90.3%に発現した。試験中止に至った TEAE は 11 名（17.7%）に 14 件発現した。その内訳は、食欲減退（3.2%）、腹膜炎、発熱性好中球減少症、静脈血栓症、間質性肺疾患、腹痛、腸膀胱瘻、胆嚢炎、顎骨壊死、女性生殖器瘻、疲労、発熱及び腰椎骨折（各 1.6%）であった。全体で発現率が 20%を上回っていた全グレードの TEAE は、好中球減少症及び食欲減退（各 74.2%）、下痢（67.7%）、疲労（62.9%）、悪心（58.1%）、脱毛症（48.4%）、

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

口内炎及び高血圧（各 46.8%）、鼻出血（40.3%）、蛋白尿（30.6%）、発声障害（29.0%）、嘔吐（27.4%）、並びに発熱（21.0%）であった。

本系統の薬剤に共通の特に注目すべき事象として、瘻孔（女性生殖器瘻及び腸膀胱瘻）が 2 名（3.2%）、VTE が 1 名（1.6%）に発現した。その他に報告された本系統の薬剤に共通の事象（グループ化した事象名又は MedDRA 基本語［以下「PT」］）は、下痢（67.7%、グレード 3/4 の事象：19.4%）、出血性事象（48.4%、グレード 3/4 の事象なし）、口内炎（46.8%、グレード 3/4 の事象：8.1%）、高血圧（46.8%、グレード 3/4 の事象：27.4%）、薬剤反応（35.5%、グレード 3 の事象：間質性肺疾患の 1 名）、蛋白尿（30.6%、グレード 3/4 の事象：9.7%）、歯牙支持組織疾患（Parodontopathy、19.4%、グレード 3/4 の事象なし）、発熱性好中球減少症（8.1%、すべてグレード 3/4 の事象）、血栓性微小血管症（以下「TMA」、2 名［3.2%］、いずれもグレード 1）、心筋症及び顎骨壊死（各 1 名［1.6%］、いずれもグレード 2）であった。

用法・用量の変更に至った TEAE（全グレード）は全体で 88.7%に発現した。これらのうち発現率が高かった（10%以上）TEAE は、発現率の高い順に、好中球減少症（71.0%）、高血圧及び蛋白尿（各 22.6%）、下痢（21.0%）、口内炎（17.7%）、食欲減退（16.1%）、疲労（14.5%）であった。

試験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった。41 名（66.1%）が、試験薬の最終投与後 30 日を経過してから原疾患の増悪により死亡した。TEAE により死亡した被験者はいなかった。

重篤な TEAE は 32.3%に発現した。SOC で発現率が高かった全グレードの重篤な TEAE は、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害及び胃腸障害（各 8.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（4.8%）であった。発現率が高かったグレード 3/4 の重篤な TEAE はイレウス（6.5%）、食欲減退（4.8%）、脱水（3.2%）であった。

最も発現率が高かった血液学的異常は白血球減少症（87.1%）であった。好中球減少症、貧血及び血小板減少症はそれぞれ 85.5%、82.3%及び 62.9%に発現した。貧血及び血小板減少症が発現した被験者では、血液学的異常のほとんどが軽度～中等度であり、グレード 3 の貧血が発現した被験者は 1 名であった。グレード 3/4 の異常の発現率は白血球減少症で比較的高く、特に好中球減少症で高く、グレード 3/4 の白血球減少症の発現率はそれぞれ 29.0%及び 1.6%であり、グレード 3/4 の好中球減少症の発現率はそれぞれ 27.4%及び 35.5%であった。

肝臓及び腎臓の検査値異常は、総ビリルビンを除き、多くの被験者で発現した。最も発現率が高かった異常はクレアチニン増加（96.8%）であったが、グレード 3 への増加は 1 名で、グレード 2 への増加は 6 名でみられたのみであり、これらを除きグレード 1 であった。アルカリホスファターゼ増加、AST 増加、ALT 増加及び総ビリルビン増加はそれぞれ 72.6%、61.3%、56.5%及び 32.3%に発現した。グレード 3/4 の発現率は、AST（6.5%）を除く各検査項目で 5%未満であった。

蛋白尿は 82.3%に発現し、グレード 3 の蛋白尿の発現率は 25.5%であった。蛋白尿は投与開始後早期に発現し、蛋白尿の初発日が最初の 4 サイクル以内であった被験者は 78.4%であった。蛋白尿により試験薬の投与を中止した被験者の割合は 4.8%であった。

心拍数がいずれかの測定時点で 120 bpm 以上（かつベースラインから 20 bpm 以上増加）であった被験者は 6 名（9.7%）であった。収縮期血圧（以下「SBP」）がいずれかの測定時点で 95 mmHg 以下（かつベースラインから 20 mmHg 以上低下）であった被験者は 1 名（1.6%）であり、SBP がいずれかの測定時点で 160 mmHg 以上（かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇）であった被験者は 8 名（12.9%）であった。拡張期血圧（以下「DBP」）がいずれかの測定時点で 110 mmHg 以上（かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇）であった被験者は 3 名（4.8%）であった。試験参加時の高血圧の有無を問わず、SBP 又は DBP の平均値が経時的にわずかに上昇したが、投与終了時の来院時点ではベースライン値まで回復した。高血圧により試験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11885

免疫原性：

1 名がベースラインで ADA 陽性であったが、その後試験薬の投与期間中及び最終投与 90 日後のいずれの測定時点でも陰性であった。本試験を通じて当該被験者以外から採取した検体はいずれも ADA 陰性であった。以上の結果から、mCRC 患者に aflibercept 4 mg/kg を反復静注したときに重大な免疫原性は認められないことが示唆された。

薬物動態：

サイクル 1 で 10 名を対象にノンコンパートメント解析法による詳細な薬物動態解析を実施した。その結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14days}$ の平均値（変動係数の百分率［以下「CV%」］）は、遊離形 aflibercept ではそれぞれ 90.8 µg/mL（18%）及び 312 µg.day/mL（17%）、結合形 aflibercept ではそれぞれ 2.83 µg/mL（29%）及び 23.3 µg.day/mL（11%）であった。遊離形 aflibercept の $t_{1/2z}$ の平均値は約 4.5 日であり、クリアランスは 0.7 L/day、中央コンパートメントの V_{ss} は約 3.5 L であった。

また、aflibercept を投与した 62 名を対象に、母集団薬物動態解析法により個々の薬物動態パラメータを推定した。その結果、サイクル 1 の遊離形 aflibercept の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14days}$ の平均値（CV%）は、それぞれ 73.2 µg/mL（15%）及び 247 µg.day/mL（17%）であった。遊離形 aflibercept のクリアランスの平均値は 0.805 L/day（22%）、V_{ss} は 6.20 L（18%）であった。結合形 aflibercept のクリアランスの平均値は 0.162 L/day（9%）であった。

IRI のクリアランスは約 11 L/h/m^2（CV%：28）、AUC は 17700 ng.h/mL（CV%：36）であった。IRI の活性代謝物である SN-38 の曝露量は、未変化体の曝露量の 3%に相当した。5-FU の定常状態でのクリアランスは約 73 L/h/m^2（CV%：56）であった。本併用療法の薬物動態は、公表済みデータと同様であり、重大な薬物相互作用はみられなかった。

結論：

OX を含む前治療が無効となった日本人 mCRC 患者集団（評価可能な被験者の 83.3%が BV の投与歴あり）を対象とした本試験において、IRRC 判定による ORR は 8.3%（95%信頼区間：1.3～15.3%）であり、PFS の中央値は 5.42 ヵ月（95%信頼区間：4.140～6.702）であった。本試験での全般的な安全性プロファイルは、海外主要試験において FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与したとき安全性プロファイルと同様であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.2.2　安全性の評価

安全性の結果の要約を表 7に、TEAE、試験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の MedDRA/J バージョン 18.0 に基づく集計を、それぞれ表 8、表 9、表 10、及び表 11に示す。死亡に至った被験者の一覧、SAE が発現した被験者の一覧、及び試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧は、それぞれ[Module 2.7.4 表 79]、[Module 2.7.4 表 85]、及び[Module 2.7.4 表 93]に、安全性の結果の詳細、及び個別症例の詳細は CSR に示す。

表 8 - TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	All (N=62)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**
Any class	62 (100%)	56 (90.3%)
感染症および寄生虫症	21 (33.9%)	5 (8.1%)
鼻咽頭炎	6 (9.7%)	0
上気道感染	4 (6.5%)	0
歯肉炎	3 (4.8%)	0
膀胱炎	2 (3.2%)	0
爪囲炎	2 (3.2%)	0
咽頭炎	2 (3.2%)	1 (1.6%)
肺炎	2 (3.2%)	1 (1.6%)
尿路感染	2 (3.2%)	1 (1.6%)
胆道感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
気管支炎	1 (1.6%)	0
結膜炎	1 (1.6%)	0
蓄膿	1 (1.6%)	0
毛包炎	1 (1.6%)	0
感染	1 (1.6%)	0
インフルエンザ	1 (1.6%)	0
腹膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
鼻炎	1 (1.6%)	0
皮膚感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
足部白癬	1 (1.6%)	0
尿道炎	1 (1.6%)	0
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）	2 (3.2%)	1 (1.6%)
中枢神経系転移	1 (1.6%)	1 (1.6%)
腫瘍疼痛	1 (1.6%)	0
血液およびリンパ系障害	46 (74.2%)	38 (61.3%)
好中球減少症	46 (74.2%)	38 (61.3%)
発熱性好中球減少症	5 (8.1%)	5 (8.1%)
血小板減少症	3 (4.8%)	0
貧血	2 (3.2%)	0
白血球減少症	2 (3.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	Grade >= 3
血栓性微小血管症	2 (3.2%)	0
免疫系障害	2 (3.2%)	0
造影剤アレルギー	1 (1.6%)	0
薬物過敏症	1 (1.6%)	0
代謝および栄養障害	47 (75.8%)	10 (16.1%)
食欲減退	46 (74.2%)	8 (12.9%)
脱水	4 (6.5%)	2 (3.2%)
糖尿病	1 (1.6%)	0
高血糖	1 (1.6%)	1 (1.6%)
高カリウム血症	1 (1.6%)	0
低アルブミン血症	1 (1.6%)	0
精神障害	6 (9.7%)	0
不眠症	6 (9.7%)	0
神経系障害	18 (29.0%)	0
頭痛	7 (11.3%)	0
味覚異常	5 (8.1%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (4.8%)	0
浮動性めまい	2 (3.2%)	0
コリン作動性症候群	1 (1.6%)	0
肝性脳症	1 (1.6%)	0
神経痛	1 (1.6%)	0
眼障害	3 (4.8%)	0
眼脂	1 (1.6%)	0
眼瞼浮腫	1 (1.6%)	0
網膜裂孔	1 (1.6%)	0
硝子体浮遊物	1 (1.6%)	0
耳および迷路障害	1 (1.6%)	0
回転性めまい	1 (1.6%)	0
心臓障害	2 (3.2%)	0
徐脈	1 (1.6%)	0

	All (N=62)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**
心筋症	1 (1.6%)	0
洞性頻脈	1 (1.6%)	0
血管障害	33 (53.2%)	17 (27.4%)
高血圧	29 (46.8%)	17 (27.4%)
ほてり	4 (6.5%)	0
潮紅	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	45 (72.6%)	2 (3.2%)
鼻出血	25 (40.3%)	0
発声障害	18 (29.0%)	0
咳嗽	7 (11.3%)	0
しゃっくり	7 (11.3%)	0
口腔咽頭痛	2 (3.2%)	0
アレルギー性鼻炎	2 (3.2%)	0
鼻漏	2 (3.2%)	0
無気肺	1 (1.6%)	0
呼吸困難	1 (1.6%)	0
間質性肺疾患	1 (1.6%)	1 (1.6%)
喉頭痛	1 (1.6%)	0
咽頭の炎症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
咽頭狭窄	1 (1.6%)	0
くしゃみ	1 (1.6%)	0
胃腸障害	56 (90.3%)	18 (29.0%)
下痢	42 (67.7%)	12 (19.4%)
悪心	36 (58.1%)	2 (3.2%)
口内炎	29 (46.8%)	5 (8.1%)
嘔吐	17 (27.4%)	0
便秘	10 (16.1%)	0
腹痛	9 (14.5%)	0
イレウス	4 (6.5%)	4 (6.5%)
肛門出血	3 (4.8%)	0
齲歯	3 (4.8%)	0
肛門周囲痛	3 (4.8%)	0

	All (N=62)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**
腹部膨満	2 (3.2%)	0
歯肉痛	2 (3.2%)	0
痔出血	2 (3.2%)	0
痔核	2 (3.2%)	0
歯痛	2 (3.2%)	0
上腹部痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)
口唇炎	1 (1.6%)	0
腸炎	1 (1.6%)	0
腸膀胱瘻	1 (1.6%)	0
胃潰瘍	1 (1.6%)	0
歯肉出血	1 (1.6%)	0
メレナ	1 (1.6%)	0
食道炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
歯周病	1 (1.6%)	0
歯の脱落	1 (1.6%)	0
肝胆道系障害	3 (4.8%)	1 (1.6%)
胆管炎	1 (1.6%)	0
胆嚢炎	1 (1.6%)	0
急性胆嚢炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	44 (71.0%)	1 (1.6%)
脱毛症	30 (48.4%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (12.9%)	0
発疹	7 (11.3%)	0
皮膚色素過剰	6 (9.7%)	0
色素沈着障害	3 (4.8%)	0
皮膚炎	2 (3.2%)	0
皮膚乾燥	2 (3.2%)	0
多汗症	2 (3.2%)	0
爪変色	2 (3.2%)	0
爪の障害	2 (3.2%)	0
そう痒症	2 (3.2%)	0
蕁麻疹	2 (3.2%)	0
薬疹	1 (1.6%)	0
異汗性湿疹	1 (1.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	Grade >= 3
湿疹	1 (1.6%)	0
全身性皮疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6%)	0
皮膚亀裂	1 (1.6%)	0
皮膚潰瘍	1 (1.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (21.0%)	1 (1.6%)
背部痛	5 (8.1%)	0
関節痛	3 (4.8%)	0
側腹部痛	1 (1.6%)	0
椎間板突出	1 (1.6%)	0
筋痙縮	1 (1.6%)	0
筋力低下	1 (1.6%)	1 (1.6%)
顎骨壊死	1 (1.6%)	0
骨粗鬆症	1 (1.6%)	0
四肢痛	1 (1.6%)	0
腎および尿路障害	19 (30.6%)	6 (9.7%)
蛋白尿	19 (30.6%)	6 (9.7%)
生殖系および乳房障害	2 (3.2%)	0
女性生殖器瘻	1 (1.6%)	0
性器出血	1 (1.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (71.0%)	4 (6.5%)
疲労	39 (62.9%)	3 (4.8%)
発熱	13 (21.0%)	0
非心臓性胸痛	2 (3.2%)	0
末梢性浮腫	2 (3.2%)	0
無力症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.6%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.6%)	0
臨床検査	18 (29.0%)	4 (6.5%)
体重減少	6 (9.7%)	2 (3.2%)
血中ビリルビン増加	3 (4.8%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
好中球数減少	2 (3.2%)	1 (1.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6%)	1 (1.6%)
血中コレステロール増加	1 (1.6%)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
血小板数減少	1 (1.6%)	0
白血球数減少	1 (1.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (9.7%)	0
転倒	2 (3.2%)	0
肛門損傷	1 (1.6%)	0
腰椎骨折	1 (1.6%)	0
筋断裂	1 (1.6%)	0
肋骨骨折	1 (1.6%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.6%)	0
ストーマ部出血	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 all grades
PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_std_teaesocpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_efc11885_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:52)

表 9 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
Any class	62 (100%)	56 (90.3%)
感染症および寄生虫症	13 (21.0%)	4 (6.5%)
歯肉炎	3 (4.8%)	0
鼻咽頭炎	2 (3.2%)	0

	All (N=62)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**
咽頭炎	2 (3.2%)	1 (1.6%)
気管支炎	1 (1.6%)	0
膀胱炎	1 (1.6%)	0
蓄膿	1 (1.6%)	0
毛包炎	1 (1.6%)	0
感染	1 (1.6%)	0
腹膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿道炎	1 (1.6%)	0
尿路感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	46 (74.2%)	38 (61.3%)
好中球減少症	46 (74.2%)	38 (61.3%)
発熱性好中球減少症	5 (8.1%)	5 (8.1%)
血小板減少症	3 (4.8%)	0
貧血	2 (3.2%)	0
白血球減少症	2 (3.2%)	0
血栓性微小血管症	2 (3.2%)	0
免疫系障害	1 (1.6%)	0
薬物過敏症	1 (1.6%)	0
代謝および栄養障害	47 (75.8%)	9 (14.5%)
食欲減退	46 (74.2%)	8 (12.9%)
脱水	4 (6.5%)	2 (3.2%)
高カリウム血症	1 (1.6%)	0
低アルブミン血症	1 (1.6%)	0
精神障害	1 (1.6%)	0
不眠症	1 (1.6%)	0
神経系障害	15 (24.2%)	0
頭痛	6 (9.7%)	0
味覚異常	5 (8.1%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.2%)	0
コリン作動性症候群	1 (1.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
浮動性めまい	1 (1.6%)	0
肝性脳症	1 (1.6%)	0
眼障害	2 (3.2%)	0
眼脂	1 (1.6%)	0
網膜裂孔	1 (1.6%)	0
硝子体浮遊物	1 (1.6%)	0
耳および迷路障害	1 (1.6%)	0
回転性めまい	1 (1.6%)	0
心臓障害	2 (3.2%)	0
徐脈	1 (1.6%)	0
心筋症	1 (1.6%)	0
血管障害	33 (53.2%)	16 (25.8%)
高血圧	28 (45.2%)	16 (25.8%)
ほてり	4 (6.5%)	0
潮紅	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	40 (64.5%)	2 (3.2%)
鼻出血	25 (40.3%)	0
発声障害	18 (29.0%)	0
しゃっくり	4 (6.5%)	0
咳嗽	3 (4.8%)	0
鼻漏	2 (3.2%)	0
無気肺	1 (1.6%)	0
間質性肺疾患	1 (1.6%)	1 (1.6%)
口腔咽頭痛	1 (1.6%)	0
咽頭の炎症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胃腸障害	56 (90.3%)	16 (25.8%)
下痢	42 (67.7%)	12 (19.4%)
悪心	36 (58.1%)	2 (3.2%)
口内炎	28 (45.2%)	4 (6.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	Grade >= 3
嘔吐	17 (27.4%)	0
腹痛	8 (12.9%)	0
便秘	6 (9.7%)	0
齲歯	2 (3.2%)	0
歯肉痛	2 (3.2%)	0
腹部膨満	1 (1.6%)	0
肛門出血	1 (1.6%)	0
腸炎	1 (1.6%)	0
腸膀胱瘻	1 (1.6%)	0
胃潰瘍	1 (1.6%)	0
歯肉出血	1 (1.6%)	0
痔出血	1 (1.6%)	0
痔核	1 (1.6%)	0
メレナ	1 (1.6%)	0
食道炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
歯周病	1 (1.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	42 (67.7%)	0
脱毛症	30 (48.4%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (12.9%)	0
発疹	6 (9.7%)	0
皮膚色素過剰	6 (9.7%)	0
色素沈着障害	3 (4.8%)	0
多汗症	2 (3.2%)	0
爪変色	2 (3.2%)	0
爪の障害	2 (3.2%)	0
そう痒症	2 (3.2%)	0
薬疹	1 (1.6%)	0
異汗性湿疹	1 (1.6%)	0
湿疹	1 (1.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (9.7%)	0
関節痛	2 (3.2%)	0
背部痛	2 (3.2%)	0
筋痙縮	1 (1.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
顎骨壊死	1 (1.6%)	0
腎および尿路障害	19 (30.6%)	6 (9.7%)
蛋白尿	19 (30.6%)	6 (9.7%)
生殖系および乳房障害	2 (3.2%)	0
女性生殖器瘻	1 (1.6%)	0
性器出血	1 (1.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (66.1%)	4 (6.5%)
疲労	38 (61.3%)	3 (4.8%)
発熱	10 (16.1%)	0
末梢性浮腫	2 (3.2%)	0
無力症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
非心臓性胸痛	1 (1.6%)	0
臨床検査	15 (24.2%)	3 (4.8%)
体重減少	6 (9.7%)	2 (3.2%)
血中ビリルビン増加	3 (4.8%)	0
好中球数減少	2 (3.2%)	1 (1.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
血小板数減少	1 (1.6%)	0
白血球数減少	1 (1.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.2%)	0
転倒	1 (1.6%)	0
ストーマ部出血	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 all grades

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_std_teaesocpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_efc11885_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:53)

表 10 - 重篤な TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	All (N=62)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**
Any class	20 (32.3%)	14 (22.6%)
感染症および寄生虫症	5 (8.1%)	5 (8.1%)
胆道感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
腹膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
咽頭炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿路感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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）	1 (1.6%)	1 (1.6%)
中枢神経系転移	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	5 (8.1%)	4 (6.5%)
食欲減退	4 (6.5%)	3 (4.8%)
脱水	3 (4.8%)	2 (3.2%)
神経系障害	1 (1.6%)	0
肝性脳症	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	5 (8.1%)	5 (8.1%)
イレウス	4 (6.5%)	4 (6.5%)
下痢	1 (1.6%)	1 (1.6%)
食道炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
肝胆道系障害	2 (3.2%)	1 (1.6%)
胆嚢炎	1 (1.6%)	0
急性胆嚢炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.2%)	1 (1.6%)
筋力低下	1 (1.6%)	1 (1.6%)
顎骨壊死	1 (1.6%)	0
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	3 (4.8%)	1 (1.6%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.6%)	0
疲労	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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_sae_s_t_efc11885_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:54)

表 11 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（EFC11885 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All (N=62) All grades	 Grade >= 3
Any class	13 (21.0%)	9 (14.5%)
感染症および寄生虫症	4 (6.5%)	4 (6.5%)
腹膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
咽頭炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿路感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)

	All (N=62)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**
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	5 (8.1%)	4 (6.5%)
食欲減退	4 (6.5%)	3 (4.8%)
脱水	3 (4.8%)	2 (3.2%)
神経系障害	1 (1.6%)	0
肝性脳症	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%)	2 (3.2%)
下痢	1 (1.6%)	1 (1.6%)
食道炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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
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%)	1 (1.6%)
疲労	1 (1.6%)	1 (1.6%)
発熱	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

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_rel_sae_s_t_efc11885_j_i.rtf (13NOV2015 - 6:55)

2.3　結腸・直腸癌患者を対象としたFOLFIRI併用非盲検試験（TCD10794、国内第I相試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-2]

2.3.1　概要

表 12 - 概要（TCD10794 試験）

治験実施計画書の識別コード：TCD10794

治験の標題：

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、第 I 相臨床試験

治験責任医師又は治験調整医師：

[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）

治験実施医療機関：

国内の 3 施設（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）

公表文献：

K. Yamazaki, T. Yoshino, K. Yamaguchi, N. Boku, T. Doi, A. Ohtsu, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetics study of intravenous aflibercept plus irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2011, 29, suppl 4, abstr 538.

治験期間：

最初の被験者の登録日：　2009 年 6 月[redacted]日

最後の被験者の完了日：　2012 年 6 月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：

mCRC 患者を対象に、FOLFIRI 併用下で、aflibercept を静注したときの第 II 相試験推奨用量（以下「RPTD（又は RP2D）」）を設定する。

副次目的：

- FOLFIRI 併用下で aflibercept を静注したときの用量制限毒性（以下「DLT」）を検討する。
- Aflibercept の静注と IRI 及び 5-FU を併用したときの薬物動態を検討する。
- Aflibercept の有効性のバイオマーカーとして遊離形 VEGF を測定する。
- Aflibercept を静注したときの免疫原性を検討する。
- FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与したときの抗腫瘍活性を探索的に検討する。

治験実施計画書の識別コード：TCD10794

治験方法：

本試験は、日本人 mCRC 患者を対象に、FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与するときの RPTD を DLT の発現率に基づいて設定することを目的とした第 I 相試験であり、標準的な試験デザイン（盲検化及びランダム化を行わない用量漸増法）で実施した。各投与群は 3～6 名で構成し、aflibercept を 2 週間ごとに投与し、段階的に高用量群に被験者を組み入れた。組み入れたすべての被験者の追跡調査を、aflibercept の最終投与から 30 日後、60 日後（AE）及び 90 日後（薬物動態及び ADA）に行った。

患者 / 被験者数：

予定：最高 22 名　　スクリーニング：17 名　　投与：16 名

評価：

DLT：15 名（被験者 1 名が同意を撤回し、aflibercept を 1 サイクルのみ投与した。）

安全性：16 名　　有効性：16 名　　薬物動態：16 名

診断及び選択基準：

組織学的又は細胞学的に確認された転移がある又は切除不能な CRC を有する患者のうち、標準的治療法のいずれかで無効となった患者、あるいは安全性上の理由により標準的治療法に適合しない患者

被験薬

治験薬：aflibercept

剤型：注射剤

投与経路：静注（1 時間以上かけて投与）

対照薬：設定せず

用法・用量：2.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg を 2 週間毎

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

併用治療：FOLFIRI：IRI（150 mg/m^2）、5-FU 及び *l*-LV

用法・用量：市販製剤を添付文書どおりに投与

投与方法：

Aflibercept の投与終了後速やかに FOLFIRI を投与：

IRI 150 mg/m^2 を 90 分間静注するとともに、*l*-LV 200 mg/m^2 を 2 時間静注し、その後 5-FU 400 mg/m^2 を急速静注し、引き続き 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間持続静注した。

ロット番号：なし（市販製剤を投与）

投与期間：

投与中止基準に合致するまで、FOLFIRI 併用下で aflibercept を投与した。

観察期間：

スクリーニング期間、試験薬の投与期間、及び追跡期間は、それぞれ 28 日間以内、2 週間 /1 サイクル、及び aflibercept の最終投与後 90 日間とした。

治験実施計画書の識別コード：TCD10794

評価基準：

安全性：

安全性及び忍容性は、AE、臨床検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見、ECOG PS、及び ADA の測定結果に基づいて評価した。RPTD は、試験薬の投与開始からサイクル 2 までに発現した DLT 及び薬物動態に基づいて設定することとした。

有効性：

- OR は、治験期間中に RECIST に基づく CR 又は PR が認められた場合とした。
- PFS は、文書同意を取得した日から PD が認められた日（腫瘍の増悪又は臨床的な PD/ 症状の悪化を記録した日）、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間とした。PFS の評価には、標的病変、非標的病変、及び臨床的な PD/ 症状の悪化に関する治験責任医師の評価を用いた。
- バイオマーカーとして遊離形 VEGF を評価した。

薬物動態：

遊離形及び結合形 aflibercept、IRI 及びその代謝物である SN-38、並びに 5−FU の血漿中濃度を測定し、標準的なノンコンパートメント解析で薬物動態のパラメータを算出した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

Aflibercept（遊離形及び結合形）：

サイクル 1 の Day 1 の治験薬の注射前、注射終了時、注射終了から 1 時間、3 時間、7 時間、23 時間、47 時間、167 時間及び 335 時間後に血液検体を採取した（注射開始から 0.0417 日、0.0833 日、0.167 日、0.333 日、1 日、2 日、7 日及び 14 日後に相当）。その後の各サイクルでは、治験薬の投与前に検体を採取した。遊離形及び結合形 aflibercept の血漿中濃度は、ELISA 法で測定した（定量限界［以下「LOQ」］：15.6 ng/mL 及び 43.9 ng/mL）。結合形 aflibercept の血漿中濃度は、複合体中に存在する aflibercept の量で薬物動態の解析前に補正を行い、補正結合形 aflibercept 濃度とした（LOQ：31.5 ng/mL）。

IRI 及び SN-38：

サイクル 1 の治験薬の注射前、注射終了時、注射終了から 0.5 時間、3 時間及び 21.5 時間後に血液検体を採取した（注射開始から 1.5 時間、2 時間、4.5 時間、及び 23 時間後に相当）。IRI 及び SN-38 は、LC-MS/MS 法で測定した（LOQ：10.0 ng/mL 及び 1.00 ng/mL）。

5-FU：

サイクル 1 の治験薬の注射前、5-FU の注射開始から 2.5 時間、21 時間及び 45 時間後に血液検体を採取した。5-FU は LC-MS/MS 法で測定した（LOQ：10.0 ng/mL）。

内因性 VEGF：

サイクル 1 の治験薬の注射前、Day 2 及び Day 8、並びに各サイクルの治験薬の注射前に血漿検体を採取した。血漿中の内因性 VEGF は、ELISA 法で測定した（LOQ：15 pg/mL）。

免疫原性：

ADA の血清中濃度は、非定量的測定法、抗体価に基づくブリッジング免疫測定法で測定した。

治験実施計画書の識別コード：TCD10794

解析方法：

DLT は、DLT 評価対象集団で用量別に要約した。DLT 評価対象集団は、有効なベースライン評価があり、試験薬を投与し、治験実施計画書の重大な逸脱がなかった被験者のうち、サイクル 2 までの DLT を評価した被験者集団とした。DLT が発現した被験者は、逸脱の有無を問わず DLT 評価対象集団に含めた。

TEAE 及び試験薬の投与期間中の臨床検査の主な評価項目は、最も高度のグレード（NCI-CTCAE 3.0 版）で用量別に集計した。有効性の解析では、OR を用量別に一覧として表示した。安全性（DLT 以外）及び有効性の解析対象集団は、aflibercept を投与したすべての被験者とした。本項では TEAE を MedDRA バージョン 18.0 に基づいて表示する。

CSR：

本項は DBL（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施）後に作成した CSR の最終版に基づいて作成した。CSR の初版は、RPTD を設定するために行った初回 DBL 後の 20[redacted] 年 [redacted] 月に作成した。CSR の初版は、主要評価項目のカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータに基づいて作成した。CSR の最終版では、主要評価項目のカットオフ日の時点で試験薬の投与を継続していた被験者 1 名のデータを含む安全性及び有効性の更新データを示した。

試験結果の要約：

安全性：

本試験全体で被験者 16 名を組み入れ、すべての被験者がアジア人 / 東洋人であった。本試験全体で、年齢の中央値は 57.0 歳で、ECOG PS は 0 又は 1 であった。原発部位は結腸（8 名、50.0%）及び直腸（8 名、50.0%）で、すべての被験者が過去に化学療法を受け、その療法数の中央値は 1.0（範囲：1～3）であった。Aflibercept 2.0 mg/kg 群では被験者 3 名に合計 18 サイクル投与し、4.0 mg/kg 群では被験者 13 名に合計 131 サイクル投与した。

個々の被験者のサイクル数の中央値は、2.0 mg/kg 群で 6.0 サイクル、4.0 mg/kg 群で 10.0 サイクルであった。Aflibercept の減量は、4.0 mg/kg 群の 118 サイクル中 1 サイクルで行った。サイクル期間の延長（2 日を上回る）は、2.0 mg/kg 群の 15 サイクル中 12 サイクルで、4.0 mg/kg 群の 118 サイクル中 66 サイクルで必要となった。個々の被験者の aflibercept の RDI の中央値は 2.0 mg/kg 群で 0.6979、4.0 mg/kg 群で 0.6763 であった。本試験に組み入れた 16 名全員を安全性の評価対象とし、15 名を DLT の評価対象とした。

最大耐量（以下「MTD」）は 4.0 mg/kg を上回るものと考えられたが、2.0 mg/kg 群、4.0 mg/kg 群共に DLT は発現せず、本試験ではその設定に至らなかった。本試験では 4.0 mg/kg より高用量への漸増は計画しておらず、事前に設定した規定に従い、DLT が発現しなかったことに基づいて、計画した最高用量である 4.0 mg/kg を RPTD とした。

すべての被験者に TEAE 及び試験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE 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 は、2.0 mg/kg 群の 3 名（100%）及び 4.0 mg/kg 群の 11 名（84.6%）に発現した。

発現率の高かった全グレードの TEAE は、2.0 mg/kg 群では、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%）であった。また、4.0 mg/kg 群では、好中球減少症、食欲減退、下痢、疲労（各 92.3%）、発声障害、悪心、口内炎（各 84.6%）、鼻出血（76.9%）、高血圧、脱毛症（各 61.5%）、嘔吐（53.8%）、頭痛（46.2%）、鼻咽頭炎、腹痛、便秘及び歯肉炎（各 38.5%）であった。

2.0 mg/kg 群で発現率の高かったグレード 3/4 の TEAE は、好中球減少症（100%）であった。4.0 mg/kg 群では、好中球減少症（76.9%）、高血圧（30.8%）、発熱性好中球減少症、口内炎（各 15.4%）であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD10794

被験者 2 名が本治験で死亡し、どちらも aflibercept の最終投与から 60 日後以降の PD での死亡であった。

重篤な TEAE は、2.0 mg/kg 群では発現せず、4.0 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。

Aflibercept の減量やサイクル期間の延長に至った TEAE で最も発現率が高かった事象は好中球減少症であった。

臨床検査結果に基づく血液学の毒性は、どちらの投与群でも発現し、グレード 3/4 の白血球減少症は、2.0 mg/kg 群の 3 名中 1 名（33.3%）、及び 4.0 mg/kg 群の 13 名中 8 名（61.5%）で発現した。また、グレード 3/4 の好中球減少症は、2.0 mg 群の 3 名中 3 名（100%）、及び 4.0 mg 群の 13 名中 10 名（76.9%）で発現した。

臨床検査結果に基づく蛋白尿で、グレード 3/4 の異常は認められなかった。4.0 mg/kg 群の 3 名で UPCR が 1 を上回り、24 時間蓄尿での検査を行い、1 名にグレード 1 の蛋白尿が、2 名にグレード 2 の蛋白尿が発現した。

免疫原性：

Aflibercept を投与した被験者は、いずれも ADA の濃度を測定し、すべての被験者（16 名、試験薬の投与を継続していた 1 名［被験者識別コード 002/006］を含む）で免疫原性の評価が可能であった。試験薬の投与後の検査結果はいずれも陰性であった。

FOLFIRI 併用下での aflibercept 2.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg の投与は忍容性を示し、TEAE の多くは管理可能であり、回復がみられた。

有効性：

2.0 mg/kg 群では、PR は認められず、SD が 2 名に認められた。4.0 mg/kg 群では、PR が 1 名に、SD が 8 名に認められた。ORR は 2.0 mg/kg 群で 0%、4.0 mg/kg 群で 8.3%であった。PFS の中央値は 2.0 mg/kg 群で 5.03 ヵ月（95%信頼区間：2.14～5.95 ヵ月）、4.0 mg/kg 群で 7.59 ヵ月（95%信頼区間：2.33～9.59 ヵ月）であった。

薬物動態：

IRI 及び 5-FU の併用下で aflibercept の 2 つの用量を検討したところ、遊離形 aflibercept のクリアランスは約 0.7 L/日と低く、$t_{1/2z}$ は約 5 日と長かった。V_{ss} は約 4.5 L と小さかった。遊離形 aflibercept の曝露量は投与量が 2 倍になると用量比例的に増加し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14days}$ は、それぞれ 1.8 倍及び 1.9 倍に増加した。C_{trough} の視覚的な検討から、サイクル 5 までに定常状態に達したと考えられた。

結合形 aflibercept 濃度は、サイクル 1 以降、規則的に増加し、サイクル 5 までに定常状態に達した。4.0 mg/kg 群では、試験薬の投与期間を通じて、遊離形 aflibercept の濃度が結合形の濃度を上回っていた。

Aflibercept と 5-FU の併用下で、IRI のクリアランス（21.1 L/h）と $t_{1/2z}$ の中央値（約 5 時間）は低く、V_{ss} は大きかった（103 L）。SN-38 の曝露量は、未変化体である IRI の曝露量の約 2.5%であった。

併用療法を検討した本試験では 5-FU のクリアランスは、119 L/h であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD10794

結論：

FOLFIRI 併用下で、aflibercept の 2.0 mg/kg 及び 4.0 mg/kg を投与したところ、忍容性を示した。本試験で DLT が発現しなかったことに加え、aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときの安全性及び薬物動態の特性が許容できることから、日本人 mCRC 患者に FOLFIRI 併用下で aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で投与することは、RPTD として適切と考えられた。

最終 DBL 時点の安全性及び有効性データを追加収集したが、主要評価項目のカットオフ日時点の安全性及び有効性の結論の変更は全般的に不要であった。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.3.2　安全性の評価

安全性の結果の要約を表 12に、TEAE、試験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の MedDRA/J バージョン 18.0 に基づく集計を、それぞれ表 13、表 14、表 15、及び表 16に示す。死亡に至った被験者の一覧、及び SAE が発現した被験者の一覧は、それぞれ[Module 2.7.4 表 80]、及び[Module 2.7.4 表 87]に、安全性の結果の詳細、及び個別症例の詳細は CSR に示す。

表 13 - TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade >= 3	All grades	Grade >= 3
Any class	3 (100%)	3 (100%)	13 (100%)	11 (84.6%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	0	9 (69.2%)	0
鼻咽頭炎	1 (33.3%)	0	5 (38.5%)	0
歯肉炎	0	0	5 (38.5%)	0
感染性腸炎	0	0	1 (7.7%)	0
外耳炎	0	0	1 (7.7%)	0
咽頭炎	0	0	1 (7.7%)	0
肺炎	0	0	1 (7.7%)	0
股部白癬	0	0	1 (7.7%)	0
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）	0	0	2 (15.4%)	0
癌疼痛	0	0	1 (7.7%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (7.7%)	0

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
血液およびリンパ系障害	3 (100%)	3 (100%)	12 (92.3%)	10 (76.9%)
好中球減少症	3 (100%)	3 (100%)	12 (92.3%)	10 (76.9%)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)
貧血	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
血小板減少症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
代謝および栄養障害	2 (66.7%)	0	12 (92.3%)	1 (7.7%)
食欲減退	2 (66.7%)	0	12 (92.3%)	0
脱水	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
高血糖	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
高脂血症	0	0	1 (7.7%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
精神障害	0	0	2 (15.4%)	0
不快気分	0	0	1 (7.7%)	0
不眠症	0	0	1 (7.7%)	0
神経系障害	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	0
頭痛	1 (33.3%)	0	6 (46.2%)	0
味覚異常	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
コリン作動性症候群	0	0	3 (23.1%)	0
浮動性めまい	0	0	2 (15.4%)	0
体位性めまい	0	0	1 (7.7%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (7.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (7.7%)	0
振戦	0	0	1 (7.7%)	0
眼障害	0	0	2 (15.4%)	0
眼脂	0	0	1 (7.7%)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (7.7%)	0
耳および迷路障害	0	0	2 (15.4%)	0
耳不快感	0	0	1 (7.7%)	0
耳鳴	0	0	1 (7.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Aflibercept 2 mg/kg (N=3) All grades	 Grade >= 3	 4 mg/kg (N=13) All grades	 Grade >= 3
血管障害	0	0	9 (69.2%)	5 (38.5%)
高血圧	0	0	9 (69.2%)	5 (38.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7%)	0	12 (92.3%)	0
発声障害	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	0
鼻出血	1 (33.3%)	0	10 (76.9%)	0
しゃっくり	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (15.4%)	0
喀血	0	0	1 (7.7%)	0
口腔咽頭不快感	1 (33.3%)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (7.7%)	0
胃腸障害	3 (100%)	0	13 (100%)	3 (23.1%)
下痢	3 (100%)	0	12 (92.3%)	1 (7.7%)
悪心	3 (100%)	0	11 (84.6%)	0
口内炎	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	2 (15.4%)
嘔吐	3 (100%)	0	7 (53.8%)	0
腹痛	1 (33.3%)	0	5 (38.5%)	0
便秘	0	0	5 (38.5%)	0
口唇炎	1 (33.3%)	0	2 (15.4%)	0
上腹部痛	1 (33.3%)	0	1 (7.7%)	0
肛門出血	0	0	2 (15.4%)	0
放屁	0	0	2 (15.4%)	0
歯肉出血	0	0	2 (15.4%)	0
痔核	0	0	2 (15.4%)	0
腹部膨満	0	0	1 (7.7%)	0
消化不良	0	0	1 (7.7%)	0
腰ヘルニア	0	0	1 (7.7%)	0
直腸炎	0	0	1 (7.7%)	0
流涎過多	1 (33.3%)	0	0	0
小腸潰瘍	0	0	1 (7.7%)	0
歯痛	0	0	1 (7.7%)	0

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade >= 3	All grades	Grade >= 3
肝胆道系障害	0	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
胆管炎	0	0	1 (7.7%)	0
肝機能異常	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (100%)	0	10 (76.9%)	0
脱毛症	2 (66.7%)	0	8 (61.5%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (66.7%)	0	2 (15.4%)	0
発疹	0	0	3 (23.1%)	0
爪破損	0	0	2 (15.4%)	0
色素沈着障害	0	0	2 (15.4%)	0
そう痒症	0	0	2 (15.4%)	0
乾皮症	0	0	2 (15.4%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0
皮下出血	1 (33.3%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7%)	0	7 (53.8%)	0
背部痛	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
筋骨格痛	0	0	3 (23.1%)	0
関節痛	1 (33.3%)	0	0	0
筋肉痛	1 (33.3%)	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (7.7%)	0
四肢痛	0	0	1 (7.7%)	0
腎および尿路障害	1 (33.3%)	0	5 (38.5%)	0
蛋白尿	0	0	4 (30.8%)	0
膜性増殖性糸球体腎炎	0	0	1 (7.7%)	0
血尿	0	0	1 (7.7%)	0
水腎症	1 (33.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100%)	0	12 (92.3%)	0
疲労	3 (100%)	0	12 (92.3%)	0
発熱	1 (33.3%)	0	4 (30.8%)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (7.7%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (7.7%)	0

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
臨床検査	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
血中ビリルビン増加	1 (33.3%)	0	1 (7.7%)	0
血小板数減少	0	0	2 (15.4%)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (7.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (33.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (30.8%)	0
ストーマ部出血	0	0	3 (23.1%)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (7.7%)	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_socpt_s_t_tcd10794_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_tcd10794_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:32)

表 14 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
Any class	3 (100%)	3 (100%)	13 (100%)	11 (84.6%)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (38.5%)	0
歯肉炎	0	0	4 (30.8%)	0
感染性腸炎	0	0	1 (7.7%)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (7.7%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (100%)	3 (100%)	12 (92.3%)	10 (76.9%)
好中球減少症	3 (100%)	3 (100%)	12 (92.3%)	10 (76.9%)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)
貧血	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
血小板減少症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
代謝および栄養障害	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	1 (7.7%)
食欲減退	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	0
脱水	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
低カリウム血症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
精神障害	0	0	1 (7.7%)	0
不快気分	0	0	1 (7.7%)	0
神経系障害	2 (66.7%)	0	10 (76.9%)	0
頭痛	1 (33.3%)	0	5 (38.5%)	0
味覚異常	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
コリン作動性症候群	0	0	3 (23.1%)	0
浮動性めまい	0	0	2 (15.4%)	0
体位性めまい	0	0	1 (7.7%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (7.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (7.7%)	0
眼障害	0	0	2 (15.4%)	0
眼脂	0	0	1 (7.7%)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (7.7%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (7.7%)	0
耳鳴	0	0	1 (7.7%)	0
血管障害	0	0	9 (69.2%)	5 (38.5%)
高血圧	0	0	9 (69.2%)	5 (38.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7%)	0	12 (92.3%)	0
発声障害	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	0
鼻出血	1 (33.3%)	0	10 (76.9%)	0
しゃっくり	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (15.4%)	0
喀血	0	0	1 (7.7%)	0

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
口腔咽頭不快感	1 (33.3%)	0	0	0
胃腸障害	3 (100%)	0	13 (100%)	3 (23.1%)
下痢	3 (100%)	0	12 (92.3%)	1 (7.7%)
悪心	3 (100%)	0	11 (84.6%)	0
口内炎	2 (66.7%)	0	11 (84.6%)	2 (15.4%)
嘔吐	3 (100%)	0	7 (53.8%)	0
便秘	0	0	5 (38.5%)	0
腹痛	0	0	4 (30.8%)	0
口唇炎	1 (33.3%)	0	2 (15.4%)	0
上腹部痛	1 (33.3%)	0	1 (7.7%)	0
放屁	0	0	2 (15.4%)	0
歯肉出血	0	0	2 (15.4%)	0
肛門出血	0	0	1 (7.7%)	0
消化不良	0	0	1 (7.7%)	0
直腸炎	0	0	1 (7.7%)	0
流涎過多	1 (33.3%)	0	0	0
小腸潰瘍	0	0	1 (7.7%)	0
歯痛	0	0	1 (7.7%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (7.7%)	0
胆管炎	0	0	1 (7.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (100%)	0	10 (76.9%)	0
脱毛症	2 (66.7%)	0	8 (61.5%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (66.7%)	0	2 (15.4%)	0
爪破損	0	0	2 (15.4%)	0
色素沈着障害	0	0	2 (15.4%)	0
そう痒症	0	0	2 (15.4%)	0
発疹	0	0	2 (15.4%)	0
乾皮症	0	0	2 (15.4%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0
皮下出血	1 (33.3%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7%)	0	5 (38.5%)	0
筋骨格痛	0	0	2 (15.4%)	0
関節痛	1 (33.3%)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (7.7%)	0
筋肉痛	1 (33.3%)	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (7.7%)	0
四肢痛	0	0	1 (7.7%)	0
腎および尿路障害	0	0	5 (38.5%)	0
蛋白尿	0	0	4 (30.8%)	0
膜性増殖性糸球体腎炎	0	0	1 (7.7%)	0
血尿	0	0	1 (7.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100%)	0	12 (92.3%)	0
疲労	3 (100%)	0	12 (92.3%)	0
発熱	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (7.7%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (7.7%)	0
臨床検査	1 (33.3%)	0	3 (23.1%)	0
血中ビリルビン増加	1 (33.3%)	0	1 (7.7%)	0
血小板数減少	0	0	2 (15.4%)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (7.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (33.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (15.4%)	0
ストーマ部出血	0	0	2 (15.4%)	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_socpt_s_t_tcd10794_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_tcd10794_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:33)

表 15 - 重篤な TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
Any class	0	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
貧血	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
血小板減少症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
脱水	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
肝胆道系障害	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
肝機能異常	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)

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_tcd10794_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_s_t_tcd10794_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:34)

表 16 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（TCD10794 試験、mCRC、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
Any class	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
貧血	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
血小板減少症	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)

	Aflibercept			
	2 mg/kg (N=3)		4 mg/kg (N=13)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade >= 3**	**All grades**	**Grade >= 3**
代謝および栄養障害	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
脱水	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.0

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_tcd10794_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_sae_s_t_tcd10794_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:35)

2.4　固形癌患者を対象とした単剤 /S-1 併用非盲検試験（TED10089、国内第 I 相試験、評価資料）

[Module 5.3.5.4-1]

2.4.1　概要

表 17 - 概要（TED10089 試験）

治験実施計画書の識別コード：TED10089
治験の標題： 進行固形悪性腫瘍患者を対象とした AVE0005 の 2 週間間隔点滴静脈内投与におけるテガフール（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」）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－併用複合型第 I 相臨床試験
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関：国内の 2 施設（[redacted]）
公表文献：なし
治験期間： **最初の被験者の登録日**：2007 年 3 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：2011 年 1 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： 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 RPTD を設定する。 **副次目的は、** • S-1 併用下で aflibercept を静注したときの安全性の特性を検討する。 • S-1 併用下で aflibercept を静注したときの DLT を検討する。 • Aflibercept のみを静注で投与したとき、及び S-1 併用下で aflibercept を静注したときの薬物動態を検討する。 • S-1 の構成成分である FT、CDHP 及び Oxo の薬物動態を、FT の活性代謝物である 5-FU の薬物動態を含めて検討する。 • S-1 併用下で aflibercept を静注したときの抗腫瘍活性を探索的に検討する。 • Aflibercept を静注したときの免疫原性を検討する。 • Aflibercept の有効性を評価するためのバイオマーカーを探索的に検討する。

治験実施計画書の識別コード：TED10089

治験方法：

本試験は、進行性固形悪性腫瘍を有する日本人患者を対象に、S-1 併用下で aflibercept を投与したときの RPTD を最初のサイクル（56 日間）中に発現した DLT に基づいて設定することを目的とした、ランダム化しない非盲検用量漸増試験であった。本試験は、最初の 2 週間の単剤投与期と、S-1 併用期で構成する単剤と S-1 併用の複合型第 I 相試験としてデザインした。各投与群は 3～6 名で構成し、aflibercept を 2 週間間隔で投与し、段階的に高用量群に被験者を組み入れた。

患者 / 被験者数：

予定：最高 32 名　　投与：13 名

評価：安全性：13 名　　DLT：12 名　　有効性：13 名　　薬物動態：13 名

診断及び選択基準：

組織学的又は細胞学的に確認された転移がある又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する患者のうち、臓器及び骨髄機能が十分にあり、過去の治療から回復しており、標準的根治療法がないが S-1 の投与の対象である患者。

被験薬

治験薬：aflibercept

剤型：注射剤

投与経路：静注（1 時間以上かけて投与）

対照薬：設定せず

用法・用量：2.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg を 2 週間間隔

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

併用治療：S-1（TS-1）

用法・用量：80 mg/m^2/ 日

投与方法：

S-1 40 mg/m^2 を 1 日 2 回 28 日間連続経口投与（1 日量 80 mg/m^2）した後、2 週間休薬する 6 週間のサイクルで投与した。

ロット番号：なし（市販製剤を投与）

投与期間：S-1 併用下で aflibercept を投与し、投与中止基準に明らかに合致するまで継続した。

観察期間：観察期間は、同意を取得した日か aflibercept の最終投与 30 日後までとした。TEAE は aflibercept の最終投与 60 日後まで追跡調査を行った。薬物動態及び ADA を測定するための最後の検体採取は aflibercept の最終投与 90 日後に行った。

評価基準：

安全性：

安全性及び忍容性は、AE、臨床検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見、ECOG PS、ADA の測定結果に基づいて評価した。RPTD はサイクル 1 の DLT 及び薬物動態に基づいて設定した。

有効性：RECIST に基づく腫瘍評価を実施した。

治験実施計画書の識別コード：TED10089

薬物動態：

遊離形及び結合形 aflibercept、5-FU、FT、CDHP 及び Oxo の個々の被験者の血漿中濃度を測定し、標準的なノンコンパートメント解析で薬物動態のパラメータを算出した。

解析方法：

DLT は、DLT 評価対象集団で用量別に要約した。DLT 評価対象集団は、試験薬を投与した全被験者のうち、DLT の評価を妨げる治験実施計画書の重大な逸脱がなかった被験者集団とした。TEAE 及び試験薬の投与期間中の臨床検査の主な評価項目は、最も高度のグレード（NCI-CTCAE 3.0 版）で被験者別及び用量別に集計した。有効性の解析では、OR を用量別に一覧として表示した。安全性（DLT 以外）及び有効性の解析対象集団は、aflibercept を投与したすべての被験者とした。本項では TEAE を MedDRA バージョン 18.0 に基づいて表示する。

試験結果の要約：

本試験で、aflibercept 2.0 mg/kg を投与したときの忍容性及び安全性が確認された。しかし、国内の標準治療の変更に伴い、以降の国内の胃癌への治療に S-1 と aflibercept の併用療法の開発が貢献できないと考えたため、本試験を中止した。本試験の CSR は簡略版を作成し、安全性の結果のみを示した。本項は簡略版の CSR に基づいて作成した。

被験者の内訳：

本試験全体で日本人被験者 13 名に試験薬を投与し、うち 10 名は用量レベル 1（S-1 40 mg/m^2 併用下で aflibercept 2.0 mg/kg を 2 週間間隔で投与）、3 名は用量レベル 2（S-1 40 mg/m^2 併用下で aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で投与）であった。Aflibercept を 2.0 mg/kg 及び 4.0 mg/kg 投与したときの個々の被験者のサイクル数の中央値は、3.0 サイクル及び 1.0 サイクルであった（aflibercept の投与は、サイクル 1 で 4 回、サイクル 2 以降で 3 回を計画した）で、aflibercept の RDI の中央値は、0.903 及び 0.748 であった。本試験に組み入れた 13 名全員を安全性の評価対象とし、12 名を DLT の評価対象とした。Aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者 1 名は、S-1 の服薬遵守率が低かった（75%未満）ため、DLT の評価対象から除外した。

DLT：

DLT はサイクル 1（Day 1 から Day 56 の 56 日間の観察期間、aflibercept の静注の 4 回分及び S-1 の 28 日間の投与期間を含む）のデータを評価した。

Aflibercept 2.0 mg/kg を投与した DLT の評価対象の被験者 9 名のうち、1 名（原発部位：結腸）に DLT が 1 件（グレード 4 の蛋白尿）発現し、4.0 mg/kg を投与した DLT の評価対象の被験者 3 名のうち 1 名（原発部位：胃）に DLT が 1 件（グレード 2 の胸水）発現した。

安全性：

すべての被験者に TEAE が発現した。TEAE の多くはグレードが低く、コントロール可能であった。Aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者で多く発現した TEAE は、食欲減退、下痢、高血圧、悪心、疲労、便秘、口内炎、鼻出血、体重減少、頭痛、嘔吐、色素沈着障害、及び蛋白尿であった。4.0 mg/kg を投与した被験者で多く発現した TEAE は、高血圧、食欲減退、蛋白尿、胸水、末梢性浮腫であった。

被験者 4 名（aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 3 名、4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名）が本治験で死亡し、死因はいずれも PD であった。試験薬の投与に起因する死亡に至った被験者、及び試験期間（同意の取得から aflibercept の最終投与 30 日後まで）中に死亡した被験者はいなかった。

重篤な TEAE は、aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 4 名（40.0%）に、4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名（33.3%）に発現した。2.0 mg/kg を投与した被験者では、58 歳女性に歯肉感染が、57 歳男性に蛋白尿が、57 歳女性に低ナトリウム血症及び肺炎が、55 歳女性に高ビリルビン血症が発現した。高ビリルビン血症が発現した被験者では、胆管炎が 2 回発現した。4.0 mg/kg を投与した被験者では、34 歳女性に

治験実施計画書の識別コード：TED10089

食欲減退、悪心、腫瘍疼痛（2 回）及び可逆性後白質脳症症候群が発現した。

各用量レベルで試験薬の投与中止に至った TEAE が 1 名に発現した。

グレード 4 の高血圧は発現しなかった。臨床検査結果に基づく血液学又は生化学の異常で、複数の被験者に発現したグレード 3/4 の異常はなかった。Aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名にサイクル 1 でグレード 4 の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が発現したため、試験薬の投与を中止し、DLT と判定された。4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名にサイクル 1 でグレード 2 の胸水が発現したため､試験薬の投与を中止し、DLT と判定された。

高血圧は、aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 7 名（70.0%）、4.0 mg/kg を投与した被験者の 3 名（100%）に発現した。これらの被験者で発現した高血圧の過半数はグレード 3 であったが、グレード 4 の事象はなく、降圧剤を投与することでコントロール可能であった。これらの事象は重篤ではなく、試験薬の投与中止や用法・用量の変更（減量や休薬など）には至らなかった。

蛋白尿は、aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 4 名（40.0%）、4.0 mg/kg を投与した被験者の 2 名（66.7%）に発現した。蛋白尿の多くはグレードが低く、グレード 3/4 の蛋白尿は、どちらの用量でも 1 名に発現した｡2.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名にサイクル 1 でグレード 4 の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が発現し、重篤な TEAE かつ DLT と判定され、試験薬の投与中止に至った。4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名にサイクル 1 でグレード 3 の蛋白尿が発現した。尿検査の結果、2.0 mg/kg を投与した被験者 4 名、及び 4.0 mg/kg を投与した被験者 2 名の UPCR が 1 を上回った。どちらの用量でも 24 時間蓄尿を行った被験者のうち、1 名にグレード 3 の蛋白尿（尿中蛋白の 24 時間値が 3.5 g を上回る場合）、4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名にグレード 2 の蛋白尿（尿中蛋白の 24 時間値が 1g を上回り 3.5 g 以下の場合）が発現した。

胸水は、本試験を通じて 3 名に発現した（aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名、4.0 mg/kg を投与した被験者の 2 名）。4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名に発現したグレード 2 の胸水は、本治験で設置した委員会及び治験依頼者が DLT と判定した。他の 2 名に発現した胸水はグレード 1/2 で、aflibercept 及び S-1 との因果関係は否定された。

グレード 3 の可逆性後白質脳症症候群が、aflibercept 4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名（原発部位 : 結腸）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 日後に可逆性後白質脳症症候群が発現し、aflibercept と因果関係ありと評価され、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。

Aflibercept を単剤投与したときの安全性は、サイクル 1 開始後 S-1 投与を開始するまでの最初の 2 週間に評価した。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE として、高血圧、蛋白尿及び鼻出血が発現した。また、悪心、嘔吐、便秘などの胃腸障害の TEAE も発現した。

ベースラインの ADA の測定結果が陰性であった被験者の、試験薬投与中の ADA の測定結果は、いずれも陰性であった。ベースラインより後の ADA の測定結果が陽性であった被験者は 3 名（aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 2 名、4.0 mg/kg を投与した被験者の 1 名）で、これらの 3 名はベースラインの ADA 測定結果も陽性であった。これらの結果から、aflibercept は高い免疫原性を示さないことが示唆された。本試験では、アナフィラキシーショック、気管支痙攣、全身性蕁麻疹、及び注射に伴う副反応などの重大なアレルギー反応は発現しなかった。

有効性：

Aflibercept 2.0 mg/kg を投与した被験者の 6 名、4.0 mg/kg を投与した被験者の 2 名の最良総合効果は SD であった。どちらの用量でも CR 及び PR は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：TED10089

薬物動態：

Aflibercept を単回投与（S-1 併用せず）、及び反復投与（S-1 併用）したときの遊離形及び結合形 aflibercept の薬物動態のパラメータを以下に示す。

Aflibercept を単回静注したときの aflibercept 薬物動態のパラメータ：

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Free aflibercept		Bound aflibercept	
	Aflibercept 2.0mg/kg	Aflibercept 4.0 mg/kg	Aflibercept 2.0 mg/kg	Aflibercept 4.0mg/kg
N	10	3	10	3
C_{max} (µg/mL)	52.5 ± 24.6 (48.0) [46.8]	70.2 ± 5.94 (70.0) [8.5]	1.60 ± 0.717 (1.48) [44.7]	1.50 ± 0.298 (1.48) [19.9]
t_{max}[a] (day)	0.08 (0.04 - 0.17)	0.08 (0.04 - 0.08)	13.97 (13.79 - 14.02)	13.98 (7.00 - 16.10)
$t_{1/2z}$ (day)	3.77 ± 0.858 (3.68) [22.7][b]	3.86 ± 1.47 (3.63) [38.1]	NC ± NC (NC) [NC]	NC ± NC (NC) [NC]
AUC_{last} (µg•day/mL)	173 ± 56.2 (166) [32.4]	247 ± 51.7 (243) [21.0]	13.4 ± 5.44 (12.5) [40.6]	13.8 ± 1.16 (13.7) [8.5]
AUC_{0-336} (µg•day/mL)	153 ± 32.2 (150) [21.0][b]	243 ± 46.6 (240) [19.2]	12.3 ± 6.71 (11.4) [54.4][c]	NC ± NC (NC) [NC]
AUC (µg•day/mL)	166 ± 35.0 (163) [21.1][b]	269 ± 67.7 (263) [25.2]	NC ± NC (NC) [NC]	NC ± NC (NC) [NC]
CL (L/day)	0.759 ± 0.253 (0.730) [33.3][b]	0.917 ± 0.196 (0.903) [21.3]	NA	NA
V_{ss} (L)	3.53 ± 0.835 (3.43) [23.7][b]	4.57 ± 1.13 (4.48) [24.7]	NA	NA

[a] Median (Min - Max)
[b] n=8, Patient 症例A*，症例B* not included in calculation of summary statistics
[c] n=2, Patient 症例C*，症例D*，症例E*，症例F*，症例A*，症例G*，症例B*，症例H* not included in calculation of summary statistics NC = Not calculated NA = not applicable

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TED10089

S-1 併用下で aflibercept を反復静注したときの 42 日時点における aflibercept の薬物動態のパラメータ：

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Free aflibercept		Bound aflibercept	
	Aflibercept 2mg/kg	Aflibercept 4mg/kg[d]	Aflibercept 2mg/kg	Aflibercept 4mg/kg[d]
N	8	1	8	1
C_{max} (µg/mL)	49.6 ± 18.7 (47.0) [37.7]	77.5	3.72 ± 1.36 (3.49) [36.6]	2.91
T_{max}[a] (day)	0.13 (0.13 - 0.37)	0.13	1.04 (0.37 - 8.93)	9.00
$t_{1/2z}$ (day)	5.05 ± 1.66 (4.78) [32.9]	4.28	NC ± NC (NC) [NC][b]	NC
AUC_{last} (µg•day/mL)	242 ± 134 (218) [55.3]	250	40.6 ± 12.1 (39.1) [29.7]	44.0
AUC_T (µg•day/mL)	232 ± 125 (211) [53.9]	242	39.3 ± 12.1 (37.9) [30.9][c]	37.9
CL_{ss} (L/day)	0.649 ± 0.397 (0.579) [61.2]	0.813	NA	NA
V_{ss} (L)	3.83 ± 0.987 (3.71) [25.7]	4.19	NA	NA

[a] Median (Min - Max)
[b] n=0, Patient 症例C* , 症例D* , 症例E* , 症例I* , 症例F* , 症例A* , 症例G* , 症例J* , 症例H* not included in calculation of summary statistics
[c] n=5, Patient 症例F*, 症例A*, 症例G* not included in calculation of summary statistics
[d] n = 1, individual values listed
NC = Not calculated
NA = not applicable

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TED10089

S-1 の曝露は 5-FU、CDHP、FT 及び Oxo の血漿中濃度を測定することにより評価した。

S-1 を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与したときの 42 日時点における S-1 分析対象の薬物動態のパラメータの平均値：

Mean	5FU		CDHP		tegafur		OXO	
	Aflibercept 2.0 mg/kg	Aflibercept 4.0 mg/kg[h]	Aflibercept 2.0 mg/kg	Aflibercept 4.0 mg/kg[h]	Aflibercept 2.0 mg/kg	Aflibercept 4.0 mg/kg[h]	Aflibercept 2.0 mg/kg	Aflibercept 4.0 mg/kg[h]
N	7	1	7	1	7	1	7	1
C_{max} (ng/mL)	130	104	367	266	4730	4670	53.5	29.5
T_{max}[a] (hr)	2.00	3.95	1.05	1.97	1.05	1.97	1.97	3.95
$t_{1/2z}$ (hr)	3.66[b]	3.87	3.63[d]	9.20	15.7	19.6	5.72[f]	19.6
AUC_T (ng•hr/mL)	912[c]	654	1650[e]	1320	41600	47100	306[g]	226
AUC_{last} (ng•hr/mL)	788	817	1820	1730	91400	113000	378	466

a Median
b n=2, Patient 症例C* , 症例E* , 症例F* , 症例A* , 症例H* not included in calculation of summary statistics
c n=3, Patient 症例E* , 症例F* , 症例A* , 症例H* not included in calculation of summary statistics
d n=4, Patient 症例C* , 症例D* , 症例E* not included in calculation of summary statistics
e n=6, Patient 症例E* not included in calculation of summary statistics
f n=4, Patient 症例C* , 症例D* , 症例E* not included in calculation of summary statistics
g n=6, Patient 症例E* not included in calculation of summary statistics
h n = 1, individual values listed
Profile of Patient 症例I* was excluded for 5FU, CDHP, tegafur and Oxo

結論：

本試験で得られた DLT の発現率、及び安全性の全般的な特性から、日本人患者に対する S-1 併用下での aflibercept 2.0 mg/kg の 2 週間間隔での投与は忍容性を示すと考えられた。グレード 3 の高血圧、及び蛋白尿が一部の被験者で発現したが、その多くはコントロール可能であると考えられた。本試験は中止したため、S-1 併用下で aflibercept 4.0 mg/kg を投与したときの忍容性を明らかにするには至っていない。また、MTD には達しておらず、日本人患者に S-1 併用下で aflibercept を投与するときの RPTD の設定にも至っていない。

S-1 併用下で aflibercept 2.0 mg/kg を投与したときの遊離形 aflibercept の血漿中濃度及び関連する薬物動態のパラメータは、aflibercept の反復投与で影響がなかった。一方で、調整後の結合形 aflibercept の曝露に関するパラメータは、aflibercept の反復投与で蓄積性があることを示していた。曝露に関するパラメータがさらに増加する可能性は低いと考えられたが、Day 42 までの定常状態における調整後の結合形 aflibercept 濃度を検討することはできなかった。Aflibercept 4.0 mg/kg を投与したときのデータは、2.0 mg/kg を投与したときと同じ傾向を示していたが、データが限られていたため、用量反応性に関する結論には至らなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.4.2　安全性の評価

安全性の結果の要約を表 17に、TEAE、試験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の MedDRA/J バージョン 18.0 に基づく集計を、それぞれ表 18、表 19、表 20、及び表 21に示す。死亡に至った被験者の一覧、SAE が発現した被験者の一覧、及び試験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧は、それぞれ[Module 2.7.4 表 81]、[Module 2.7.4 表 89]、及び[Module 2.7.4 表 95]に、安全性の結果の詳細、及び個別症例の詳細は CSR に示す。

表 18 - TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	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	10 (100%)	9 (90.0%)	3 (100%)	2 (66.7%)
感染症および寄生虫症	7 (70.0%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	0
鼻咽頭炎	3 (30.0%)	0	0	0
歯肉炎	2 (20.0%)	0	0	0
肺炎	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
膀胱炎	1 (10.0%)	0	0	0
感染	0	0	1 (33.3%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (33.3%)	0
中耳炎	1 (10.0%)	0	0	0
歯周炎	1 (10.0%)	0	0	0
気道感染	0	0	1 (33.3%)	0
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）	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	0
腫瘍熱	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (33.3%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (10.0%)	0	0	0
好中球減少症	1 (10.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (100%)	2 (20.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
食欲減退	10 (100%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
脱水	1 (10.0%)	0	0	0
糖尿病	1 (10.0%)	0	0	0

	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**
低アルブミン血症	1 (10.0%)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
精神障害	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
不眠症	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
譫妄	0	0	1 (33.3%)	0
神経系障害	6 (60.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
味覚異常	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
頭痛	4 (40.0%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
嗅覚錯誤	1 (10.0%)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
感覚障害	1 (10.0%)	0	0	0
眼障害	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
眼脂	3 (30.0%)	0	0	0
流涙増加	2 (20.0%)	0	0	0
結膜充血	1 (10.0%)	0	0	0
近視	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
心臓障害	2 (20.0%)	0	0	0
不整脈	1 (10.0%)	0	0	0
洞性頻脈	1 (10.0%)	0	0	0
血管障害	7 (70.0%)	4 (40.0%)	3 (100%)	2 (66.7%)
高血圧	7 (70.0%)	4 (40.0%)	3 (100%)	2 (66.7%)
潮紅	1 (10.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (60.0%)	0	3 (100%)	0
鼻出血	5 (50.0%)	0	1 (33.3%)	0
発声障害	3 (30.0%)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (30.0%)	0	0	0
胸水	1 (10.0%)	0	2 (66.7%)	0
咳嗽	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0

	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
肺動脈拡張	0	0	1 (33.3%)	0
上気道の炎症	1 (10.0%)	0	0	0
胃腸障害	10 (100%)	0	2 (66.7%)	0
下痢	8 (80.0%)	0	1 (33.3%)	0
悪心	7 (70.0%)	0	1 (33.3%)	0
便秘	6 (60.0%)	0	1 (33.3%)	0
口内炎	6 (60.0%)	0	0	0
嘔吐	4 (40.0%)	0	1 (33.3%)	0
上腹部痛	2 (20.0%)	0	0	0
消化管浮腫	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
腹部不快感	1 (10.0%)	0	0	0
腹水	1 (10.0%)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (33.3%)	0
消化不良	1 (10.0%)	0	0	0
歯肉出血	1 (10.0%)	0	0	0
痔核	1 (10.0%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (30.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
胆管炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
高ビリルビン血症	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
黄疸	1 (10.0%)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
皮膚および皮下組織障害	8 (80.0%)	0	1 (33.3%)	0
色素沈着障害	4 (40.0%)	0	1 (33.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
そう痒症	3 (30.0%)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
皮下出血	1 (10.0%)	0	0	0
爪の障害	1 (10.0%)	0	0	0
爪破損	1 (10.0%)	0	0	0
発疹	1 (10.0%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (10.0%)	0	0	0

	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
筋骨格系および結合組織障害	4 (40.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
関節痛	2 (20.0%)	0	1 (33.3%)	0
筋骨格痛	2 (20.0%)	0	0	0
四肢痛	2 (20.0%)	0	0	0
背部痛	1 (10.0%)	0	0	0
側腹部痛	1 (10.0%)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
筋骨格系胸痛	1 (10.0%)	0	0	0
筋肉痛	1 (10.0%)	0	0	0
頚部痛	1 (10.0%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (40.0%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
蛋白尿	4 (40.0%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
腎機能障害	1 (10.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (80.0%)	2 (20.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
疲労	7 (70.0%)	2 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
末梢性浮腫	2 (20.0%)	0	2 (66.7%)	0
発熱	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
無力症	1 (10.0%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (33.3%)	0
治癒不良	1 (10.0%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (10.0%)	0	0	0
穿刺部位疼痛	1 (10.0%)	0	0	0
臨床検査	6 (60.0%)	1 (10.0%)	3 (100%)	0
体重減少	5 (50.0%)	0	1 (33.3%)	0
血中ビリルビン増加	2 (20.0%)	0	1 (33.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (33.3%)	0
血圧低下	1 (10.0%)	0	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	1 (33.3%)	0

	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**
総蛋白減少	0	0	1 (33.3%)	0
白血球数減少	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0%)	0	0	0
ストーマ部発疹	1 (10.0%)	0	0	0
ストーマ部反応	1 (10.0%)	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 all grades

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_ted10089_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_ted10089_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:37)

表 19 - 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	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	9 (90.0%)	7 (70.0%)	3 (100%)	2 (66.7%)
感染症および寄生虫症	4 (40.0%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	0
歯肉炎	2 (20.0%)	0	0	0
肺炎	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
感染	0	0	1 (33.3%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (33.3%)	0
歯周炎	1 (10.0%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (10.0%)	0	0	0
好中球減少症	1 (10.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (80.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	0
食欲減退	7 (70.0%)	0	1 (33.3%)	0
脱水	1 (10.0%)	0	0	0

	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
低アルブミン血症	1 (10.0%)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
神経系障害	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
味覚異常	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
頭痛	2 (20.0%)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
感覚障害	1 (10.0%)	0	0	0
眼障害	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
結膜充血	1 (10.0%)	0	0	0
近視	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
心臓障害	1 (10.0%)	0	0	0
不整脈	1 (10.0%)	0	0	0
血管障害	7 (70.0%)	4 (40.0%)	3 (100%)	2 (66.7%)
高血圧	7 (70.0%)	4 (40.0%)	3 (100%)	2 (66.7%)
潮紅	1 (10.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (60.0%)	0	1 (33.3%)	0
鼻出血	5 (50.0%)	0	1 (33.3%)	0
発声障害	3 (30.0%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (10.0%)	0	0	0
胸水	0	0	1 (33.3%)	0
肺動脈拡張	0	0	1 (33.3%)	0
胃腸障害	7 (70.0%)	0	2 (66.7%)	0
悪心	5 (50.0%)	0	0	0
口内炎	3 (30.0%)	0	0	0
上腹部痛	2 (20.0%)	0	0	0
便秘	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
下痢	2 (20.0%)	0	0	0
消化管浮腫	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
嘔吐	2 (20.0%)	0	0	0

	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**
腹部不快感	1 (10.0%)	0	0	0
消化不良	1 (10.0%)	0	0	0
歯肉出血	1 (10.0%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (10.0%)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (10.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (40.0%)	0	1 (33.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
皮膚乾燥	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	0
皮下出血	1 (10.0%)	0	0	0
爪の障害	1 (10.0%)	0	0	0
そう痒症	1 (10.0%)	0	0	0
発疹	1 (10.0%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0%)	0	0	0
関節痛	2 (20.0%)	0	0	0
四肢痛	2 (20.0%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (10.0%)	0	0	0
頚部痛	1 (10.0%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (40.0%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
蛋白尿	4 (40.0%)	1 (10.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
腎機能障害	1 (10.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0%)	2 (20.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
疲労	6 (60.0%)	2 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
末梢性浮腫	2 (20.0%)	0	2 (66.7%)	0
発熱	2 (20.0%)	0	0	0
治癒不良	1 (10.0%)	0	0	0
臨床検査	3 (30.0%)	0	1 (33.3%)	0
体重減少	2 (20.0%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (33.3%)	0

	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**
血中ビリルビン増加	1 (10.0%)	0	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	1 (33.3%)	0
総蛋白減少	0	0	1 (33.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0%)	0	0	0
ストーマ部発疹	1 (10.0%)	0	0	0
ストーマ部反応	1 (10.0%)	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 all grades

PGM=PRODOPS/AVE0005/OVERALL/CTD_2015_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_ted10089_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_ted10089_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:37)

表 20 - 重篤な TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	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	4 (40.0%)	3 (30.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
感染症および寄生虫症	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
歯肉炎	1 (10.0%)	0	0	0
肺炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
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）	0	0	1 (33.3%)	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (33.3%)	0
代謝および栄養障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (33.3%)	0
食欲減退	0	0	1 (33.3%)	0
低ナトリウム血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0

	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**
神経系障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
胃腸障害	0	0	1 (33.3%)	0
悪心	0	0	1 (33.3%)	0
肝胆道系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
胆管炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
高ビリルビン血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	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_sae_s_t_ted10089_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:39)

表 21 - 試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（TED10089 試験、固形癌、安全性解析対象集団、プライマリーSOC 及び PT 別）

	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	3 (30.0%)	2 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
感染症および寄生虫症	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0
歯肉炎	1 (10.0%)	0	0	0
肺炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
代謝および栄養障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
低ナトリウム血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0

	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**
神経系障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
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

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_rel_sae_s_t_ted10089_j_i.rtf (13NOV2015 - 4:39)

2.5　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（EFC11338［AFLAME］、日本を含むアジア共同第 III 相試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-2]

2.5.1　概要

表 22 - 概要（EFC11338 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC11338
治験の標題： OX を含む化学療法で増悪した mCRC 患者を対象とした、FOLFIRI 併用時の aflibercept の国際共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検臨床試験
治験調整医師：Dr. [redacted] China 及び Dr. [redacted] China
治験実施医療機関：アジア太平洋地域の 37 施設（中国、日本、シンガポール、香港及び台湾）
公表文献：なし
治験期間： **最初の被験者の登録日**：　2012 年 7 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：　2015 年 3 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 III 相
目的： **主要目的** 二次治療として FOLFIRI を投与する mCRC 患者を対象に、PFS がプラセボと比較して aflibercept で延長するかを検討する。 **副次目的** • 二次治療として FOLFIRI を投与する mCRC 患者を対象に、OS 及び RECIST（1.0）に基づく ORR を指標として、aflibercept の有効性をプラセボと比較する。 • 2 つの投与群における全般的な安全性を評価する。 • 特定の治験実施医療機関でランダム化した全被験者を対象に、aflibercept を静注したときの免疫原性（ADA の有無）を明らかにする（目標例数：ランダム化した被験者全体の 30%）。 **探索的目的** • 臨床評価項目とバイオマーカー（血漿及び腫瘍組織中のバイオマーカー）との関連性を探索的に評価する。 • 循環血中の分析対象を評価し、aflibercept の薬力学的作用を検討する。 • 遊離形及び結合形 aflibercept 濃度から aflibercept の薬物動態パラメータを推定し、薬物動態パラメータと臨床評価項目の相関性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

治験方法：

本試験は前方視的多施設国際共同ランダム化(2:1)二重盲検並行群間試験であり、二次治療として FOLFIRI を投与する mCRC 患者を対象に、PFS がプラセボと比較して aflibercept で延長するかを検討した。

ランダム化は IVRS を介して行い、以下の層別化因子を用いて、被験者を 2 つの投与群のいずれかに割り付けた。

- ECOG PS（0 又は 1）
- BV の投与歴（投与歴あり又はなし）

患者 / 被験者数：

予定：330 名　　ランダム化：332 名　　投与：332 名

評価：　有効性：332 名　　安全性：332 名　　薬物動態：95 名

バイオマーカー：295 名（Luminex Group 1）、108 名（Luminex Group 2）、329 名（ELISA）、217 名（腫瘍）

診断及び選択基準：

組織学的検査又は細胞診で結腸又は直腸の腺癌と診断された患者のうち、転移があり、根治療法と考えられる治療の適応外であり、測定可能病変（RECIST 1.0 に従う）を有する患者。転移に対する化学療法の治療歴は OX を含む 1 レジメンのみとし､OX を主体とする化学療法で治療中又は治療後に PD となった患者、あるいは OX を主体とする補助化学療法の完了後 6 ヵ月以内に再発した患者。

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）又は外観上識別不能なプラセボ

剤型：

Aflibercept のプラセボ：滅菌済みの 1 回使い切り 10 mL バイアル（密封）で供給した。

Aflibercept：添加剤として [redacted] mM リン酸塩、[redacted] mM クエン酸塩、[redacted] mM 塩化ナトリウム、[redacted]%（w/v）スクロース及び [redacted]%（w/v）ポリソルベート 20 を含有。pH [redacted]。Aflibercept 25 mg/mL を充填した滅菌済みの 1 回使い切り 10 mL バイアル（密封）で供給した。

投与経路：静注

用法・用量：

投与群 A：aflibercept 4 mg/kg を各サイクルの Day 1 に 1 時間静注。投与群 B：プラセボを各サイクルの Day 1 に 1 時間静注。

ロット番号：

プラセボ：[redacted]、[redacted]

Aflibercept：[redacted]、[redacted]、[redacted]

手違いにより、aflibercept 群にランダム化した一部の被験者に 1 回又は複数のサイクルでプラセボを投与し、その逆も生じた。この問題は、サノフィ社の治験チームから独立した外部の統計担当者によって試験期間中に発覚した。合計 198 名に対し、誤って割付けた治療キットを投与した。この割付ミスの影響で aflibercept とプラセボの両剤を投与した被験者に適切に対処するため、その後、治験実施計画書及び解析計画書（以下「SAP」）を変更した。

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

併用治療：IRI、5-FU 及び LV

剤型：市販製剤

投与経路：静注

用法・用量：

IRI 180 mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注し、同時に LV 400 mg/m^2 を 2 時間かけて点滴静注した後、5-FU 400 mg/m^2 を 2～4 分間で急速静注し、次に 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて持続静注した。

ロット番号：

IRI、5-FU 及び LV のロット番号の一覧は CSR 付録に記載した。

投与期間：

PD、許容できない毒性の発現又は被験者からの投与中止要請まで、投与を継続した。

観察期間：

投与期間中及び追跡調査期間中に被験者の状態を観察した。追跡調査は死亡又は OS のカットオフ日のいずれか早い時点まで継続した。OS のカットオフ日は最後の被験者が登録された日の 1 年後とした。

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

- PFS（割付日から RECIST に基づく腫瘍の PD が最初に観察された日又は原因を問わない死亡までの期間と定義）。画像診断に基づく腫瘍評価は盲検下で IRC が行い、被験者ごとに PD の有無を判定した。

副次評価項目：

- OS（割付日から原因を問わない死亡までの期間と定義）
- ORR（指定した解析対象集団の全被験者のうち、治験責任医師及び IRC により RECIST 1.0 に基づく CR 又は確定 PR と判定された被験者が占める割合と定義）

安全性：

AE（被験者からの報告又は治験責任医師の評価）。標準的な血液学検査、生化学検査及び尿検査。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

遊離形及び結合形の aflibercept：

遊離形及び結合形の aflibercept の両方を測定するため、血液検体を可能な限り採取した（日本を除くすべての治験実施医療機関で 50%を超える被験者から採取するよう規定）。採取時間は、aflibercept の注射開始前（注射前）、aflibercept の注射終了直前（注射開始 1 時間後）、並びにサイクル 1 の aflibercept / プラセボ注射開始 4、24 及び 336 時間後（サイクル 1 の終了時で、サイクル 2 の注射前）とした。

- 遊離形及び結合形 aflibercept の血漿中濃度は、バリデートされた ELISA 法により測定した（LLOQ はそれぞれ 15.6 ng/mL 及び 43.9 ng/mL）。結合形 aflibercept 濃度は、複合体濃度の測定値を複合体中に存在する aflibercept の分子量の割合で補正し、遊離形 aflibercept 換算量として示した。したがって、結合形 aflibercept 補正値の LLOQ（換算値 0.717 で補正）は、31.5 ng/mL であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

免疫原性：

サイクル 1 の投与前にすべての被験者から ADA 測定用検体を採取したほか、特定の状況下（注射に伴うグレード 2 以上のアレルギー反応が認められた場合、蛋白尿の 24 時間値が 3.5 g を上回った場合、又は血尿を伴う腎由来の蛋白尿が認められた場合）にも検体を採取した。一部の治験実施医療機関では、試験期間中にすべての被験者から、サイクル 1 の注射開始前、その後は 1 サイクルおきに Day 1 の投与前、aflibercept / プラセボ最終投与の約 30 日後（± 3 日）及び約 90 日後（± 7 日）に ADA 測定用検体を採取した（目標例数：総被験者数の約 30%）。

ヒト血清中の ADA を検出するため、抗体価をベースとしたブリッジング免疫アッセイを開発し、バリデートした。

バイオマーカー：

以下に示す各種バイオマーカーのデータを検討した。

- Luminex 法によりベースライン、投与期間中及び投与終了後（サイクル 1 の注射終了時、サイクル 2 又は 3 の aflibercept / プラセボ投与の 48 時間後、aflibercept / プラセボ最終投与の 30 日後）に測定した 107 種類の血漿中血管新生因子及び炎症性サイトカイン
- ELISA 法によりベースラインに測定した血漿検体中の遊離形 VEGF-A 及び PlGF
- 被験者の生検検体から作製した FFPE 保存検体を用いた RNAseq ベースの遺伝子発現プロファイリング（被験者ごとに 20,010 種類の遺伝子について遺伝子レベルでカウントデータを収集）

解析方法：

主要解析（PFS）のカットオフ日は、事前に盲検下で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（IRC 判定による PFS イベントが目標件数［249 件］に達すると予測された日）に設定した。データカットオフ日までに、275 件の PFS イベント（IRC 判定）が発生した。

解析対象集団：

ITT 集団はランダム化した全被験者とした。すべての有効性パラメータで、本集団を主要解析対象集団とした。

EP 集団は、ランダム化した全被験者のうち、登録時に測定可能病変があり、ベースライン後に腫瘍評価（早期の PD/ 死亡は除く）を行った被験者とした。本集団を ORR の解析の副次解析対象集団とした。

安全性解析対象集団は、ITT 集団のうち試験薬を 1 回以上投与（一部のみの投与を含む）した被験者とした。安全性の解析は本集団を対象に行った。安全性解析では、実際に投与した治験薬に基づいてデータを集計した。治験薬の割付ミスの問題により、安全性解析の安全性解析対象集団には 3 つの投与群（aflibercept 単独群、プラセボ単独群、治験薬混在群）が存在した。

薬物動態解析対象集団は、試験薬を投与し、サイクル 1 に aflibercept 濃度が評価可能な血液検体を採取した被験者とした。

血漿中バイオマーカーの EP 集団（ELISA 法）は、ITT 集団のうち、試験薬を投与し、ベースラインに血漿検体を採取し、かつ ELISA 法で分析可能であった被験者とした。

血漿中バイオマーカーの EP 集団（Luminex 法、Group 1 又は Group 2）は、ITT 集団のうち試験薬を投与し、Group 1 又は Group 2 でベースラインに血漿検体を採取し、かつ Luminex 法で分析可能であった被験者とした。

腫瘍組織中バイオマーカーの EP 集団は、ITT 集団のうちベースラインに腫瘍組織を採取し、RNA 塩基配列決定法で解析可能であった被験者とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

PFS の主要解析：

IRC の腫瘍評価に基づく PFS は、ランダム化時に使用した層別因子（BV 投与歴の有無［投与歴あり、なし］、ECOG PS［0、1］）によって調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。死亡又は PD が認められなかった被験者については、他の抗癌療法を開始したか否かにかかわらず、有効な腫瘍評価（PD のエビデンスが認められた場合を除く）を得た最後の日又は主要解析のカットオフ日のいずれか早い時点で打ち切りとした。HR の推定値とその 95%信頼区間を算出した。

Kaplan-Meier 法による PFS 曲線を作成した。PFS 中央値、PFS 生存率の推移及び対応する信頼区間を、Kaplan-Meier 推定値を用いて投与群別に示した。

PFS の主要解析は ITT 集団を対象に実施した。

PFS の感度解析：

SAP で事前に規定したとおり、PFS について 5 つの感度解析を実施した。

感度解析 1：割付ミスのなかった被験者のみを対象に、IVRS で割付けた投与群に基づいて、IRC 判定による PFS を解析した。

感度解析 2：割付ミスの影響が生じた被験者について、誤交付された治験薬の初回投与日で打ち切りとした。割付ミスのなかったその他の被験者は通常の PFS 解析手順に従って解析した。

感度解析 3：割付ミスがあった被験者のうち 10 名に、試験期間を通じて誤った治験薬を投与した。これらの被験者はいずれもプラセボ群にランダム化したが、実際には aflibercept を投与した。本感度解析ではこの 10 名を、割付ミスの影響が生じなかったその他 134 名の被験者（aflibercept 単独群及びプラセボ単独群）とともに、実際に投与した治験薬に基づいて分類し、IRC 判定による PFS を解析した。

感度解析 4：長期間（9 週）にわたり腫瘍評価で PFS（PD 又は死亡）イベントが確認されなかった被験者は打ち切りとした。また、PD と判定する前に他の抗癌療法を行った被験者も、後治療開始後の状態にかかわらず打ち切りとした。

感度解析 5：治験責任医師が判定した PFS のほか、治験責任医師が判定した臨床的な PD（症状を伴う増悪）に基づいて本解析を実施した。

副次評価項目の解析：

- OS：OS は、ランダム化時に使用した層別因子によって調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。試験期間中に死亡しなかった被験者については、生存を確認した最後の日又はカットオフ日で打ち切りとした。また、割付ミスのなかった被験者に対して同様の OS 解析を実施した。
- ORR：記述統計量及び正規近似による 95%信頼区間を用いて RR を要約した。

安全性データの解析：

安全性解析対象集団から収集した AE 及び臨床検査データを、3 つの投与群別に記述的に要約した。

AE については、TEAE を中心に評価した。投与開始前及び投与終了後に発現した AE はこれとは別に記載した。TEAE は MedDRA バージョン 17.1 でコード化して CSR を作成した。

免疫原性：

ADA の測定結果をベースライン時の抗体発現の有無別（陰性［欠測］又は陽性）及びベースライン後の評価時点別に要約することとした。また、ADA の測定結果（イベント発生時の測定結果を含む）を被験者別に一覧に示すこととした。

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

薬物動態：

遊離形及び結合形の aflibercept の母集団薬物動態を、頻回採血手順を採用した第 I 相試験の薬物動態データに基づく非線形混合効果モデルによって明らかにした。本解析の母集団推定値を、本試験の各被験者で薬物動態パラメータの個々のベイズ推定値を算出する際の事前分布に使用した。各被験者で推定した薬物動態パラメータ（遊離形 aflibercept の C_{max}、クリアランス、投与後 0 時間から注射後 336 時間時点までの AUC（以下「$AUC_{0\text{-}336h}$」）、AUC 及び V_{ss}、並びに結合形 aflibercept のクリアランス）は記述統計量を用いて要約した。サイクル 2 の投与前に測定した遊離形 aflibercept 濃度及び補正結合形 aflibercept 濃度は記述統計量を用いて要約した。

バイオマーカー：

バイオマーカー解析対象集団を対象に、PFS、OS 及び ORR の有効性解析を主要な臨床解析と同様の手法で実施した。血漿中バイオマーカーの記述的解析（バイオマーカーと臨床評価項目の相関性など）、経時的解析及び PFS の効果予測バイオマーカーを特定するための探索的解析を実施した。

試験結果の要約：

集団の特性：合計 332 名をランダム化し、このうち 109 名をプラセボ群、223 名を aflibercept 群に割付けた。投与群間で人口統計学的特性（性別、年齢、体重及び人種）及び抗癌療法の治療歴に偏りはなく、診断時の疾患特性は類似していた。

有効性：

ITT 集団を対象とした主要解析の結果、有効性の主要評価項目である PFS は aflibercept 群で 6.93 ヵ月（中央値、95%信頼区間：6.045～7.655）、プラセボ群で 5.59 ヵ月（中央値、95%信頼区間：4.632～6.111）であった（層別化 HR：0.629、95%信頼区間：0.488～0.812）。割付ミスのなかった被験者を対象とした感度解析でも、同様の治療効果（PFS 中央値：aflibercept 群で 6.05 ヵ月［95%信頼区間：4.961～8.148］、プラセボ群で 5.36 ヵ月［95%信頼区間：3.778～6.702］）（層別化 HR：0.665、95%信頼区間：0.421～1.05）が認められた。その他の感度解析でも、同様の治療効果が認められた。

PFS のサブグループ解析の結果は主要解析と一致し、aflibercept でプラセボより優れた治療効果が認められた（HR：1 未満）。

また、ITT 集団を対象に有効性の副次評価項目である OS を解析したところ、本解析でも aflibercept 群（中央値：14.59 ヵ月、95%信頼区間：13.175～16.460）のプラセボ群（中央値：11.93 ヵ月、95%信頼区間：10.086～14.292）と比較した延長効果が裏付けられた（層別化 HR : 0.794、95%信頼区間 : 0.606～1.042）。割付ミスのなかった被験者を対象とした感度解析でも、同様の治療効果（中央値：aflibercept 群で 14.13 ヵ月［95%信頼区間：9.823～17.511］、プラセボ群で 10.09 ヵ月［95%信頼区間：8.674～13.240］）（層別化 HR：0.785、95%信頼区間：0.494～1.248）が認められた。

ORR は、ITT 集団（aflibercept 群：18.4%、プラセボ群：3.7%）及び EP 集団（aflibercept 群：20.6%、プラセボ群：4.2%）共に、aflibercept 群の方がプラセボ群より高かった。

安全性：

本試験の 198 名の被験者において、aflibercept とプラセボを各々逆に 1 サイクル以上投与するという割付ミスが生じたため、すべての安全性解析はプラセボ単独群（33 名）、aflibercept 単独群（111 名）及び治験薬混在群（188 名）の 3 つの投与群で実施した。

安全性解析対象集団では、プラセボ単独群の 1 名を除く全被験者に TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE（高血圧、下痢、口内炎および口腔内潰瘍形成及び蛋白尿を含む）の発現率は、治験薬混在群（81.4%）又は aflibercept 単独群（75.7%）でプラセボ単独群（54.5%）より高かった。

死亡した被験者の割合は、治験薬混在群（70.2%）又は aflibercept 単独群（69.4%）と比べて、プラセボ

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

単独群（81.8%）で高かった。多くは PD による死亡であった。

重篤な TEAE の発現率は 3 つの投与群で同程度であった。発現率が最も高かった重篤な TEAE は胃腸障害（治験薬混在群、aflibercept 単独群、プラセボ単独群でそれぞれ 10.1%、9.0%及び 12.1%）であった。

投与中止に至った TEAE の発現率は、aflibercept 単独群（27.0%）で治験薬混在群（19.7%）及びプラセボ単独群（18.2%）より高かった。

同一系統の薬剤で発現することが知られる事象を、特に注目すべき事象に設定して解析した結果、治験薬混在群又は aflibercept 単独群とプラセボ単独群との間でみられた最も大きな相違は、高血圧の事象（それぞれ 35.6%、44.1%、3.0%）及び出血の事象（それぞれ 35.1%、36.9%、3.0%）に分類した TEAE の発現率であった。

FOLFIRI に関連するいくつかの毒性（下痢、口内炎および口腔内潰瘍形成、無力症［疲労 + 無力症］、感染症、体重減少）及び一部の血液毒性（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症など）の発現率は、aflibercept 単独群及び治験薬混在群で高かった。

ADA アッセイで陽性と判定された被験者はいなかった。

薬物動態：

サイクル 1 で aflibercept を投与した 95 名を対象に、母集団薬物動態解析法により個々の薬物動態パラメータを推定した結果、遊離形 aflibercept のサイクル 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336h}$ の平均値（CV%）は、それぞれ 63.9 µg/mL（14%）及び 5242 µg.h/mL（18%）（218 µg/day/mL に相当）であった。遊離形 aflibercept の平均クリアランスは 0.0418 L/h（21%）（1.00 L/day 及び 16.3 mL/day/kg［25%］に相当）、定常状態の分布容積は 6.81 L（13%）（110 mL/kg［14%］）であった。結合形 aflibercept の平均クリアランスは 0.00754 L/h（3%）（0.181 L/day 及び 2.97 mL/day/kg［19%］に相当）であった。

ADA アッセイで陽性と判定された被験者はいなかった。

バイオマーカー：

PlGF、VEGF-A 及び VEGFR-1 は、aflibercept 群（治験薬混在群及び aflibercept 単独群）でプラセボ単独群より有意に増加した。一方、VEGFR-3 及び ANG-2 は、プラセボ単独群と比べて aflibercept 群で有意に減少した。

ベースラインの血漿中濃度を用いた解析では、VCAM-1 及び ICAM-1 が aflibercept による治療効果の潜在的予測因子として特定された。

腫瘍組織中バイオマーカーを用いた解析では、CRC の intrinsic subtype 分類を適用した。C5 サブタイプの遺伝子特性（54 遺伝子）により、感受性と考えられる集団と非感受性と考えられる集団を規定することが可能であった。

結論：

治験薬の割付ミスの問題にかかわらず、aflibercept 群の PFS（中央値：6.93 ヵ月、95%信頼区間：6.045～7.655）はプラセボ群（中央値：5.59 ヵ月、95%信頼区間：4.632～6.111）（層別化 HR：0.629、95%信頼区間：0.488～0.812）と比較して延長し、主要評価項目を達成した。事前に規定した PFS の感度解析でも同様の治療効果が示され、主解析の結果が裏付けられた。

OS 及び ORR を指標とした有効性の副次評価項目でも良好な結果が得られ、aflibercept はプラセボより優れていることが示された。ITT 集団を対象とした OS の解析では、aflibercept 群（中央値：14.59 ヵ月）でプラセボ群（中央値：11.93 ヵ月）より延長した（層別化 HR：0.794、95%信頼区間：0.606～1.042）。

ITT 集団での ORR は、aflibercept 群（18.4%、95%信頼区間：13.3～23.5%）がプラセボ群（3.7%、95%信頼区間：算出せず）より大幅に高かった。

治験実施計画書の識別コード：EFC11338

グレード 3/4 の TEAE、及び死亡の発現率を除き、TEAE 及び重篤な TEAE の発現率は 3 つの投与群で同程度であった。死亡した被験者の割合はプラセボ単独群の方が高かった。グレード 3/4 の TEAE（高血圧、下痢、口内炎および口腔内潰瘍形成及び蛋白尿を含む）の発現率は、aflibercept 単独群及び治験薬混在群でプラセボ単独群より高かった。VEGF 阻害薬に特徴的な一部の TEAE（高血圧、出血［例：鼻出血］など）の発現率は、aflibercept 単独群及び治験薬混在群でプラセボ単独群より高かった。FOLFIRI に関連するいくつかの毒性（下痢、口内炎および口腔内潰瘍形成、無力症［疲労 + 無力症］、感染症、体重減少）及び一部の血液毒性（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症など）の発現率は、aflibercept 単独群及び治験薬混在群で高かった。本試験における aflibercept の安全性プロファイルは予想したとおりであり、新たな安全性上の懸念はみられなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.6　卵巣癌患者を対象とした単剤二重盲検試験（ARD6122、海外第 II 相試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-2]

2.6.1　概要

表 23 - 概要（ARD6122 試験）

治験実施計画書の識別コード：ARD6122

治験の標題：

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癌患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの有効性及び安全性を検討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

治験責任医師：

[redacted] MD, [redacted] MD, [redacted]

治験実施医療機関：11 ヵ国の 49 施設

公表文献：

Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5508

治験期間：

最初の被験者の登録日：2006 年 5 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：2010 年 3 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：

主要目的：

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（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）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 ORR を既存治療と比較する。

副次目的：

- 症状緩和効果（以下「CBR」）、奏効期間（以下「DR」）、腫瘍マーカー（CA-125）奏効率（以下「TMRR」）、無増悪期間（以下「TTP」）、腫瘍マーカー（CA-125）無増悪期間（以下「TTMP」）、PFS、及び OS を評価すること。
- Aflibercept を静注したときの安全性プロファイルを評価する。
- Aflibercept を静注したときの薬物動態（母集団薬物動態を含む）を明らかにする。
- Aflibercept を静注したときの免疫原性を明らかにする。
- Aflibercept 活性を有する可能性のある生物学的及び薬理遺伝学的マーカーを検討する。

治験実施計画書の識別コード：ARD6122

- 健康関連クオリティオブライフ（以下「HRQL」）を評価する。

治験方法：

進行卵巣癌患者に aflibercept の 2 用量（2 mg/kg 又は 4 mg/kg）を 2 週間間隔で静注する多施設共同ランダム化（1：1）二重盲検並行群間 2 段階第 II 相試験

Simon の Minimax 2 段階法を用いて、「真の」ORR が 15%以上である対立仮説に対して、「真の」ORR が 5%以下であるという帰無仮説を検討した。最初に奏効が認められてから 4～6 週後に腫瘍の画像評価で奏効を確認した。最終解析時に、入手した X 線写真のすべてを独立した第 3 者である中央読影機関が評価した。

患者 / 被験者数：

予定：200 名　　登録：218 名　　投与：215 名

評価：　有効性：ITT 集団：218 名　　評価対象集団：215 名

安全性：治験薬を投与した集団：215 名

薬物動態：209 名

診断及び選択基準：

- 組織学的に卵巣上皮腺癌（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）と確定している
- 進行性疾患の治療のための 2 つ以上の治療法での治療歴がある
- 白金製剤抵抗性疾患
- 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疾患
- 外科手術又は放射線療法による治療を行っておらず、コンピューター断層撮影（以下「CT」）又は磁気共鳴映像法（以下「MRI」）スキャンにより 1 方向で測定可能な 1 つ以上の腫瘍病変（RECIST に基づく）がある。

被験薬

治験薬：aflibercept

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず

用法・用量：A 群 4 mg/kg、B 群 2 mg/kg

ロット番号：カナダ及び米国：[redacted]、その他の実施国：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]

併用治療：なし

投与期間：最長 6 ヵ月

観察期間：ランダム化から 6 ヵ月以上の追跡調査

評価基準：

有効性：

有効性の主要評価項目は、RECIST に基づいて判定された ORR（CR 又は PR）とした。有効性の主解析の

治験実施計画書の識別コード：ARD6122

カットオフ日は、評価可能な最終被験者の割付後 6 ヵ月より前とし、評価可能なすべての被験者で有効性評価が行われた日とした。

副次評価項目：

- CBR－6 ヵ月以上の SD 又は RECIST に基づいて判定された PR 又は CR と定義
- DR－RECIST に基づく CR/PR と最初に確認された日から、PD と判定された日又は原因を問わず死亡した日のどちらか早い方までの期間と定義
- TMRR－Gynecologic Cancer Intergroup（以下「GCIG」）による定義で CA-125 反応が認められた評価可能な被験者の割合と定義
- TTP－割付日から RECIST に基づいて PD と判定された日までの期間と定義
- TTMP－割付日から GCIG 定義で PD と判定された日までの期間と定義
- PFS－割付日から RECIST に基づいて PD と判定された日又は原因を問わず死亡した日のどちらか早い方までの期間と定義
- OS－割付日から原因を問わず死亡した日までの期間と定義

その他の有効性評価項目は、腫瘍組織量のデータ、CA-125 腫瘍マーカー測定、及び腹水とした。

安全性：

NCI-CTCAE 3.0 版を用いて、臨床検査を含む AE を評価した。医学的な関連がある場合（症候性、治療を要する、治験薬の投与中止に至る、又は重篤性の基準を満たす場合と定義）に限り、臨床検査、バイタルサイン又は心電図の異常を AE として記録した。

以下の評価項目に関する情報を収集した：身体所見、臨床検査値、AE 及び SAE、併用薬及び治療薬、投与中止日及び中止理由。

Aflibercept 投与開始前に発現していた AE は別途要約した。投与開始前、投与期間中、及び投与期間終了後に発現した AE を、MedDRA の最新又は直前のバージョンによって評価し、種類、頻度、重症度、サイクル数、期間、重篤性、及び因果関係に関して要約した。臨床検査値異常については NCI-CTCAE 3.0 版に従って評価した。

Aflibercept 活性を有する可能性のある生物学的及び薬理遺伝学的マーカーのデータは別途示す。HRQL を評価するため、Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian（以下「FACT-O」、バージョン 4）質問票の適切な翻訳が存在する国で、それを用いて、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy マニュアルに従って評価した。

薬物動態：

評価可能な血液検体を用いて、安全性解析対象集団を対象に薬物動態解析を実施した。ピーク及びトラフ時の遊離形及び結合形 aflibercept 濃度を測定した。Aflibercept の第 I 相試験での推定値から、ベイズ法で aflibercept の薬物動態のパラメータを推定した。これらのデータは CSR 以外の報告書に示す。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

各サイクルの Day 1 の投与前､及びサイクル 1 の Day 1 の投与終了時に検体（遊離形 aflibercept 及び VEGF: aflibercept 複合体測定用血漿）を採取することとした。追加として 1 検体を治験薬最終投与から 60 ± 5 日後に採取した。

治験実施計画書の識別コード：ARD6122

解析方法：

腫瘍評価関連の有効性評価項目すべてについて、以下の 2 つの解析を実施した：主解析は IRC の評価データ、副次解析は治験責任医師の評価データに基づいて解析を実施した。

- 解析対象集団：試験デザインは、Simon の 2 段階デザインに基づいており、目標とする 80%の検出力を維持するには、投与群あたり 67 名の評価可能な被験者を要した。予定された中間解析での独立データモニタリング委員会（以下「IDMC」）による勧告に基づき、試験では被験者の募集を継続した。ランダム化した被験者の合計数に基づき、2 つの有効性解析対象集団及び 1 つの安全性解析対象集団を定義した。しかし、Simon のデザインに関する解析方法は、各投与群最初の 67 名の評価可能な被験者に基づいて実施した。さらに、アンメット・メディカル・ニーズがある被験者の部分集団は、米国食品医薬品局（以下「FDA」）の勧告に従って定義した。

解析対象集団及び部分集団を以下のように定義した：

- 有効性評価対象集団－ランダム化した後、ベースラインの腫瘍評価（CT 又は MRI）を実施し、aflibercept を投与したすべての被験者。この集団は主解析対象集団であり、主要及び一部の副次有効性評価項目の解析対象とした。被験者はランダム化した投与群に含めた。
- ITT 集団－ランダム化したすべての被験者を含めた。この集団は有効性の副次解析対象集団であり、有効性の主要、副次及びその他の評価項目の解析並びに人口統計学的データ及びベースラインのデータの要約の対象とした。すべての ITT 解析において、被験者はランダム化した投与群に含めた。
- 安全性解析対象集団－ランダム化した後、aflibercept を投与したすべての被験者で構成した。ランダム化せずに治験薬を投与した被験者に関しては、CSR に安全性データを示すが、安全性解析対象集団には含めないこととした。この集団を対象としたあらゆる解析では、被験者を実際にサイクル 1 で投与した薬剤の投与群に含めることとした。すべての安全性の評価項目はこの集団を対象として解析した。TEAE は MedDRA バージョン 13.1 でコード化して CSR を作成した。
- 部分集団－FDA からの勧告に基づき、ランダム化したすべての被験者をアンメット・メディカル・ニーズがある患者とし、この部分集団で ORR、PFS 及び OS を解析した。この部分集団には、ドキソルビシン投与後に進行した原発性又は二次性白金製剤抵抗性の被験者、ドキソルビシン投与後に進行した原発性白金製剤抵抗性の被験者、並びにドキソルビシン及びトポテカン投与後に進行した原発性又は二次性白金製剤抵抗性の被験者を含めた。

試験結果の要約：

有効性：

（有効性解析のデータカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）最初の 67 名の評価可能な被験者で奏効がみられた被験者数が各群 8 名未満であったため、IRC の評価で ORR 5%という Simon のデザインに基づく帰無仮説を否定することはできない。ORR の 95%信頼区間下限は 2 mg/kg 群でも 4 mg/kg 群でも 5%未満であったことから、全体的な EP 集団に関しても、同様の結論を下すことができる。

2 mg/kg 群では、IRC の評価での PFS 中央値は 13.0 週、OS 中央値は 59 週であった（95%信頼区間：41.6～84.1）。4 mg/kg 群では、IRC の評価での PFS 中央値は 13.3 週、OS 中央値は 49.3 週であった（95%信頼区間：37.4～62.7）。PFS 及び OS の結果に関して、2 つの投与群間で統計的な差は認められなかった。

アンメット・メディカル・ニーズのある部分集団は、ドキソルビシン投与後に進行した原発性又は二次性白金製剤抵抗性の被験者で構成した。ORR、PFS、及び OS の結果に関しては、4 mg/kg 群で数値は優れていたが、統計的に有意ではなかった。4 mg/kg 群の ORR は、IRC の評価では 6.3%、治験責任医師の評価では 9.4%であった。

ベースラインの FACT-O スコアから、特に精神的健康感、機能的健康感、及び卵巣の問題に関して、癌に

治験実施計画書の識別コード：ARD6122

よる QOL の低下が示唆された。両投与群において、投与中に FACT-O スコアの若干の（臨床的に重大ではない）低下が認められた。

安全性：

（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ）相対的な曝露量は両投与群で差はなく、被験者の約 90%で治験薬の減量は不要であった。2 mg/kg 群の被験者全員（106 名中 106 名）及び 4 mg/kg 群の被験者の 99.1%（109 名中 108 名）で、治験薬との因果関係の有無にかかわらず TEAE が発現した。発現率が高かった事象（被験者の 3 分の 1 以上で発現）は両投与群で類似していた。2 mg/kg 群で発現率が高かった事象は、高血圧、頭痛、悪心、疲労、食欲不振、発声障害、及び嘔吐であった（発現率の降順）。4 mg/kg 群で発現率が高かった事象は、高血圧、頭痛、発声障害、疲労、悪心、腹痛及び下痢であった（発現率の降順）。グレード 3/4 の事象は、2 mg/kg 群の 75.5%、4 mg/kg 群の 73.4%に発現した。グレード 3/4 の蛋白尿は、2 mg/kg 群の 9.4%、4 mg/kg 群の 7.3%に発現し、グレード 3/4 の高血圧は、2 mg/kg 群の 25.5%、4 mg/kg 群の 27.5%に発現した。治験薬との因果関係が否定できないグレード 3/4 の TEAE に関して、2 mg/kg 群と 4 mg/kg 群の間で 2%を上回る差がみられた事象はなかった。死亡の大多数は PD に起因するものであった。治験薬との因果関係が否定できない致死的な TEAE は、各投与群で 1 件発現した。

被験者 5 名で ADA 陽性反応が検出されたが、いずれも抗体価は低かった。

薬物動態：

2 用量の投与中、遊離形 aflibercept の C_{trough} は測定可能であり、結合形 aflibercept の C_{trough} は 2 用量とも同程度で定常状態に達した。

結論：

2 mg/kg 群では、IRC の評価での PFS 中央値は 13.0 週、OS 中央値は 59 週であった（95%信頼区間：41.6、84.1）。4 mg/kg 群では、IRC の評価での PFS 中央値は 13.3 週、OS 中央値は 49.3 週であった（95%信頼区間：37.4～62.7）。PFS 及び OS の結果に関して、2 つの投与群間で統計的な差は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない全グレードの TEAE で、2 mg/kg 群で発現率が高かった事象は、高血圧、頭痛、発声障害、疲労、無力症、蛋白尿、関節痛、食欲不振、及び悪心で、4 mg/kg 群で発現率が高かった事象は、高血圧、発声障害、頭痛、疲労、悪心、蛋白尿、関節痛、無力症、及び下痢であった。

グレード 3/4 の蛋白尿は 2 mg/kg 群の 9.4%、4 mg/kg 群の 7.3%に発現し、グレード 3/4 の高血圧は、2 mg/kg 群の 25.5%、4 mg/kg 群の 27.5%に発現した。

IRC の評価では、有効性の主要評価項目である ORR が 5%を上回るとする治験実施計画書で定義された基準を、本試験は満たさなかった。

追加データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：安全性データのカットオフ日以降、14 名の被験者に aflibercept の投与を 12 サイクル以上継続した（範囲 12～72 サイクル）。14 名に発現した TEAE は、中間報告での事象と同様であり、aflibercept の安全性プロファイルの全般的な変更はなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7　卵巣癌患者を対象とした単剤非盲検試験（ARD6772、海外第 II 相試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-3]

2.7.1　概要

表 24 - 概要（ARD6772 試験）

治験実施計画書の識別コード：ARD6772

治験の標題：

再発症候性の悪性腹水（以下「SMA」）を伴う進行卵巣癌患者を対象に、aflibercept の 2 週間間隔での静注を検討する多施設共同非盲検単群試験

多施設共同 / 多国籍

公表文献：

N. Colombo, G. Mangili, S. Mammoliti, M. Kalling, B. Tholander, L. Sternas, G. Buzenet, D. Chamberlain. Aflibercept (VEGF Trap) for advanced epithelial ovarian cancer (EOC) patients (pts) with symptomatic malignant ascites: Preliminary results of a pilot study [Abstract in ASCO 2008; Control/Tracking Number: 08-AB-31357-ASCOAM Activity: Abstract Submission Current Date/Time: 1/8/2008 1:45:31 PM]

治験期間：

最初の被験者の登録日：2006 年 10 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：2008 年 11 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：

主要目的：

再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者を対象に、反復穿刺奏効率（以下「RPRR」）を推定する。

副次目的：

- 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者における aflibercept の全体的な安全性及び忍容性を推定する。
- 反復穿刺までの期間（以下「TRP」）及び 60 日間の穿刺の頻度（以下「FOP」）に及ぼす aflibercept 投与の影響を推定する。
- 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者における PFS 及び OS に及ぼす aflibercept 投与の影響を推定する。
- Aflibercept を投与した再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者において、ヒト ADA が発生するかどうかを明らかにする。

治験方法：

再発 SMA を伴う進行卵巣上皮癌（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）患者を対象に、aflibercept の静注が RPRR に及ぼす影響を推定することを目的とした多施設共同、非盲検、単群試験。月に 1～4 回の穿刺治療を要し、適格性基準を満たす被験者を組み入れ、aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で 1 時間投与した。

治験実施計画書の識別コード：ARD6772

主要評価項目は、登録前の直近 3 回の穿刺の間の 2 期間の平均と比較した TRP（登録日から登録後最初の穿刺日までの日数）の 2 倍以上の増加と定義する反復穿刺奏効（以下「RPR」）とした。有効性の主要評価項目の主解析では、「真の」RPRR が 60%以上であるという対立仮説に対して、「真の」RPRR が 20%以下であるという帰無仮説を検定した。

患者 / 被験者数：

予定：15 名	登録：16 名	投与：16 名
評価：有効性：16 名	安全性：16 名	薬物動態：16 名

診断及び選択基準：

- （治験実施計画書 Amendment1 に従って変更）：月に 1～4 回の頻度で過去 3 回以上穿刺治療を要した進行卵巣上皮癌（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）に起因する SMA のある患者
- 治療中又は治療後の疾患の再発又は進行によって定義される白金製剤抵抗性疾患、又は薬物不耐容
- 治療中又は治療後の疾患の再発又は進行によって定義されるトポテカン若しくはリポソーム化ドキソルビシン抵抗性疾患、又は薬物不耐容
- 腹部不快感、腹部膨満、又は腹痛の症状を認めて Day 1 に穿刺を行い、1 L 以上の腹水を除去した被験者
- ECOG PS が 2 以下の患者

被験薬

治験薬：aflibercept

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず

用法・用量：4.0 mg/kg を 2 週間間隔で 1 時間静注

ロット番号：[redacted]、[redacted]、及び[redacted]

併用治療：なし

投与期間：

穿刺から回復した後、被験者を登録し、投与期間の Day 1 とした。穿刺からの回復及び登録後 1 日以内に aflibercept 4.0 mg/kg を静注し、投与中止基準の定義に合致するまで 2 週間間隔で投与を継続した。

観察期間：一定の期間を設けず、3 ヵ月以上（30 日のスクリーニング期間及び 60 日の追跡調査期間を含む）

評価基準：

有効性：

RPRR の推定。各穿刺日、穿刺量、腹水の特徴、穿刺を実施する主な理由を記録した。データカットオフ日（組み入れたすべての被験者を登録後 6 ヵ月以上追跡した日、試験を中止した日、又は登録後最初の穿刺日のうちの最も早い日と定義）まで有効性の主要評価項目を評価するためにすべての被験者を追跡した。

安全性：

AE、臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、心電図、及び ADA

治験実施計画書の識別コード：ARD6772

検査に基づいて、安全性及び忍容性を評価した。

薬物動態：

Aflibercept 4 mg/kg を2週間間隔で投与した後､各サイクルの終了時に遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} を測定した。サイクル 3 以降（定常状態）は、各被験者の遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} の中央値を算出し、これらの値の平均値を推定した。遊離形対結合形比を C_{trough} に基づいて算出した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

治験実施計画書に規定された間隔で、薬物動態解析及び ADA 測定のための静脈血検体をすべての被験者から採取した。

遊離形 aflibercept 及び VEGF：

Aflibercept 複合体の血漿中濃度をバリデートされた ELISA 法で測定した。

解析方法：

ITT 集団は、試験に登録したすべての被験者（n = 16）と定義した。安全性解析対象集団は、治験薬である aflibercept を投与したすべての被験者（n = 16）と定義した。

ITT 集団に基づき、有効性評価項目を記述的に要約した。RPR を達成した被験者の数及び割合を要約し、割合に関して正確な 95%信頼区間と共に示した。有効性の主要評価項目の主解析では、「真の」RPRR が 60%以上であるという対立仮説に対して、「真の」RPRR が 20%以下であるという帰無仮説を検定した。RPR が認められた被験者が 15 名中 5 名以下であったときには、データの解析でさらなる調査が必要であると示唆される場合を除き、薬剤の治療効果を無効とみなした。有効性の副次評価項目である PFS と OS は time-to-event 解析によって要約した。TRP についても、time-to-event 解析を行うとともに、記述統計量を用いて要約した。これらの評価項目のカプランマイヤー曲線も示した。記述統計量を用いて、60 日間の FOP を要約した。

安全性解析対象集団に基づき、安全性の評価項目、臨床検査評価項目、及び ADA を記述的に要約した。安全性の主解析は、TEAE に基づき、MedDRA バージョン 11.1 に従い、種類、頻度、重症度、重篤性、及び aflibercept との因果関係の有無に関して要約した。NCI-CTCAE 3.0 版を用いて、臨床検査値異常を評価した。

試験結果の要約：

有効性：

主要評価項目の RPR（登録前の直近 3 回の穿刺の間の 2 期間の平均［ベースラインの穿刺間隔］と比較した TRP の 2 倍以上の増加と定義）は、被験者 16 名中 10 名（62.5%）で認められた。TRP 解析の結果から、TRP の平均値はベースラインの平均穿刺間隔の 4.1 倍であった。60 日間の FOP の平均値は 1.5 であり、TRP、PFS 及び OS のカプランマイヤー推定値はそれぞれ 76.0 日、59.5 日、及び 92.0 日であった。この集団の RPRR は 62.5%である（95%信頼区間：0.3543～0.8480）。従って、対立仮説が支持され（「真の」RPRR は 60%以上）、帰無仮説は却下できる。以上のことから、aflibercept は有効であると考えられた。

治験実施計画書の識別コード：ARD6772

安全性：

曝露データの中央値（範囲）は以下のとおり：

- 曝露期間：7.1 週（2～58 週）
- サイクル数（各 14 日間）：3.5 サイクル（1～28）
- 累積投与量：14.0 mg/kg（3～112 mg/kg）
- 実際の用量強度：1.909 mg/kg/ 週（1.59～2.04 mg/kg/ 週）
- RDI：0.954（0.8～1.02）、実際の用量強度は予定された用量強度とほぼ同一であることが示唆された。

被験者 16 名全員に TEAE が発現した。Aflibercept との因果関係の有無を問わず、発現した被験者数が多かった TEAE は嘔吐（9 名）、高血圧（7 名）、腹痛及び悪心（各 6 名）、腸閉塞、無力症及び食欲不振（各 5 名）であった。グレード 3/4 の TEAE は 13 名に発現し、うち 2 名に発現した 3 件（高血圧及び体重減少、並びに腸管穿孔）は治験薬との因果関係ありと評価された。

被験者 2 名が TEAE（腸管穿孔及び全身健康状態低下）で治験薬の投与を中止した。腸管穿孔はサイクル 1 に発現し、外科手術後に回復した。本試験に参加した被験者 16 名中 15 名が死亡した。多く（10 名）は最終投与後 60 日以内の死亡であった。1 名の死因は AE（基礎疾患によるサイクル 1 の全身健康状態低下）であり、事象と aflibercept の因果関係なしと評価された。その他の 14 名の死因は PD であった。

被験者 15 名に重篤な TEAE が発現し、13 名にグレード 3/4 の重篤な TEAE が発現し、うち 1 名（上記の腸管穿孔）では、事象と aflibercept の因果関係ありと評価された。発現した被験者数が多かった重篤な TEAE は腸閉塞（5 名）、嘔吐（4 名）、及び悪心（2 名）であった。

発現した被験者数が多かった NCI-CTCAE グレード 3/4 の臨床検査値異常は、低アルブミン血症（3 名）、部分トロンボプラスチン時間延長、及びリンパ球減少症（各 2 名）であった。臨床検査の評価でグレード 1/2 の蛋白尿が 13 名に発現した。グレード 3/4 の蛋白尿は発現せず、AE としての蛋白尿は発現しなかった。臨床的に重要な異常（以下「PCSA」）に合致する異常が、SBP（6 名）、DBP（2 名）、及び心拍数（3 名）で認められた。

ADA 反応陽性の被験者はいなかった。

薬物動態：

遊離形 aflibercept の最高濃度の平均値 ± SD（サイクル 1 の注射終了時に測定）は 85.2 ± 22.3 µg/mL であった。この時点での結合形 aflibercept 濃度は LOQ を下回っていた（0.0439 µg/mL）。遊離形 / 結合形 aflibercept 比の全被験者での平均値 ± SD（サイクル 2 以降の中央値に基づき算出）は 1.10 ± 0.89 であった。投与期間全体で遊離形 aflibercept の C_{trough} が測定可能であったことから、aflibercept 4 mg/kg の 2 週間隔での投与は、内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分であることが示唆された。

結論：

RPR（TRP が投与前と比較して 2 倍に増加）は、被験者 16 名中 10 名（62.5%）で認められた。この集団の RPRR は 62.5%であった（95%信頼区間：0.3543～0.8480）。従って、対立仮説（「真の」RPRR は 60%以上）が支持され、帰無仮説は却下できる。以上のことから、aflibercept は有効であると考えられた。この裏付けとして、TRP 解析の結果から、TRP の平均値はベースラインの平均穿刺間隔の 4.1 倍であった。60 日間の FOP の平均値は 1.5 であり、TRP、PFS 及び OS のカプランマイヤー推定値はそれぞれ 76.0 日、59.5 日、及び 92.0 日であった。

すべての被験者で TEAE が発現した。発現した被験者数が多かった TEAE は、嘔吐（9 名）、高血圧（7 名）、腹痛及び悪心（各 6 名）、腸閉塞、無力症及び食欲不振（各 5 名）であった。

治験実施計画書の識別コード：ARD6772

この被験者集団に aflibercept 4 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときの忍容性は全般的に良好であった。

投与期間中、遊離形対結合形 aflibercept 濃度の比は 1 : 1 を上回っていたことから、この被験者集団に対する aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与は、内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分であることが示唆された。

ADA 反応陽性の被験者はいなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.8　卵巣癌患者を対象とした単剤二重盲検 / 非盲検試験（EFC6125、海外第 II 相試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-4]

2.8.1　概要

表 25 - 概要（EFC6125 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC6125
治験の標題： 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの効果を検討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
治験責任医師：[redacted], MD, PhD（治験実施計画書 Amendment 1 で追加）
治験実施医療機関：多施設共同 / 国際共同： 7 ヵ国（ベルギー、カナダ、ハンガリー、インド、イスラエル、英国、米国）の 23 施設
公表文献：なし
治験期間： **最初の被験者の登録日**：2006 年 7 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：2009 年 10 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 II 相
目的： **主要目的**： 再発 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。 **副次目的**： • 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者における aflibercept の全体的な安全性及び忍容性を評価する。 • 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者における腹水による影響（以下「AIM」）及び 60 日間の FOP に及ぼす aflibercept 投与の影響をプラセボと比較する。 • 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者において、ヒト ADA が発生するかどうかを明らかにする。 • 定常状態での遊離形及び結合形 aflibercept のトラフを測定する。 • 再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者を対象とし、AIM 質問票の英語以外のバージョンの文面及び内容の妥当性を確認し、AIM 質問票の構成概念の妥当性、信頼性、及び反応性を含む精神測定特性を確立する。これらの結果は別途報告する。

治験実施計画書の識別コード：EFC6125

治験方法：

穿刺治療を行った再発 SMA を伴う進行卵巣上皮癌（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）患者を対象に、aflibercept の静注が TRP に及ぼす影響をプラセボと比較する多施設共同、ランダム化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。月に 1～4 回の穿刺治療を要し、適格性基準を満たす SMA 患者を組み入れ、aflibercept 4.0 mg/kg 静注又はプラセボにランダムに割付けた。二重盲検下で 60 日以上、最長 6 ヵ月間、2 週間間隔で投与した。割付後に穿刺を行った被験者は、二重盲検下での投与 60 日後に非盲検下で aflibercept を投与できることとした。6 ヵ月後、被験者は非盲検下で aflibercept の投与を継続する、又は試験を中止することとした。試験中、他の抗癌治療の併用は認めなかった。

患者 / 被験者数：

予定：54 名　　ランダム化：55 名　　投与：58 名（3 名はランダム化せずに投与）

評価：　有効性：55 名（プラセボ 26 名、aflibercept 29 名）

安全性：55 名（プラセボ 25 名、aflibercept 30 名）

最終的に、43 名の被験者に aflibercept を投与した：うち 10 名はプラセボ群、30 名は aflibercept 群に割り付けた被験者、3 名はランダム化せずに aflibercept を投与した被験者。

薬物動態：42 名

診断及び選択基準：

- 月に 1～4 回の頻度で過去 2 回以上穿刺治療を要した進行卵巣上皮癌（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）に起因する SMA（国際疾病分類第 10 版、臨床修正コード C78.6）のある 18 歳以上の女性患者
- 治療中又は治療後の疾患の再発又は進行と定義する白金製剤への抵抗性、又は薬物不耐容
- 治療中又は治療後の疾患の再発又は進行と定義するトポテカン又はリポソーム化ドキソルビシンへの抵抗性、又は薬物不耐容
- 腹部不快感、腹部膨満感、又は腹痛の症状を認めて Day 1 に穿刺を行い、1 L 以上の腹水を除去した患者
- ECOG PS が 2 以下の患者

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：バルク緩衝水溶液。pH[redacted]。リン酸ナトリウム[redacted] mM、クエン酸ナトリウム[redacted] mM、塩化ナトリウム[redacted] mM、[redacted]%（w/v）ポリソルベート 20、及び [redacted]%（w/v）スクロース含有。プラセボ 4 mL を含有する密封滅菌単回使用 5 mL バイアルで供給される。

用法・用量：aflibercept 4.0 mg/kg、又はプラセボを 2 週間間隔で 1 時間静注（二重盲検下で割付けた A 群、又は B 群）

ロット番号：

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（aflibercept）及び[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（プラセボ）

治験実施計画書の識別コード：EFC6125

併用治療：なし

投与期間：

二重盲検下で 60 日以上、最長 6 ヵ月間、2 週間間隔で投与した。許容できない毒性、被験者からの中止の申し出、別の抗癌治療を必要とする PD が認められた場合には、時期を問わず中止できることとした。ランダム化後に穿刺を行った場合には、二重盲検下での投与 60 日後に非盲検下で aflibercept を投与できることとした。6 ヵ月後、被験者は非盲検下で治験薬の投与を継続する、又は試験を中止することとした。二重盲検下での投与期間は、ランダム化から死亡、二重盲検下でのランダム化から 6 ヵ月後、非盲検下での初回投与前日（非盲検下で投与する被験者の場合）、又は二重盲検下での投与の最終来院日（非盲検下で投与しない被験者の場合）のいずれか最も早い日までと定義した。二重盲検下での投与の最終来院は、二重盲検下での最終投与から 14 日以上経過した後の最初の来院である。このような来院がなかった場合、最終投与日＋14 日又は死亡日のどちらか早い方を二重盲検下での投与の最終来院日とした。主要評価項目として扱う二重盲検下の部分期間は、ランダム化後二重盲検下で治験薬を投与している間に最初に穿刺を行うまでの期間とした。ランダム化後二重盲検下で治験薬を投与している間に穿刺を行わなかった場合には、主要評価項目として扱う部分期間を二重盲検下の期間と同一とした。

観察期間：

Day 1 の条件を満たす穿刺前の 30 日間のスクリーニング期、その後の Day 1 のランダム化（Day 1 又は Day 2 の初回投与）、二重盲検投与期（最低 60 日）、任意の非盲検継続投与期（治験薬の投与で効果が持続する限り継続）、及び治験薬の最終投与後 60 日間の追跡調査期間（投与終了時来院、及び最終投与後 30 日及び 60 日目の来院）。

評価基準：

有効性：

主要評価項目は TRP とし、ランダム化した日からランダム化後最初に穿刺を行うまでの日数と定義した。主要評価項目の評価は、6 ヵ月間継続した（試験中止又はランダム化後最初に穿刺を行う日のどちらか早い方まで）。

副次評価項目は、AIM（ランダム化からランダム化後の最初の穿刺まで）及び 60 日間の FOP（二重盲検投与期）であった。

安全性：

以下の情報を収集することによって、安全性及び忍容性を評価した：体重及びバイタルサイン（体温、血圧、心拍数、呼吸数）を含む身体所見、臨床検査データ、完全血球算定及び臨床生化学検査、臨床的に必要なその他の検査（12 誘導心電図）、AE 及び SAE、併用薬及び併用治療、投与中止日及びその理由。

本試験では、NCI-CTCAE 3.0 版を用いて、臨床及び臨床検査の AE を評価した。臨床検査、バイタルサイン、又は心電図の異常は、医学的に重大な場合（症候性、治療を要する、中止に至る又は重篤性基準に合致する）に限り、AE として記録した。

薬物動態：

遊離形 aflibercept は、サイクル 1 の投与終了時にのみ測定した（最高濃度）。4 mg/kg を 2 週間間隔で投与した後、各サイクルの終了時にも遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} を測定した。サイクル 3 以降（定常状態）は、各被験者の遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} の中央値を算出し、これらの値の平均値を推定した。遊離形対結合形比を遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} と同様に算出した。

治験実施計画書の識別コード：EFC6125

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

治験実施計画書に規定された間隔で、薬物動態解析及び ADA 測定のための静脈血検体をすべての被験者から採取した。

遊離形 aflibercept 及び VEGF：

Aflibercept 複合体の血漿中濃度をバリデートされた ELISA 法で測定した。

解析方法：

ITT 集団は、進行卵巣癌（卵管癌及び原発性腹膜腺癌を含む）に伴う再発性 SMA を有し、本試験でランダム化したすべての被験者と定義した。安全性解析対象集団は、ランダム化後治験薬である aflibercept 又はプラセボを投与したすべての被験者と定義した。

有効性：

有効性の主要評価項目（TRP）を含む有効性評価項目の解析を修正 ITT 集団で実施した。Van Elteren 検定（time-to-event データに対しては Wilcoxon 検定）を用いて、A 群と B 群の投与群間差を比較した。有効性の主要評価項目の主解析は、ランダム化前の直近 2 回の穿刺間の時間間隔（2 週間以内の場合と 2 週間を上回る場合）によって層別化した。最初の被験者 28 名がランダム化後に穿刺を行った後又は 2 ヵ月以上評価を継続した後（いずれか早い方）、TRP の中間解析を実施した。TRP の中間解析及び最終解析の基準となる有意水準は、それぞれ 0.001 及び 0.049 とした。

安全性：

安全性解析対象集団に基づき、安全性の評価項目、臨床検査評価項目、ADA、薬物動態解析項目、血清中 CA-125 腫瘍マーカー、及びその他の生物学的評価項目の解析を実施した。安全性の主解析は、種類、頻度、重症度、重篤性、及び因果関係に関して要約した TEAE に基づいて実施した。TEAE は MedDRA バージョン 13.1 でコード化して CSR を作成した。

CSR の要約表には、ランダム化した被験者集団（n = 55）の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までのすべての投与、有効性及び安全性データを含めた。これらはランダム化した被験者集団の有効性データとして完全であり、投与及び安全性データとしてほぼ完全である。ランダム化せず治験薬を投与した被験者（n = 3）の投与及び主な安全性データを、一覧に詳細に文章で要約する。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日以降も継続した被験者（n = 3、うち 1 名はランダム化せず治験薬を投与した被験者）の投与及び安全性データの詳細も一覧に示す。

薬物動態：

遊離形及び結合形 aflibercept 濃度の解析を実施した。

試験結果の要約：

有効性：

主要評価項目：プラセボと比較して、aflibercept では TRP が統計的に有意に延長した（最小二乗［以下「LS」］平均で 23.3 日から 55.1 日に延長、p = 0.0019）。カプランマイヤー解析に基づく TRP の中央値は、プラセボ群と aflibercept 群でそれぞれ 18.0 日と 49.0 日であった。この感度解析の結果から、主解析の結果が裏付けられた。

副次評価項目：

60 日間の穿刺頻度－ランダム化後最初の 60 日間の FOP は、プラセボ群と比較して aflibercept 群で有意に少なかった（およそ半数、p = 0.0035）。

AIM と AUC の関係－AIM と AUC の関係は、ランダム化からランダム化後最初の穿刺までの期間全体での

治験実施計画書の識別コード：EFC6125

AIM スコアの全体的な改善（プラスの値）又は悪化（マイナスの値）を示す。AIM のプラスの大きな AUC は、症状の改善を示す。この評価項目に関して評価可能な被験者は 55 名中 31 名（56%）であった。プラセボと比較して、aflibercept では統計的に有意な症状の改善が認められた（p = 0.016）。

探索的評価項目：

無穿刺生存期間の中央値は、aflibercept 群（42.0 日）では、プラセボ群（18.0 日）と比較して有意に長かった（p = 0.0008）。

OS：

OS のカプランマイヤー曲線から、2 つの投与群間で有意差は認められなかった。OS の中央値はプラセボ群で 16.0 週、aflibercept 群で 12.9 週であった。OS の aflibercept 群対プラセボ群の HR は 1.02 であった（95%信頼区間：0.56～1.86）。

安全性：

曝露データの中央値（範囲）は以下のとおり：

曝露期間：

- 二重盲検投与期：aflibercept 群 9.00 週、プラセボ群 6.29 週
- 投与期全体*：aflibercept 群 11.36 週、プラセボ群 6.29 週

サイクル数：

- 二重盲検投与期：aflibercept 群 4.00（1.0～13.0）、プラセボ群 3.00（1.0～5.0）
- 投与期全体*：aflibercept 群 5.50（1.0～31.0）、プラセボ群 3.00（1.0～23.0）

RDI：

- 二重盲検投与期：aflibercept 群 0.96（0.66～1.11）、プラセボ群 0.97（0.77～1.02）
- 投与期全体*：aflibercept 群 0.96（0.78～1.11）、プラセボ群 0.97（0.77～1.06）

*投与期全体には二重盲検投与期と非盲検投与期が含まれる。

二重盲検投与期では、治験薬との因果関係を問わず、被験者 53 名（96.4%）に TEAE が発現した。Aflibercept 群で、SOC で発現率が高かった TEAE は胃腸障害（主に嘔吐及び下痢）、呼吸障害（主に発声障害、咳嗽、及び呼吸困難）、筋骨格系障害（背部痛、筋痙縮、及び筋力低下）、神経系障害（主に頭痛）、感染症（主に肺炎）、血管障害（主に高血圧）、及び腎障害（主に蛋白尿）であった。

二重盲検投与期では、VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE の発現率は aflibercept 群が高く、腸管穿孔（3 件）、VTE（深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 1 件）、高血圧（5 件）、蛋白尿（3 件）、及び鼻出血（2 件）は、aflibercept 群のみで発現した。一方、プラセボ群では、直腸出血と膣出血が各 1 件発現した。可逆性後白質脳症症候群及び骨壊死は発現せず、創傷治癒と関連する事象も発現しなかった。Aflibercept 群では、二重盲検投与期に、胃腸障害及び呼吸器障害の SOC の重篤な TEAE の発現率が高かった。：

- Aflibercept 群では、3 名が腸管穿孔で死亡し、うち 2 名では、治験責任医師は死因を PD（腸穿孔）と評価した。残りの 1 名では死因を TEAE 自体（腸管穿孔）とし、治験薬との因果関係が否定できないと評価した。
- プラセボ群では、結腸癭（糞癭）による致死的な敗血症が 1 件発現した。
- Aflibercept 群ではグレード 3/4 の呼吸困難が 5 件発現した（4 件は因果関係なし、1 件は肺塞栓症の疑いで治験薬との因果関係が否定できないと評価された）。

治験実施計画書の識別コード：EFC6125

二重盲検投与期では、aflibercept 群 5 名、プラセボ群 5 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。死亡に至った TEAE は 8 件（aflibercept 群 6 件、プラセボ群 2 件）発現し、いずれも PD に起因するものではなかった。このうち 4 件（いずれも aflibercept 群）は、治験薬との因果関係が否定できないと評価された（腸管穿孔、呼吸困難、肺炎、及び原因不明の死亡）。死亡に至った TEAE 8 件の発現時期は以下のとおり：

- 二重盲検期：プラセボ群 2 件（敗血症、誤嚥）、aflibercept 群 5 件（呼吸困難 2 件、腸管穿孔、肺炎、及び誤嚥性肺炎）
- 非盲検期：aflibercept 群 1 件（原因不明の死亡）

最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の内訳を試験期間別に以下に示す：

- 二重盲検期：プラセボ群では、2 名の死因が AE、6 名の死因が PD であったのに対し、aflibercept 群では、5 名の死因が AE、12 名の死因が PD（消化管穿孔の 2 名を含む）であった。
- 非盲検期：プラセボ群では、3 名の死因が PD であったのに対し、aflibercept 群では、1 名の死因が「原因不明」、4 名の死因が PD であった。
- 二重盲検期及び非盲検期：プラセボ群では、2 名の死因が AE、6 名の死因が PD であったのに対し、aflibercept 群では、5 名の死因が AE、1 名の死因が「その他の原因」、及び 16 名の死因が PD（消化管穿孔の 2 名を含む）であった。

薬物動態：

サイクル 1 の終了時に推定した遊離形 aflibercept 濃度のピークの平均 ± SD は、二重盲検期と非盲検期でそれぞれ 69.8 ± 29.7 µg/mL（N=20）及び 62.1 ± 29.5 µg/mL（N=15）であった。この時点で、結合形 aflibercept 濃度は LOQ を下回っていた（0.0439 µg/mL）。投与期間全体で遊離形 aflibercept の C_{trough} が測定可能であったことから、aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与は、内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分であることが示唆された。サイクル 3 以降の遊離形 aflibercept 濃度の推定平均値は、二重盲検期と非盲検期でそれぞれ 5.33 ± 3.67 µg/mL（N=15）及び 5.10 ± 5.29 µg/mL（N=19）であった。結合形 aflibercept の C_{trough} は治験薬の投与開始後の 2 ヵ月間は増加し、その後投与終了までに定常状態に達した。定常状態（サイクル 3 以降）の結合形 aflibercept 濃度の推定平均値は、二重盲検期と非盲検期でそれぞれ 3.02 ± 1.29 µg/mL（N=16）及び 3.49 ± 1.48 µg/mL（N=17）であった。2 週間間隔での投与後、サイクル終了時の遊離形 / 結合形 aflibercept 比の平均 ± SD は、二重盲検期と非盲検期でそれぞれ 1.86 ± 1.30（N=15）及び 1.52 ± 1.03（N=16）であった。

結論：

様々な前治療を行った再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者の集団を対象に aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注したところ、有効性の主要目的を達成した：プラセボと比較して TRP が 23.3 日から 55.1 日に有意に延長し、差は 31.8 日であった（95%信頼区間：10.56～53.05、p 値：0.0019）。二重盲検期の投与期間中央値は、aflibercept 群とプラセボ群でそれぞれ 9 週（4 サイクル）と 6.29 週（3 サイクル）であった。最初の 60 日間で FOP が減少し（aflibercept 群 2.7、プラセボ群 5.3［副次評価項目］）、同時に症状が改善した（本試験用にデザインされバリデートされた腹水症状に関する質問票を用いた）ことから、aflibercept の有効性が裏付けられた。

OS の中央値は、aflibercept 群（N=29）で 12.9 週/90 日（95%信頼区間：53～124 日）、プラセボ群（N=26）で 16 週/112 日（95%信頼区間：46～124 日）であった。OS に関する aflibercept 対プラセボの HR は 1.02 であった（95%信頼区間：0.56～1.86）。

二重盲検期中、aflibercept 群ではグレード 3/4 の重篤な呼吸困難が 5 件発現した（4 件は関連なし、1 件は関連あり［肺塞栓症の疑い］）が、プラセボ群では発現しなかった。可逆性後白質脳症症候群及び骨壊死

治験実施計画書の識別コード：EFC6125

は発現せず、創傷治癒と関連する事象も発現しなかった。

二重盲検期及び非盲検期中、最終投与後 30 日以内に発現した死亡に至った TEAE のうち、PD に起因する事象以外は 8 件（aflibercept 群 6 件、プラセボ群 2 件）発現した。このうち 4 件（いずれも aflibercept 群）は、治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと評価した（腸管穿孔、呼吸困難、肺炎、及び原因不明の死亡）。Aflibercept 群の 2 名は、治験責任医師が治験薬との因果関係なしと評価した AE により死亡した（呼吸困難、肺炎）。Aflibercept 群の 2 名は、治験責任医師が治験薬とは因果関係はなく PD に起因すると評価した消化管穿孔により死亡した。プラセボ群の 1 名は、結腸癆（糞癆）後の敗血症により、もう 1 名は誤嚥により死亡した。

投与期間全体で遊離形 aflibercept の C_{trough} が測定可能であり、結合形 aflibercept の C_{trough} が定常状態に達したことから、この被験者集団に対する aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与は、内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分であることが示唆された。

結論として、様々な前治療を行った再発 SMA を伴う進行卵巣癌患者の集団では、aflibercept 4.0 mg/kg はプラセボと比較して TRP を有意に延長させたが、致死的な腸管穿孔が多く発現した。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.9　非小細胞肺腺癌患者を対象とした単剤非盲検試験（ARD6123、海外第 II 相試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-5]

2.9.1　概要

表 26 - 概要（ARD6123 試験）

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

治験の標題：

白金製剤及びエルロチニブ抵抗性の、局所進行又は転移性の非小細胞肺腺癌（以下「NSCLA」）患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検単群 2 段階試験

治験責任医師：

[redacted], MD, [redacted] USA [redacted], MD, PhD, [redacted], USA

治験実施医療機関：3 ヵ国（米国、カナダ、フランス）の 23 施設

公表文献：

Massarelli E, Miller VA, Leighl NB, Rosen PJ, Albain KS, Hart LL, et al. Phase II study of the efficacy and safety of intravenous (IV) AVE0005 (VEGF Trap) given every 2 weeks in patients (Pts) with platinum-and erlotinib-resistant adenocarcinoma of the lung (NSCLA). J Clin Oncol. 2007;ASCO Annual Meeting Proceedings (25 Pt I),18S (Suppl June 20):7627

治験期間：

最初の被験者の登録日：2006 年 1 月 [redacted] 日

臨床データベースカットオフ日：2008 年 7 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：

主要目的：

- 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、aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注したときの ORR を明らかにする。

副次目的：

- 上記の被験者集団において、DR、PFS、及び OS を評価する。
- Aflibercept を静注したときの安全性プロファイルを評価する。
- Aflibercept を静注したときの薬物動態（母集団薬物動態を含む）を明らかにする。
- Aflibercept を静注したときの免疫原性を明らかにする。
- Aflibercept 活性を有する可能性のある潜在的な生物学的及び薬理遺伝学的マーカーを検討する。

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

- 化学療法抵抗性の進行期肺癌患者を対象に、aflibercept を投与したときの HRQL を評価する。

治験方法：

化学療法抵抗性の進行 NSCLA 患者を対象に、aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注する多施設共同、非ランダム化、非盲検、単群、2 段階、第 II 相試験

Simon の 2 段階最適デザインを用いて、真の ORR が 5%以下であるという帰無仮説を検定した。modified RECIST に基づいて IRC が評価した効果を有効性の主要評価項目として最終解析で用いた。

Stage 1（無効中止）解析を実施して、IDMC の裏付けどおり、Stage 2 で被験者募集を継続すべきかどうか判定した。

患者 / 被験者数：

予定：

約 94 名（評価可能な被験者 84 名）を組み入れることとし、最初の Stage では 42 名（評価可能な被験者 37 名）を要した。

組み入れ：98 名　　投与：96 名

評価：　有効性：98 名（ITT 集団）　　安全性：96 名　　薬物動態：83 名

診断及び選択基準：

以下の条件を満たす被験者：

- 組織学的に局所進行又は転移性の NSCLA と確定している
- 進行性疾患に対し 2 つ以上の抗癌剤治療レジメンでの治療歴がある
- 治療中又は治療後の疾患の再発又は進行と定義された白金製剤及びエルロチニブ抵抗性疾患又は薬物不耐容
- 外科手術又は放射線療法による治療を行っておらず、RECIST に基づく CT 又は MRI により 1 方向で測定可能な 1 つ以上の腫瘍病変を有する

被験薬

治験薬：aflibercept：添加剤として [redacted] mM リン酸ナトリウム、[redacted] mM クエン酸ナトリウム、[redacted] mM 塩化ナトリウム、[redacted]%スクロース及び [redacted]%ポリソルベート 20 を含有。pH [redacted]。濃度 25 mg/mL の aflibercept を 4 mL 充填した滅菌済みの 1 回使い切り 5 mL バイアル（密封）で供給した。

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず

用法・用量：4.0 mg/kg、2 週間間隔

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

併用治療：なし

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

投与期間：

試験の中止基準に合致するまで被験者に aflibercept を投与し、投与終了後の最終来院まで、又は治験薬との因果関係が否定できない毒性が回復するまでのいずれか遅い方まで試験を継続した。臨床データベースのカットオフ日に従い（被験者 2 名がこの時点でまだ継続していた）、投与期間は aflibercept 2 サイクル（2 週）から 21 サイクル（13 ヵ月）又は 22 サイクル（10 ヵ月）まで継続した。

観察期間：Per Protocol：

登録前の 21 日間のスクリーニング期、投与期（治験薬を投与する 14 日間のサイクル）、及び 60 日間の投与後追跡調査期を含め、4 ヵ月＋60 日（治験薬の投与中止事由に該当しない場合）

評価基準：

有効性：

有効性の主要評価項目は、ORR（CR 又は PR）とし、最初の奏効が認められてから 4～6 週間後に再度撮影した腫瘍画像を、modified RECIST に基づき（標的病変の最長径から空洞の最長径を引く）、IRC が判定した。有効性の主要評価項目を評価するためにすべての被験者をデータカットオフ日（投与したすべての被験者を治験薬の初回投与後 4 ヵ月以上追跡した日又は治験薬投与を中止した日のどちらか早い方と定義）まで追跡した。

有効性の副次評価項目は以下のとおり：

- DR（CR 又は PR と最初に確認された日から PD 又は原因を問わない死亡までのいずれか早い日までの期間と定義）。DR は、CR 又は PR を達成した被験者に限り算出した。
- PFS（登録日から PD 又は原因を問わない死亡までのいずれか早い日までの期間と定義）
- OS（登録日から原因を問わない死亡までの期間と定義）

その他の有効性評価項目は以下のとおり：

- 腫瘍量のデータ（腫瘍量測定値のベースラインからの最大減少率）
- 生物学的及び薬理遺伝学的マーカー

安全性：

AE（被験者からの報告又は治験責任医師の評価）を介して被験者の安全性を観察した（投与関連反応の評価、臨床検査［生化学検査、血液学検査、凝固検査、尿検査］、12 誘導心電図、ECOG PS を含む身体所見、体重及びバイタルサイン［体温、血圧、心拍数、呼吸数］の測定、ADA の有無を含む）。

HRQL：

Lung Cancer Subscale 質問票（サイクル 1 では Day 1 のみ、その後偶数サイクルの Day 14 及び投与終了時に被験者が記入）を用いて HRQL を評価した。

薬物動態：

遊離形 aflibercept を測定し、内因性 VEGF に結合する上で十分量の薬物が投与期間中に体内に存在しているかどうかを検討した。結合形 aflibercept を測定し、aflibercept の投与中に阻害される VEGF の量を推定した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

検体採取時間

血漿検体は各サイクルの Day 1 の投与前、及びサイクル 1 の Day 1 の投与終了時に採取することとした。

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

分析方法

遊離形及び結合形 aflibercept の血漿中濃度をバリデートされた ELISA 法で測定した。LOQ は結合形 aflibercept で 43.9 ng/mL、遊離形 aflibercept で 15.6 ng/mL であった。

解析方法：

有効性：

すべての腫瘍評価関連の有効性評価項目に関して、2 つの解析を実施した：主解析は IRC の評価データ、副次解析は治験責任医師の評価データに基づいて解析を実施した（主解析、副次解析共に RECIST 又は modified RECIST に基づく評価を使用）。

治験実施計画書に従い、ITT 集団も有効性評価対象集団もすべての有効性評価項目の評価対象としたが、主要評価項目の評価対象は ITT 集団とした。最初の 84 名の評価可能な被験者を Simon のデザインの解析対象とした。

主要評価項目：

Simon のデザインでは、最初の 84 名の評価可能な被験者を対象に腫瘍への有効性を評価した。独立中央画像検査機関の評価により、最初の 84 名の評価可能な被験者の 8 名以上で modified RECIST に基づく効果（CR 又は PR）が確認された場合、片側 5%有意水準で ORR が 0.05 以下の帰無仮説を棄却した。有効性の評価では、有効性評価対象集団及び ITT 集団の ORR 及び 95%信頼区間を示した。奏効が認められた被験者数（PR、CR、合計）も示した。

副次評価項目：

DR はカプランマイヤー法により、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約することとした。

PFS に関しては、試験中に腫瘍進行が認められた又は死亡した被験者の無増悪生存率、特に、カプランマイヤー法を用いて、PFS 中央値とその 95%信頼区間を推定し、カプランマイヤー曲線を図示した。PFS と同様に、OS も解析した。

有効性のその他の評価項目：

腫瘍組織量：腫瘍組織量測定値のベースラインからの最大減少率をウォーターフォールプロットとして示した（最大から最小までの順）。

HRQL：

ITT 集団に基づき、Functional Assessment of Cancer Therapy for Lung Cancer（以下「FACT-LCS」）スコアを記述的に要約した。来院別の要約表には、FACT-LCS スコアの N、平均、SD、中央値、最小値、及び最大値などの記述統計量及びベースラインからの変化を含めた。さらに、本試験の FACT-LCS スコアを FACT-LCS の正規母集団と比較することとした。

安全性：

個々の値及び記述統計量を検討した。TEAE が発現した被験者数及び割合を要約し、TEAE の SOC、PT、死亡、重篤な TEAE、TEAE による中止（MedDRA バージョン 11.0）、その他の重要な TEAE、生化学検査及び血液学検査の評価項目の異常、ECOG PS、及び体重を一覧表示した。NCI-CTCAE 3.0 版を用いて臨床的及び臨床検査関連の AE を評価した。バイタルサインの異常は PCSA 基準を用いて評価し、投与中に PCSA が認められた被験者を要約し、一覧表示した。

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

薬物動態：

Aflibercept 4 mg/kg を2週間間隔で投与した後､各サイクルの終了時に遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} を測定した。サイクル 2（定常状態）以降は、各被験者の遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} の中央値を算出し､各用量の中央値から平均値を推定した｡遊離形対結合形比を遊離形及び結合形 aflibercept の C_{trough} と同様に算出した。

試験結果の要約：

有効性：

RECIST に基づく評価と modified RECIST に基づく評価のあいだで、ORR の差は認められなかった。奏効が認められた被験者数は、IRC の評価で 0 名、治験責任医師の評価で 2 名（2%）であった。95%信頼区間下限はそれぞれ0%及び0.3%であった｡最初の評価可能な被験者84名（Simon投与群）で確認された modified RECIST に基づいて奏効が認められた被験者数は 8 名未満であったため、治験実施計画書で定義した ORR（有効性の主要評価項目）が 5%を上回るという基準を本試験は満たさなかった。ITT 集団では、ORR の 95%信頼区間下限が 5%未満であったため、同様の結論に至った。PFS の中央値は、modified RECIST に基づく IRC の評価で 11.3 週、治験責任医師の評価で 12.0 週であった。OS の中央値は 26.9 週であった。

安全性：

Aflibercept 投与の忍容性は全般的に良好であり、RDI の中央値は 0.958 であった。組み入れた被験者 96 名中 85 名が忍容性を示し､減量はなかった｡投与の延期は､医学的な理由以外によるものが大多数であった。

試験期間中に、すべての被験者に TEAE が発現し、グレード 3/4 の TEAE の発現率は 76%であった。全グレードの TEAE で発現率が高かった 5 事象は､疲労（41.7%）､高血圧及び呼吸困難（39.6%）､頭痛（38.5%）､便秘及び発声障害（28.1%）、及び食欲不振（25%）であった。筋骨格系の事象の発現率も高く、関節痛は 14.6%に、筋骨格痛は 11.5%に発現した。グレード 3/4 の TEAE で発現率が高かった 5 事象は、高血圧（22.9%､グレード 4 の事象の発現なし）､呼吸困難（20.8%､グレード 4 の事象の発現なし）､蛋白尿（10.4%､グレード 4 の事象の発現なし）、疲労（7.3%、グレード 4 の事象の発現なし）、及び頭痛（4.2%、グレード 4 の事象の発現なし）であった。

全グレードの重篤な TEAE は 47 名（49.0%）に発現した｡2 名を上回る被験者に発現した重篤な TEAE は、呼吸困難（8.3%）、疾患進行（7.3%）、肺炎（6.3%）、肺塞栓症（4.2%）であった。

致死的な TEAE は 6 件発現した。2 件（いずれも喀血を伴う）は治験薬との因果関係が否定できないと評価された。因果関係なしと評価された 4 件中、2 件は原疾患による呼吸器の合併症に起因し、1 件は治験実施計画書規定外のドセタキセル（以下「DOC」）投与後の敗血症、1 件は心房粗動の合併症であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと評価された事象は、可逆性後白質脳症症候群、脳虚血、精神状態変化、剥脱性発疹、鼻出血、喀血（2 名、致死的転帰）、及び肺塞栓症であった。高血圧により試験を中止した被験者はいなかった。

尿蛋白については、ディップスティック、スポット尿濃度アッセイ、24 時間畜尿により評価した。これらの評価項目を最も高度のグレードを用いて分類したところ､グレード 1､2 及び 3 の割合はそれぞれ 31.9%、17%、及び 13.8%であった。

最終投与から 60 日後又は投与終了時に薬剤性の ADA が検出された被験者はいなかった。

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

薬物動態：

被験者 83 名で薬物動態解析を実施し、1058 回のアッセイ中、結合形 aflibercept のアッセイは 568 回（トラフ検体 411）、遊離形 aflibercept のアッセイは 490 回（サイクル 1 の終了時の検体 47、サイクル 25 までのトラフ時の検体 373）であった。評価可能な被験者 369 名で遊離形 / 結合形比を算出した。

サイクル 1 の終了時に推定した遊離形 aflibercept の最高濃度の平均値は 71.4 µg/mL であった。結合形 aflibercept 濃度は大多数で LOQ 未満であった（0.0439 µg/mL）。

サイクル 2 以降（定常状態）に測定した遊離形及び結合形 aflibercept の薬物動態のパラメータを以下の表に示す。

用量（mg/kg）	遊離形 aflibercept の C_{trough}**（µg/mL）	結合形 aflibercept の C_{trough}**（µg/mL）	遊離形 / 結合形 aflibercept 比
4（n=61）*	9.53 ± 6.28（66）	3.48 ± 1.04（30）	2.80 ± 1.98（71）

*：サイクル 3 の Day 1 に結合形 aflibercept を測定した被験者数

**：平均 ± SD（変動係数の百分率［CV%］）値は、各被験者で算出した中央値から推定した。

Aflibercept の投与期間中、遊離形の C_{trough} が測定可能であったことから、aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与は内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分であることが示唆された。遊離形の C_{trough} は、aflibercept の投与開始から最初の 1 ヵ月で上昇し、その後定常状態に達したことから、aflibercept の 2 週間間隔の投与で、サイクル 2 の終了時に遊離形の定常状態に到達し、蓄積性はないことが示唆された。

結合形の C_{trough} は、aflibercept の投与開始から最初の 1 ヵ月で上昇し、投与終了時までに定常状態に達したことから、aflibercept の 4 mg/kg の投与で内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分な量の遊離形 aflibercept が存在することが示唆された。Aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与を開始後、369 検体中 40 検体（10.8%）で遊離形 / 結合形比が 1 未満であり、第 I 相試験の結果と一致した。

結論：

本項は、化学療法抵抗性の局所進行又は転移性 NSCLA 患者 96 名に aflibercept を静注した第 II 相試験の CSR に基づいて記載した。

主要目的は、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、aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注したときの ORR を明らかにすることであった。主な副次目的は、DR、PFS、OS を評価すること、並びに aflibercept を静注したときの安全性プロファイル、薬物動態（別途報告する予定の母集団薬物動態を含む）、及び免疫原性を評価することであった。

RECIST に基づく評価と modified RECIST に基づく評価のあいだで、ORR の差は認められなかった。奏効が認められた被験者数は、IRC の評価で 0 名、治験責任医師の評価で 2 名（2%）であった。対応する 95% 信頼区間下限は 0%及び 0.3%であった。最初の評価可能な被験者 84 名（Simon 投与群）で確認された modified RECIST に基づいて奏効が認められた被験者数は 8 名未満であったため、治験実施計画書で定義した ORR（有効性の主要評価項目）が 5%を上回るという基準を本試験は満たさなかった。ITT 集団では、ORR の 95%信頼区間下限が 5%未満であったため、同様の結論に至った。PFS の中央値は、modified RECIST に基づく IRC の評価で 11.3 週、治験責任医師の評価で 12.0 週であった。OS の中央値は 26.9 週であった。

治験実施計画書の識別コード：ARD6123

すべての被験者に TEAE が発現し、グレード 3/4 の TEAE の発現率は 76%であった。治験薬との因果関係を問わず、発現率が高かった TEAE は、疲労（41.7%）、高血圧及び呼吸困難（39.6%）、頭痛（38.5%）、便秘及び発声障害（28.1%）であった。発現率が高かったグレード 3/4 の TEAE は、高血圧（22.9%）、呼吸困難（20.8%）、及び蛋白尿（10.4%）であった。

試験期間中、被験者全体の 76.0%が死亡し、主な死因は PD であった（被験者の 62.5%）。致死的な喀血が 2 件発現し、治験薬との因果関係が否定できないと評価された。治験薬の投与中止に至った全グレードの TEAE の発現率は 19.8%であった。

報告された臨床検査結果、バイタルサインの評価項目、及び身体所見において、その他の重大な安全性に関する懸念は認められなかった。薬剤性の ADA が検出された被験者はいなかった。

Aflibercept の投与期間中、遊離形の C_{trough} が測定可能であり、結合形の C_{trough} が定常状態に達したことから、aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与は、内因性 VEGF のすべてと結合する上で十分であることが示唆された。Aflibercept の投与開始から最初の 1 ヵ月で遊離形及び結合形 aflibercept 濃度は定常状態に到達した。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.10　固形癌又はリンパ腫患者を対象とした単剤非盲検試験（TED6115、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-1]

2.10.1 概要

表 27 - 概要（TED6115 試験）

治験実施計画書の識別コード：TED6115

治験の標題：

進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者を対象に、aflibercept を静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検逐次コホート用量漸増試験

治験責任医師：[redacted] MD 及び [redacted] MD

治験実施医療機関：米国の 2 施設：

[redacted]州、及び [redacted]州

公表文献：

Dupont J, Rothenberg ML, Spriggs DR, Cedarbaum JM, Furfine ES, Cohen DP, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous VEGF Trap in a phase I clinical trial of patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2005; 23(16s):199s. Abstract 3029.

Lockhart AC, Muruganandham M, Schwartz L, Koutcher J, Donnelly E, Andal R, et al. Pharmacodynamic indicators of VEGF Trap activity in patients with advanced solid tumors. In: Proceedings of the 17th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2005 Nov 14-18; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA):AACR; 2005. p 56-57. Abstract A8

治験期間：

最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 治験実施計画書 Amendment 2 に基づいて、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。
- 治験実施計画書 Amendment 7 に基づいて、進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者に aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で皮下注射（以下「皮下注」）したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 本試験の評価のために計画した用量の間で、この集団に aflibercept を静注したときの最大耐量があるか否かを明らかにする。

治験実施計画書の識別コード：TED6115

- Aflibercept の薬物動態を評価する。
- 治験実施計画書 Amendment 2 に基づいて、進行悪性腫瘍患者における aflibercept の循環血中 VEGF への結合能を評価する。
- ADA の発現の有無を明らかにする。
- Aflibercept の腫瘍の血流及び腫瘍の血管透過性を変化させる能力を予備的に評価する。

治験方法：

本試験は、再発又は難治性固形腫瘍、若しくは非ホジキンリンパ腫を有する被験者 3～6 名のグループに aflibercept を 2 週間間隔で静注し、安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する非盲検逐次コホート用量漸増試験である。治験実施計画書 Amendment 7 に基づいて、aflibercept 4.0 mg/kg の皮下注も静注と同様に評価した。ADA の発現の有無をバイオアッセイによりモニタリングした。これらに加え、ダイナミック造影 MRI（以下「DCE-MRI」）及び RECIST に基づいて、生物学的有効性も予備的に評価した。本試験の終了後に、反復投与時の安全性を評価する試験、及び薬物動態を評価する長期投与試験に移行した被験者のこれらの試験での結果は本項に記載しない。

患者 / 被験者数：

予定：60 名		投与：57 名
評価：	安全性：	合計 57 名、静注群 47 名、4.0 mg/kg 皮下注群 10 名
	薬物動態：	合計 57 名、静注群 47 名、4.0 mg/kg 皮下注群 10 名

診断及び選択基準：

標準治療で有益性を得ることが期待できない再発又は難治性固形腫瘍（肺の扁平上皮癌以外）の患者、又は 2 種類以上の標準化学療法及びリツキシマブ（治験実施計画書 Amendment 3 に基づく）で難治性の非ホジキンリンパ腫の患者で、かつ放射線画像で測定可能な病変を有する患者

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）を静注、又は aflibercept（100 mg/mL）を皮下注

剤型：注射剤

投与経路：静注、又は皮下注

対照薬：設定せず

用法・用量：

静注：次の用量の順：0.3、1.0、2.0、4.0、3.0、5.0、及び 7.0 mg/kg

皮下注：4.0 mg/kg

ロット番号：

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

併用治療：なし

投与期間：Day 1 に 1 回、Day 15 に 1 回（2 回の投与サイクル）

治験実施計画書の識別コード：TED6115

観察期間：

本試験への参加後に長期投与試験に移行する被験者では、2 週間の投与間隔及び 1 週間（Day 22）以上の追跡調査、長期投与試験に移行しない被験者では、aflibercept の最終投与から 3 ヵ月間

評価基準：

安全性：安全性及び忍容性を AE、臨床検査データ（血液学検査、生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、及び ADA 測定のデータを収集することにより評価した。

有効性：腫瘍の血流及び血管透過性の DCE-MRI 画像測定、及び RECIST に基づく CT スキャンでの腫瘍縮小の評価（標的病変及び非標的病変）を実施する。

薬物動態：遊離形 aflibercept の血漿中濃度（循環血液中で VEGF に結合していない aflibercept）及び結合形 aflibercept（aflibercept と VEGF の複合体）を測定した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

ADA 評価用検体の採取時間及び分析方法：

Aflibercept の投与開始前及び Day 22 に血漿検体を採取し、直接 ELISA 法で ADA を分析した。長期投与試験に移行しない場合は、追加の血漿検体を Day 43 頃に採取し、aflibercept の最終投与から 3 ヵ月後にも可能な限り採取した。

薬物動態解析用検体の採取時間及び分析方法：

Aflibercept の投与開始前、初回投与の静注終了時、初回投与終了後 1、2、4、8、24、30 時間、及び 2、3、7、10 日、14 日の 2 回目の投与前及び 2 回目の投与終了時（Day 15）、並びに 2 回目の投与から 7 日後（Day 22）に全被験者から血漿検体を採取し、循環血液中の遊離形 aflibercept 及び結合形 aflibercept を測定した。皮下注 4.0 mg/kg 群は、aflibercept を皮下投与したため、投与後の血漿検体を皮下注の 1 時間後に採取した。長期投与試験へ移行しない場合は、追加の血漿検体を Day 43 頃に採取し、aflibercept 最終投与から 3 ヵ月後にも可能な限り採取した。

血漿中の遊離形及び結合形 aflibercept は、直接 ELISA 法により測定した。遊離形 aflibercept の測定では、ヒト VEGF165 をコートし、aflibercept をスタンダードとしたマイクロプレートを採用した。結合形 aflibercept の測定では、プレートは抗ヒト VEGF165 及びヒト VEGF165 をコートし、aflibercept 複合体をスタンダードとした。VEGF 受容体 1 に特異的なマウスモノクローナル抗体を使用し、西洋わさびペルオキシダーゼを抱合させたヤギ抗マウス IgG 抗体をマウスモノクローナル抗体に結合させるために添加した。ルミノールをベースとしたペルオキシダーゼに特異的な基質を添加して、遊離形及び結合形 aflibercept の濃度と正比例する信号強度を得た。

解析方法：

安全性：

AE（重篤及び非重篤）、aflibercept の投与中止、バイタルサインの変化、新たに出現した身体所見、臨床検査パラメータの変化、及び ADA の発現状況に関し、被験者の割合を用量群 / 投与経路ごとに記述的に示した。AE 及び臨床検査値異常のグレード判定には NCI-CTCAE 3.0 版を用いた。TEAE は MedDRA バージョン 10.1 でコード化して CSR を作成した。

有効性：

DCE-MRI による腫瘍の評価結果は、本試験以外の CSR に示しているため、本項では記載しない。RECIST に基づく腫瘍評価は、長期投与試験（TED6116 試験）の CSR に示しているため、本項では記載しない。

治験実施計画書の識別コード：TED6115

薬物動態：

薬物動態のパラメータの推定値、具体的には遊離形 aflibercept については T_{max}、C_{max}、T_{last}、C_{last}、AUC_{last}、AUC、クリアランス、$T_{1/2}$、及び V_{ss}、結合形 aflibercept については T_{max}、C_{max}、T_{last}、C_{last}、及び AUC_{last} を、aflibercept の投与開始後のデータから算出した。皮下注用製剤の相対的生物学的利用率を算出した。初回投与と 2 回目の投与の間で遊離形 aflibercept のピーク値を比較して、aflibercept を 2 週間間隔で投与したときの蓄積を推定した。

試験結果の要約：

静注群及び皮下注群：静注群の 47 名中 33 名（70.2%）が試験を完了（aflibercept を 2 サイクル投与）した。静注群の中止理由は、TEAE が 7 名（14.9%、蛋白尿 2 名、呼吸困難、過敏症反応、高血圧、疲労、肝不全各 1 名）、PD が 4 名（8.5%）、同意の撤回が 2 名（4.3%）、追跡不能が 1 名（2.1%）であった。皮下注群の 10 名中 7 名（70.0%）が試験を完了した。皮下注群の中止理由は、PD が 2 名（20.0%）、同意の撤回が 1 名（10.0%）であった。

安全性：

治験薬を投与した被験者での安全性の概要（aflibercept との因果関係は問わず）を以下の表に示す。

N (%)	All IV doses N=47	4.0 mg/kg SC dose N=10
TEAE	47 (100)	10 (100)
Grade ≥3 TEAE	25 (53.2)[a]	2 (20.0)
SAE	13 (27.2)	3 (30.0)
DLT	5 (10.6)	0
Death	5 (10.6)	1 (10.0)

TEAE = treatment emergent adverse event, SAE = (treatment emergent) serious adverse event, DLT = dose-limiting toxicity
a The patient with the Grade 5 TEAE is also included in the count of patients who died

静注群では 25 名（53.2%）に合計 52 件のグレード 3/4/5 の TEAE が発現した。これらのうち、グレード 3 は 49 件（94.2%）、グレード 4 は 2 件、グレード 5（死亡に至った AE）は 1 件であった。グレード 3 の 49 件の事象のうち、28 件（57.1%）は aflibercept との因果関係が否定されなかった。グレード 4/5 の事象は悪性腫瘍の進行と関連があった。皮下注群では 2 名（20.0%）に合計 3 件のグレード 3/4/5 の TEAE が発現した。グレード 3 の高血圧が 1 名（10.0%）に発現し、aflibercept との因果関係が否定されなかった。別の 1 名（10.0%）にはグレード 3 の疼痛及びグレード 5（死亡に至った AE）の疾患進行が発現し、両方とも悪性腫瘍の関連事象であった。

静注群では 13 名に 17 件の重篤な TEAE が発現した。これらのうち、8 名で発現した 8 件が aflibercept との因果関係が否定されなかった。内訳は、高血圧 2 件、関節痛、呼吸困難、薬物過敏症反応、腹痛、直腸潰瘍、蛋白尿各 1 件であった。皮下注群では 3 名に 8 件の重篤な TEAE が発現した。これらのうち、7 件は aflibercept との因果関係が否定され、1 名で発現した 1 件（グレード 3 の高血圧）は aflibercept と因果関係が否定されなかった。

静注群では 5 名に 6 件の DLT（以下）が発現した。

1.0 mg/kg（N = 7）：　グレード 3 の関節痛 1 件、グレード 3 の発声障害 1 件（同一被験者での発現）

2.0 mg/kg（N = 6）：　グレード 3 の呼吸困難 1 件

4.0 mg/kg（N = 7）：　グレード 3 の高血圧 1 件

7.0 mg/kg（N = 13）：グレード 2 の直腸潰瘍 1 件、グレード 3 の蛋白尿 1 件

治験実施計画書の識別コード：TED6115

皮下注群では DLT が発現しなかった。

6 名が死亡し、死因はいずれも PD であった。

Aflibercept を投与した全被験者で発現率が高かった TEAE（25%以上、aflibercept との因果関係は問わず）を以下の表に示す。

TEAE	静注群								皮下注群
n（%）	0.3 mg/kg N = 3	1.0 mg/kg N = 7	2.0 mg/kg N= 6	3.0 mg/kg N = 7	4.0 mg/kg N = 7	5.0 mg/kg N = 4	7.0 mg/kg N = 13	静注群合計 N=47	4.0 mg/kg N = 10
疲労	3（100）	5（71.4）	1（16.7）	5（71.4）	5（71.4）	2（50.0）	9（69.2）	30（63.8）	7（70.0）
発声障害	1（33.3）	2（28.6）	1（16.7）	5（71.4）	3（42.9）	2（50.0）	8（61.5）	22（46.8）	6（60.0）
高血圧	0	1（14.3）	1（16.7）	1（14.3）	4（57.1）	3（75.0）	8（61.5）	18（38.3）	4（40.0）
悪心	1（33.3）	3（42.9）	0	4（57.1）	3（42.9）	2（50.0）	4（30.8）	17（36.2）	2（20.0）
便秘	1（33.3）	3（42.9）	1（16.7）	4（57.1）	3（42.9）	0	3（23.1）	15（31.9）	0
頭痛	0	1（14.3）	1（16.7）	1（14.3）	3（42.9）	3（75.0）	5（38.5）	14（29.8）	4（40.0）
嘔吐	0	2（28.6）	0	5（71.4）	2（28.6）	1（25.0）	3（23.1）	13（27.7）	1（10.0）
関節痛	0	2（28.6）	1（16.7）	1（14.3）	2（28.6）	1（25.0）	5（38.5）	12（25.5）	4（40.0）

発現率が高かった重要な AE（用量別）

疲労はグレードの低いものが多く、用量依存性はみられなかった。発声障害はグレードが低いものが多く、3.0 mg/kg 以上で発現率が上昇した。頭痛はグレードの低いものが多く、4.0 mg/kg 以上で発現率が上昇した。

高血圧はグレード 3 の事象が静注群で 13 名（27.7%）に発現し、2.0 mg/kg 群が 1 名（16.7%）、4.0 mg/kg 群が 3 名（42.9%）、5.0 mg/kg 群が 3 名（75.0%）、7.0 mg/kg 群が 6 名（46.2%）であった。静注群でグレード 4 以上の高血圧は発現しなかった。

Aflibercept 誘発性の高血圧は、2 名（4.0 mg/kg 群 1 名、7.0 mg/kg 群 1 名）を除き、降圧剤でコントロールされ、治験薬の投与を継続することができた。

TEAE としての蛋白尿は静注群の 5 名（10.6%）に発現した。これらの 5 名中、7.0 mg/kg 群の 1 名で発現した事象のみがグレード 3 であった。蛋白尿は臨床検査でも検出した。静注群では、3.0 mg/kg 群の 1 名（16.7%）の異常がグレード 3、4.0 mg/kg 群の 2 名（40%）の異常がグレード 2、7.0 mg/kg 群の 3 名（23.1%）の異常がグレード 3 であった（これらの 3 名中 1 名では TEAE としてのグレード 3 の蛋白尿も発現し、これは重篤な TEAE かつ DLT であった）。

Aflibercept の投与と関連した死亡はなかった。ADA はいずれの被験者でも検出されず、定義された MTD には合致しなかった。

有効性：

DCE-MRI により評価した腫瘍の血流及び血管透過性の変化は、本試験以外の CSR に示しているため、本項では記載しない。RECIST に基づく OR の分析は、TED6116 試験の CSR に示しているため、本項では記載しない。

治験実施計画書の識別コード：TED6115

薬物動態：

静注群：

Aflibercept の単回静注後、遊離形 aflibercept の薬物動態プロファイルは二相性であり、本試験での最低用量（0.3 mg/kg）を投与した 3 名で 7 日後まで、最低用量以外を投与した全被験者で 14 日後まで、検出可能であった。クリアランスの用量依存性は、動物実験に基づく仮説どおり、内因性 VEGF と結合する迅速なクリアランスの経路の飽和と一致していた。

遊離形 aflibercept の薬物動態は 2.0 mg/kg から 7.0 mg/kg までの用量で線形性を示した。遊離形 aflibercept は初回投与（Day 1）と 2 回目の投与（Day 5）の間で蓄積はみられなかった。注射終了時の濃度の全体の平均の比（Day15 / Day1）は 0.99 ± 0.24（範囲：0.59～1.66）で、用量に関係なく CV% = 24 であった（n = 30）。

Aflibercept を 2.0 mg/kg 未満の用量で投与したときの遊離形 aflibercept の曝露量は用量に比例した推定値を上回っていた。見かけの $t_{1/2}$ は、0.3 mg/kg が 1.7 日、7.0 mg/kg が 5.1 日と用量が増すにつれて長くなった。

遊離形 aflibercept のクリアランスの平均値は 0.3 mg/kg の 1.95 L/ 日から 2.0 mg/kg の 1.13 L/ 日へ減少し、2.0 mg/kg から 7.0 mg/kg までの用量で一定であった。

結合形 aflibercept 濃度は 0.3 mg/kg から 2.0 mg/kg までの用量で増加し、2.0 mg/kg から 7.0 mg/kg の用量で定常状態に達したことから、遊離形 aflibercept は 2.0 mg/kg 以上の用量で内因性 VEGF のすべてと結合するのに十分な量があり、結合形 aflibercept の濃度は VEGF の濃度により制限されることが示唆された。結合形 aflibercept の初回投与後の濃度が、最後の検体採取時点（初回投与の 21 日後）まで増加し続けたことは、これらの時点ではまだ定常状態に達していないことを示している。

皮下注（4.0 mg/kg）群：

Aflibercept 4.0 mg/kg を皮下注したときの遊離形 aflibercept 濃度を測定することで、曝露が異なる 2 つの集団（高曝露及び低曝露）を特定した。しかし、結合形 aflibercept 濃度はこれらの集団で同程度であり、4.0 mg/kg を静注したときでも同程度であると推定した。4.0 mg/kg を皮下注した高曝露集団及び低曝露集団の結合形 aflibercept の曝露量の範囲は 12.0～13.6 µg/mL であり、2.0～7.0 mg/kg を静注した集団では 10.8～20.9 µg/mL であった。これは 4.0 mg/kg の用量において、静注及び皮下注の両投与経路とも aflibercept は内因性 VEGF のすべてと結合する量より多いことを示唆している。

結論：

合計 47 名に aflibercept 0.3～7.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注した。Aflibercept の忍容性は静注 7.0 mg/kg 群まで全般的に良好であった。蛋白尿及び高血圧は、同系統の薬剤、すなわち VEGF 阻害薬に特徴的な副作用であることが知られていることから、特に注意すべき AE である。これらの AE は静注 4.0 mg/kg 以上で発現率が上昇し、重症度が高度化した。静注群全体での発現率は、高血圧が 18 名（38.3%）、蛋白尿が 5 名（10.6%）であった。

Aflibercept との因果関係の有無を問わず発現率が高かった TEAE で、静注群全体で 10%以上の発現率であったものは、疲労、発声障害、高血圧、悪心、便秘、頭痛、嘔吐、筋骨格痛（関節痛、背部痛、筋痛、及び頸部痛など）、腹痛、呼吸困難、食欲不振、下痢、発熱、ALT 上昇、咳漱、末梢性浮腫、咽喉頭疼痛、及び蛋白尿であった。

Aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で皮下注した 10 名での忍容性は全般的に良好であった。

静注は 7.0 mg/kg までで本治験を終了し、静注時の正式な MTD の設定には至らなかった。

治験実施計画書の識別コード：TED6115

静注群及び皮下注 4.0 mg/kg 群から検体を採取し、ADA を測定したが、いずれの検体からも検出されなかった。

治験薬投与中の遊離形 aflibercept の濃度は、2.0 mg/kg 以上の用量群で、結合形 aflibercept の濃度より高かった。このことは、2.0 mg/kg 以上の用量で投与後、次回投与の前まで遊離形 aflibercept の量が内因性 VEGF のすべてと結合するのに十分に存在していたことを示している。遊離形 aflibercept のクリアランスは静注 2.0～7.0 mg/kg で同等であった。

本試験の薬物動態及び安全性データより、aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注することは、今後の使用に妥当な用量であることが示唆された。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.11　固形癌又はリンパ腫患者を対象とした単剤非盲検継続試験（TED6116、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-2]

2.11.1 概要

表 28 - 概要（TED6116 試験）

治験実施計画書の識別コード：TED6116
治験の標題： **進行性固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象に、aflibercept を静注したときの安全性及び忍容性を検討する長期非盲検試験**
治験責任医師：[redacted] MD 及び [redacted], MD
治験実施医療機関：米国の 2 施設： [redacted]（[redacted]州[redacted]）及び[redacted]（[redacted]州[redacted]）
公表文献： Dupont J, Rothenberg ML, Spriggs DR, Cedarbaum JM, Furfine ES, Cohen DP, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous VEGF Trap in a phase I clinical trial of patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2005; 23(16s):199s. Abstract 3029. Lockhart AC, Muruganandham M, Schwartz L, Koutcher J, Donnelly E, Andal R, et al. Pharmacodynamic indicators of VEGF Trap activity in patients with advanced solid tumors. In: Proceedings of the 17th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2005 Nov 14-18; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; 2005. pp 56-57. Abstract A8.
治験期間： **最初の被験者の登録日**：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **本項の作成時には、TED6115 試験及び TED6116 試験を複合し包括的に要約した CSR を参照した。TED6115 試験の最初の被験者の登録日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。**
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： • 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。 • 進行性固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象に、aflibercept 4.0 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。

治験実施計画書の識別コード：TED6116

探索的目的（静注群及び皮下注群）：

- Aflibercept の定常状態での薬物動態を評価する。
- 進行悪性腫瘍患者を対象に、aflibercept を 2 週間間隔投与したときの循環血中 VEGF への結合能を評価する。
- ADA の発現の有無を明らかにする。
- Aflibercept を反復投与したときの腫瘍増殖及び血管透過性への影響を予備的に評価する。

治験方法：

本試験（TED6116）は、aflibercept の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する非盲検、逐次コホート用量漸増試験である TED6115 試験の継続投与試験である。Aflibercept 4.0 mg/kg の皮下注も静注と同様に評価した。ADA の発現の有無をバイオアッセイによりモニタリングするとともに、OR を RECIST に基づいて評価した。

患者 / 被験者数：

予定：50 名　　登録：TED6115 試験 72 名、TED6116 試験 43 名

投与：TED6115 試験 57 名、TED6116 試験 43 名

評価：　有効性：36 名（静注群 31 名、皮下注群 5 名）

安全性：57 名（静注群 47 名、皮下注群 10 名）

薬物動態：44 名（静注群 37 名、皮下注群 7 名）、評価可能な被験者は 43 名（静注群 36 名、皮下注群 7 名）

診断及び選択基準：

以下の基準を満たす患者を TED6116 試験の適格例とした：

- TED6115 試験を Visit 9 まで完了し、DLT を認めなかった男性又は女性（女性の場合は妊娠・授乳中ではない）
- TED6115 試験参加中に新たな神経学的症状若しくは神経系への転移（脳又は軟髄膜）が認められなかった、又はその既往歴がない患者
- 治験責任医師が、患者の本試験への適切な参加が脅かされると判断するその他の疾患がない患者
- TED6115 試験中に脳血管発作、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、狭心症の新たな発現又は既存の狭心症の悪化を含む ATE の発現がなかった患者（治験実施計画書 Amendment 3 で追加）
- TED6115 試験中に DLT の発現がなかった患者、又は DLT の発現があっても FDA が適切な対症療法及び観察と併用して同量又は低用量での aflibercept の追加投与を承認した患者（治験実施計画書 Amendment 3 で追加）

被験薬

治験薬：aflibercept、静注は 25 mg/mL、皮下注は 100 mg/mL

剤型：注射剤

投与経路：静注、皮下注

対照薬：設定せず

治験実施計画書の識別コード：TED6116

用法・用量：　**静注**：0.3、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 及び 7.0 mg/kg

皮下注：4.0 mg/kg（3.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg への減量あり）

投与：静注（1 時間投与）又は皮下注（即時）のどちらか

ロット番号：

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

併用治療：なし

投与期間：

各被験者に aflibercept を 2 週間間隔で投与し、RECIST に基づく PD が認められるまで、安全性若しくは忍容性に関する問題が発生するまで、又は被験者の臨床状態から治験への参加継続を医学的に推奨しないと治験責任医師が判断するまで、投与を継続した。

観察期間：

投与を中止した被験者は、aflibercept の最終投与後 4 週間、臨床状態について追跡調査した。投与終了時来院又は aflibercept 最終投与から 60 日後まで、TEAE を収集した。

評価基準：

有効性：

RECIST に基づく固形腫瘍の CT による評価（標的及び非標的病変）を実施した。

安全性：

既往歴、身体所見、ADA の抗体価、臨床検査、及び AE に基づいて、安全性及び忍容性を評価した。

薬物動態：

遊離形 aflibercept（循環血中、VEGF 非結合）及び結合形 aflibercept（aflibercept：VEGF 複合体）の血漿中濃度を測定した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

Day 1、Weeks 2、4、及び 6 の投与前、その後 4 週間間隔で血漿検体を採取した。血漿検体は、すべての投与群において、各サイクルの終了時に、遊離形（VEGF 非結合）aflibercept 及び aflibercept：VEGF 複合体の循環血中濃度の分析のため採取した。

免疫原性は、最終投与から 2 ヵ月後に評価した。TED6115 試験で既に治験薬を投与していたため、ベースラインは TED6115 試験の開始時とした。

解析方法：

本試験の解析は、記述的かつ探索的に実施した。Aflibercept の静注と皮下注を比較するための正式な統計学的検定（パラメトリック及びノンパラメトリック法）は実施しなかった。

被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値などの要約統計量を用いて、連続変数を集計した。カテゴリカル変数は頻度数及び割合別に要約した。多重性の調整は行わなかった。

安全性：解析の焦点は、安全性データを要約することであった。各投与群 / 投与経路における AE（重篤及び非重篤）が発現した被験者の割合、aflibercept の投与を中止した被験者の割合、バイタルサインが変動した被験者の割合、新たな身体所見が認められた被験者の割合、臨床検査値が変動した被験者の割合、及

治験実施計画書の識別コード：TED6116

び ADA が発現した被験者の割合を記述的に示した。NCI-CTCAE 3.0 版を用いて AE 及び臨床検査値異常を評価した。TEAE は MedDRA バージョン 10.1 でコード化して CSR を作成した。

薬物動態：解析の目的は、投与経路（静注又は皮下注）及び各投与経路での用量別に aflibercept の薬物動態を説明することであった。ベースライン（TED6115 試験の最初のサイクル終了時に相当）及び定常状態でのトラフ時の遊離形及び結合形 aflibercept 濃度を集計した。

有効性：RECIST に基づき、修正 intent-to-treat（以下「mITT」）集団における標的及び非標的病変の腫瘍評価により、潜在的な臨床効果を検討することとした。

試験結果の要約：

TED6116 試験は、用量漸増試験である TED6115 試験に先行して組み入れた被験者を対象とした長期継続投与試験として計画した。CSR では TED6116 試験のデータを要約しているが、主な目的は、TED6115 試験と TED6116 試験の併合データを記述することであった。

有効性：

TED6115 試験及び TED6116 試験を併合した静注群では、PR が確定した被験者が 3 名、PR が確定しなかった被験者が 1 名、SD が 16 名、PD が 9 名であった。

TED6115 試験及び TED6116 試験を併合した皮下注群では、SD が 2 名、PD が 3 名であった。

安全性：

静注群全体で、発現率が高かった SOC（因果関係を問わず）は、発現率の高い順に全身障害及び投与局所様態（主に疲労及び発熱）、筋骨格系及び結合組織障害（主に関節痛、背部痛及び筋骨格痛）、胃腸障害（主に悪心、便秘、嘔吐及び腹痛）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（主に発声障害、呼吸困難及び咳漱）、及び神経系障害（主に頭痛）であった。

グレード 3/4/5 の TEAE（因果関係を問わず）で発現率が高かった SOC は、血管障害（主に高血圧）であった。

Aflibercept との因果関係が否定できない TEAE（SOC）で発現率が高かった事象は、全身障害及び投与局所様態（主に疲労）、筋骨格系及び結合組織障害（主に関節痛、背部痛及び筋骨格痛）、胃腸障害（主に悪心、便秘、嘔吐及び腹痛）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（主に発声障害、呼吸困難及び鼻出血）、及び血管障害（主に高血圧）であった。因果関係が否定できないグレード 3/4/5 の TEAE のうち、発現率が 10%を上回った事象は高血圧のみであった。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE の発現率は以下のとおり：全グレードの高血圧の事象の発現率は 44.7%であり、全般的に高用量であるほど発現率が上昇し、4.0～5.0 mg/kg での発現率が最も高かった。グレード 1/2 の蛋白尿（スポット尿による測定）の発現率は 76.6%であったが、明らかな用量依存性はみられなかった。さらに、3.0 mg/kg 群及び 4.0 mg/kg 群の各 1 名で、24 時間蓄尿でグレード 3 の蛋白尿が発現した。ネフローゼ症候群は発現しなかった。治験薬との因果関係を問わず、グレード 1/2 の鼻出血の発現率は 12.8%であった。グレード 3 以上の出血の事象は喀血のみであり、いずれも回復した。

発現率が高かった SOC、グレード 3/4/5 の事象、因果関係が否定できない事象、及び潜在的な本系統の薬剤の AE に関して、皮下注群でも静注群と同様の発現傾向がみられた。

Aflibercept の最終投与後 60 日以内に 5 名（8.8%、静注群 4 名、4 mg/kg 皮下注群 1 名）が死亡し、最終投与後 60 日より後に 10 名（17.5%、静注群 7 名、4.0 mg/kg 皮下注群 3 名）が死亡した。1 名は死因不明で、残りの死因は悪性腫瘍であった。いずれも aflibercept との因果関係なしと評価された。

治験薬との因果関係を問わず、重篤な TEAE が静注群の 53.2%で発現した。最も発現率が高かった SOC は胃腸障害（9 名、19.1%）で、腹痛 3 件、裂肛、直腸潰瘍、グレード 1 の胃腸出血、グレード 1 の腸管穿

治験実施計画書の識別コード：TED6116

孔、大腸閉塞、悪心及び嘔吐が各 1 件発現した。個々の事象の発現率はいずれも 10%以下で、高血圧と腹痛の発現率が最も高かった（各 6.4%）。Aflibercept との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現率は 25.5%であった。

静注群全体で 16 名（34.0%）が TEAE により試験を中止した。これらの事象には VEGF 阻害薬の作用と一致しているものもあったが、中止理由は一貫していなかった。これらの事象で最も多かった SOC は、筋骨格系及び結合組織障害であった。

静注群全体で、血液学検査及び生化学検査でグレード 3/4 の異常が数件発現したが、多くはベースラインで同じ異常が認められていた被験者での発現であった。用量依存性が明らかな臨床検査値の異常はみられなかった。

肺、身体所見又は心電図に関して、スクリーニング検査時の所見から臨床的に重大な変化はみられなかった。血圧の変動は、最も低用量である 0.3 mg/kg ではみられなかったが、3.0～4.0 mg/kg まで用量依存的に上昇する傾向がみられた。高用量での用量依存性は明らかではなかった。

薬物動態：

定常状態で測定した遊離形 aflibercept の C_{trough} は 0.3～4.0 mg/kg の初回投与後に推定した濃度と投与期間を通じて同程度であったことから、初回投与後に定常状態に到達し、蓄積はないことが示唆された。5.0～7.0 mg/kg の静注では、ベースラインと定常状態のデータ間で軽度の蓄積が認められ、7.0 mg/kg では 1.77 倍であった。遊離形 aflibercept は用量に比例して増加した。

結合形 aflibercept の C_{trough} は Week 2 に定常状態に到達した（1 ヵ月間の投与に相当）。結合形 aflibercept の濃度は 0.3～1.0 mg/kg の用量で上昇し、1.0～7.0 mg/kg の用量で定常状態に達したことから、1.0～7.0 mg/kg の用量で内因性 VEGF のすべてに結合する十分な量の遊離形 aflibercept が存在することが示唆された。若干の個人内及び個人間変動が認められたことから、内因性 VEGF 産生は被験者間でばらつきがあることが示唆された。

遊離形 aflibercept の濃度が用量に比例して増加し、結合形の濃度が定常状態に達したことから、遊離形 / 結合形の比は用量に比例して増加した。2.0 mg/kg を上回る用量で、2 週間間隔で投与したときの遊離形 aflibercept の濃度は結合形よりも高かった。

投与終了時に採取した検体を用いて、14 名（静注群 12 名、皮下注群 2 名）で結合形 aflibercept の見かけの $t_{1/2}$ を推定した。結合形 aflibercept の消失半減期の平均値は 21.6 ± 6.9 日（CV%=32）であった。

本試験では、ADA が発現した被験者はいなかった。

結論：

- 計 47 名に aflibercept 0.3～7.0 mg/kg を 2 週間間隔で静注した。Aflibercept 7.0 mg/kg までの投与の忍容性は全般的に良好であった。
- VEGF 阻害薬に特徴的な副作用として、蛋白尿と高血圧を特に注目すべき TEAE とした。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE の発現率は以下のとおり：全グレードの高血圧の事象の発現率は 44.7%であり、全般的に高用量であるほど発現率が上昇した。グレード 1/2 の蛋白尿（スポット尿による測定）の発現率は 76.6%であったが、用量依存性はみられなかった。さらに、3.0 mg/kg 群及び 4.0 mg/kg 群の各 1 名に、24 時間蓄尿でグレード 3 の蛋白尿が発現した。
- 静注群全体で、aflibercept との因果関係の有無を問わず、発現率が高かった SOC は、発現率の高い順に全身障害及び投与局所様態、筋骨格系及び結合組織障害、胃腸障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、及び神経系障害であった。

治験実施計画書の識別コード：TED6116

- Aflibercept 4.0 mg/kg を 2 週間間隔で皮下注した 10 名での忍容性は全般的に良好であった。
- 静注群又は 4.0 mg/kg 皮下注群では、投与後に採取した検体から ADA は検出されなかった。
- TED6115 試験及び TED6116 試験を併合した静注群では、PR が確定した被験者が 3 名、PR が確定しなかった被験者が 1 名、SD が 16 名、PD が 9 名であった。TED6115 試験及び TED6116 試験を併合した皮下注群では、SD が 2 名、PD が 3 名であった。
- 0.3～4.0 mg/kg の用量範囲では、遊離形 aflibercept の C_{trough} は初回投与後に定常状態に到達し、蓄積はなかった。5.0～7.0 mg/kg の静注では、ベースラインと定常状態間で軽度の蓄積が認められた。結合形 aflibercept の C_{trough} は Week 2 に定常状態に到達した（1 ヵ月間の投与に相当）。結合形 aflibercept の濃度は 1.0～7.0 mg/kg の用量で定常状態に達したことから、これらの用量で内因性 VEGF に結合する十分な量の遊離形 aflibercept が存在することが示唆された。結合形 aflibercept の消失半減期の平均値は 21.6 ± 6.9 日（CV%=32）と推定された。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.12　固形癌患者を対象としたイリノテカン-LV5FU2 併用非盲検 / 二重盲検試験（TCD6118、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-4]

2.12.1 概要

表 29 - 概要（TCD6118 試験）

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

治験の標題：

進行固形腫瘍患者を対象に、静注 5-FU + LV + IRI の併用療法（以下「LV5FU2-CPT11」）下で、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相用量漸増逐次コホート試験

治験責任医師：

[redacted] MD, PhD（パート 1）、[redacted] MD, PhD（パート 2）及び[redacted] MD, PhD（パート 1 及び 2）

治験実施医療機関：

[redacted]（[redacted]、フランス）、及び[redacted]（[redacted]、ベルギー）

公表文献：

O. Rixe, C. Verslype, D. Khayat, S. Tejpar, B. Billemont, M. Crabbe, J.B. et al. A Phase 1 dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, -fluorouracil and leucovorin (I-LV5FU2) in patients (pts) with advanced solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol, Vol26, 15S, Part I, Abstract 3557

治験期間：

最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験報告カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：

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 及び DLT を設定する。

副次目的：

- LV5FU2-CPT11 併用下で aflibercept を投与したときの安全性プロファイルを評価する。
- 併用時の aflibercept、IRI 及びその活性代謝物である SN-38、並びに 5-FU の薬物動態を明らかにする。
- Aflibercept の免疫原性を明らかにする。

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

- Aflibercept の抗血管活性を DCE-MRI で測定し、プラセボと比較して探索的に検討する。
- LV5FU2-CPT11 と aflibercept を併用したときの抗腫瘍活性を予備的に評価する。

治験方法：

標準的な根治療法はないが、LV5FU2-CPT11 療法が適切である腫瘍を含め、組織学的又は細胞学的に確定された転移性又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する被験者に LV5FU2-CPT11 併用下で aflibercept を静注したときの安全性、薬物動態、抗腫瘍活性を検討する 2 期構成の試験である。

パート 1（非盲検多施設共同用量漸増デザイン）では、3～6 名で構成する投与群に標準用量の LV5FU2-CPT11 の併用下で aflibercept を 2 週間間隔で治験中止基準に合致するまで投与し、逐次より高い用量に移行した。本試験のパート 1 では併用療法を行うため、単剤投与試験（TED6115）で aflibercept の対応する各用量の安全性を明らかにした後で、本試験の各用量群の被験者を登録した。本試験の開始用量である 2.0 mg/kg は、TED6115 試験で 2.0 mg/kg 及び 3.0 mg/kg の用量を投与した後で設定した。高用量群への移行時には、TED6115 試験で当該用量の安全性が許容できること、及び本試験でその時点の用量の安全性が許容できることを明らかにした上で被験者を登録した。いずれかの用量で 3 名中 1 名に最初の 2 サイクル中に DLT が発現したときには、3 名を追加し当該用量を投与した。RPTD は、LV5FU2-CPT11 の併用下で aflibercept を 3～6 名に投与した最初の 2 サイクル中に DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 名であった最も高い用量と定義した。

パート 2 は RPTD を設定した後で開始した（二重盲検多施設共同ランダム化並行群間プラセボ対照デザイン）。新規被験者に LV5FU2-CPT11 併用下でパート 1 において設定した RPTD の aflibercept（A 群）又はプラセボ（B 群）をサイクル 1 で投与した。サイクル 1 以降は、両群の被験者に LV5FU2-CPT11 併用下で aflibercept を投与した。本試験のパート 2 は、RPTD の安全性及び薬物動態の特性をさらに明らかにすることを目的に実施した。パート 2 では、aflibercept を RPTD で投与したときの抗血管作用の上乗せ効果を、サイクル 1 及び 2 中に撮影した DCE-MRI で評価した。

抗腫瘍活性は、CT 又は MRI で評価した。毒性は NCI-CTCAE 3.0 版に従ってグレード分類した。

患者 / 被験者数：

パート 1：計画：33～42 名　　登録：48 名　　投与：38 名

パート 2：計画：24 名　　登録：28 名　　投与：27 名　　合計投与者：65 名

評価：パート 1：安全性 38 名　　薬物動態 38 名　　有効性 35 名

パート 2：安全性 27 名　　薬物動態 25 名　　有効性 26 名　　薬力学（DCE-MRI）21 名

診断及び選択基準：

組織学的又は細胞学的に確認された転移がある又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する患者で、十分に臓器及び骨髄機能が残存しているとともに、過去の治療から回復し、標準的な根治療法がないものの、LV5FU2-CPT11 での治療が適切である患者

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）

剤型：注射剤

投与経路：静注

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

用法・用量：

開始用量を 2.0 mg/kg とし、次に 3.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg に増量し、更に 1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg ずつ RPTD が決まるまで増量した。パート 2 では、設定した RPTD で aflibercept を投与した。Aflibercept は、割当てられた用量を[redacted]注入ポンプを用いて 1 時間静注した。

ロット番号：

[redacted]

対照薬（パート 2 のみ）：

[redacted] mM リン酸ナトリウム、[redacted] mM クエン酸ナトリウム、[redacted] mM 塩化ナトリウム、[redacted]%（w/v）ポリソルベート 20、及び [redacted]%（w/v）ショ糖が含まれているバルク水性緩衝液（pH [redacted]）で、密封、滅菌した 1 回投与分のプラセボ 4 mL を 5 mL バイアルに入れて提供する。

投与経路：

プラセボを 1 時間持続静注した。投与溶液は、適切な容量の 0.9% NaCl でプラセボを希釈して調製した。プラセボの容量及び注入速度は各被験者の体重に基づいて設定した。

用法・用量：パート 1 で設定した RPTD に相当する用量

ロット番号：[redacted]

併用治療：IRI（Campto）、5-FU、及び LV

用法・用量：

Aflibercept の投与終了後速やかに LV5FU2-CPT11 を投与した：IRI 180 mg/m^2 を Day1 に 60 分間静注、同時に LV 200 mg/m^2（又は Elvorine 100 mg/m^2）を Day 1 に Y ラインから 2 時間静注、その後 5-FU 400 mg/m^2 を Day 1 に急速静注し、次に 5-FU 600 mg/m^2 を 22 時間持続静注した。その後 Day 2 に LV 200 mg/m^2（又は Elvorine 100 mg/m^2）を 2 時間静注した後、5-FU 400 mg/m^2 を急速静注し、次に 5-FU 600 mg/m^2 を 22 時間持続静注した。

ロット番号：なし（市販製剤を投与）

投与期間：

中止基準に合致するまで、aflibercept の投与、及びこれに引き続く LV5FU2-CPT11 の投与を 2 週間間隔で継続した。

観察期間：文書同意を取得した日から aflibercept の最終投与後 90 日まで

評価基準：

安全性：

安全性及び忍容性は AE、臨床検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見、ECOG PS、及び ADA 測定のデータを収集することにより評価した。

RPTD：

LV5FU2-CPT11 の併用下で aflibercept を 3～6 名に投与した最初の 2 サイクル中に DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 名であった最も高い用量と定義した。DLT は、パート 1 の最初の 2 サイクルで評価した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

有効性：

腫瘍量は、CT 又は MRI により評価した（ベースラインの頭部、胸部、腹部及び骨盤、並びに治療後の胸部、腹部、骨盤）。腫瘍の評価は RECIST に基づいて実施した。腫瘍血管反応は DCE-MRI により評価し、血管新生活性はバイオマーカー測定検査により評価した。

薬物動態：

血漿中の遊離形 aflibercept 濃度（循環血液中、VEGF に結合していない）及び aflibercept 複合体（aflibercept 及び VEGF）、IRI 及びその活性代謝物である SN-38、及び 5-FU を測定した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

Aflibercept 及び VEGF－aflibercept 複合体：

パート 1－血漿検体をサイクル 1 及び 2 における Day 1 の投与 5 分前、投与後 1、2、4、8、24、30、48 時間及び 7 日後に採取し、全被験者の循環血液中の遊離形及び結合形の aflibercept の濃度を分析した。その後の各サイクルの投与 5 分前、及びパート 1 の投与終了時に検体を採取した。

パート 2－血漿検体を各サイクルの投与 5 分前、パート 2 の投与終了時（最終検体）に採取した。

遊離形及び結合形 aflibercept は ELISA 法で測定した（LOQ：それぞれ 15.6 及び 43.9 ng/mL）。

5-FU：血漿検体は、サイクル 1 における Day 1 の投与 5 分前、及び投与後 3、21、24、25、及び 45 時間に採取した。5-FU は GC-MS により測定した（LOQ：1 ng/mL）。

IRI 及び SN-38：血漿検体は、サイクル 1 における Day 1 の投与 5 分前、及び投与後 1、1.5、4、及び 23 時間に採取した。IRI 及び SN-38 について検体を分析した（LOQ：それぞれ 10 及び 2.5 ng/mL）。

解析方法：パート 1 及び 2

安全性：

安全性の主解析は、RPTD を設定するための用量別のサイクル 1 及び 2 の DLT の発現率と定義した。治験薬を含む併用療法の実施可能性を評価し、用法・用量の変更は記述的に示した。各用量群の AE（重篤及び非重篤）、血圧の変化、臨床検査の評価項目の最も高度のグレード、及び ADA が発現した被験者の割合を記述的に示した。NCI-CTCAE 3.0 版を AE 及び検査値異常のグレード分類に用いた。TEAE は MedDRA バージョン 11.1 でコード化して CSR を作成した。

薬物動態：

薬物動態解析は、安全性評価集団で実施した。薬物動態のパラメータは各分析物についてノンコンパートメント解析を用いて推定した。薬物動態のパラメータの推定値は次のとおり。パート 1－遊離形 aflibercept では C_{max}、AUC、aflibercept の血漿からの全身クリアランス、V_{ss}、$t_{1/2z}$ を推定した。結合形 aflibercept では T_{max}、C_{max}、T_{last}、C_{last} 及び $AUC_{(0-t)}$ を推定した。IRI のクリアランス、SN-38 曝露量、及び 5-FU クリアランスも推定した。パート 2－遊離形 aflibercept の C_{trough} 及び VEGF では設定した用量における aflibercept 複合体の特徴をさらに明らかにした。薬物動態解析には、各用量及び評価サイクルごとに算出した各パラメータの要約統計を含めた。用量と遊離形 aflibercept のクリアランスとの関連、及び結合形 aflibercept 濃度と用量との関連を検討した。

有効性 / 薬力学（パート 2 のみ）：

投与群別の薬物動態データの要約を、被験者間評価と被験者内評価の両方について実施した。被験者間の比較について、ベースラインの双方向移動定数（bidirectional transfer constants）の割合の変化で、サイクル 1 終了時の 2 つの投与群間の差の 95%信頼区間を示した。同様に、被験者内比較について、サイクル 2 及びサイクル 1 の双方向移動定数の割合の変化の 95%信頼区間を、持ち越し効果とは関係なく示した。プ

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

ラセボ群ではサイクル 1 のデータを自身の対照データとして用いた。

遊離形 aflibercept 濃度、腫瘍透過性及び DCE-MRI で測定した流量を探索的に検討した。

有効性：

RECIST に基づいて判定した ORR、DR、及び SD の持続期間（過去に PD を記録していない場合、RECIST で規定されている OR 又は SD を最初に記録した時点から、最初に PD を記録するか死亡するまでと定義）、腫瘍進行までの期間（試験薬の投与開始時から初めて RECIST に基づいて判定した進行を記録するまでと定義）を検討した。

試験結果の要約：

安全性：

パート 1

全体として、4 用量（2、4、5 及び 6 mg/kg）群の 38 名の被験者に 585 サイクル投与した。被験者全体の 52.6%が女性、年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：19〜77 歳）、ECOG PS の中央値は 0 であった。被験者の 34.2%が過去に放射線療法を行い、94.7%が過去に化学療法を行っていた。原発部位で最も多かったのは結腸・直腸（被験者の 60.5%）であった。Aflibercept 曝露の中央値は用量に応じて被験者ひとりあたり 12〜16 サイクルで、最も多いサイクル数は 6 mg/kg の用量の 1 名の 41 サイクルであった。28 名（73.7%）に TEAE でのサイクル期間の延長があり、その主な理由は血液毒性、胃腸障害、及び感染であった。合計 16 名（42.1%）、17 名（44.7%）及び 19 名（50%）にそれぞれ aflibercept、化学療法である IRI 又は 5-FU の減量（TEAE での減量）が必要であった。減量の理由は主に胃腸障害、血液毒性及び無力症 / 疲労であった。安全性及び DLT は投与した全被験者（N=38）で評価した。DLT は 5 mg/kg 群で 2 名（口内炎、逆流性食道炎）に、6 mg/kg 群で 1 名（発熱性好中球減少症）に発現した。これらの DLT の発現率は aflibercept の用量と関連がなく、DLT 評価期間中に併用していた化学療法と関連している可能性が高いと考えられた（口内炎、発熱性好中球減少症、逆流性食道炎）。治験実施計画書の規定により各用量で被験者を追加したが、これらの追加した被験者で最初の 2 サイクル中の DLT は、4 mg/kg 群（8 名中 2 名）で発現した蛋白尿（2 週間を上回る）、急性ネフローゼ症候群及び TMA であり、VEGF の阻害作用と関連している可能性が高かった。

本試験のパート 1 の 38 名全員に投与期間中に TEAE が発現した。TEAE に明らかな用量効果はなかった。各用量群を通じて発現率が高かった TEAE は、無力症 / 疲労、下痢、悪心、口内炎、高血圧、発声障害、便秘、嘔吐、頭痛、食欲不振、鼻出血及び呼吸困難であった。各用量群を通じて発現率が高かったグレード 3/4 の TEAE は、高血圧、無力症 / 疲労、下痢、口内炎、食欲不振、背部痛、腹痛、呼吸困難、嘔吐及び悪心であった。最も発現率が高かった毒性は血液毒性で、被験者の 50%にグレード 3/4 の好中球減少症が発現した。発熱性好中球減少症及び好中球減少性感染は各 2 名に発現した。血液毒性に明らかな用量効果はなかった。肝及び腎機能検査異常が各用量群を通じて少数の被験者に発現した。蛋白尿は各群を通じて被験者の 75%以上に発現したが、4 mg/kg 群での発現率は低かった。グレード 3/4 の蛋白尿が発現した被験者 6 名のうち、2 名は TMA が発現し（4 mg/kg 群のサイクル 2 に 1 名、5 mg/kg のサイクル 3 に 1 名）、しばしば高血圧を伴っていたが、腎機能の低下を併発することはなく、全例が回復した。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE（高血圧、鼻出血、発声障害、蛋白尿：全グレードの事象の発現率はそれぞれ 73.7%、57.8%、73.7%、75%）は各用量群で発現し、グレード別の高血圧と蛋白尿の発現率はほぼ同じであった。高血圧の発現又は悪化の初発サイクルは、各用量群を通じて 73.7%が主にサイクル 1 又は 2 であり、試験薬の投与中に降圧剤の併用が必要であった（主にカルシウム拮抗剤及びβ遮断剤）。グレード 3/4 の骨壊死の事象が 4 mg/kg 群の 1 名に発現した。試験中に試験薬と関連する毒性で死亡した被験者はいなかった。

本試験のパート 1 の被験者のすべての血清検体は薬剤特異的な ADA が陰性であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

パート 2

本試験のパート 2 の aflibercept の用量は 4 mg/kg を設定した。全体として、28 名をランダム化し、27 名に投与した。被験者全体の 55.6%が男性、年齢の中央値は 54 歳（範囲：39～75 歳）、ECOG PS の中央値は 1 であった。被験者の 29.6%が過去に放射線療法を行い、100%が過去に化学療法を行っていた。原発部位で最も多かったのは結腸・直腸（被験者の 70.4%）であった。試験薬を合計 456 サイクル投与し、273 サイクルはサイクル 1 のプラセボ群（14 名）、183 サイクルは aflibercept 群（13 名）であった。全体の aflibercept 曝露の中央値は、パート 1 と比較してわずかに高かった（16 サイクル、範囲：1～44）。減量やサイクル期間の延長に至った事象はパート 1 と同様であり、新たな AE の問題は特定されなかった。

27 名全員に投与期間中に TEAE が発現した。発現率が高かった TEAE は、無力症 / 疲労、下痢、発声障害、悪心、食欲不振、脱毛症、高血圧、口内炎、嘔吐、呼吸困難、鼻出血、皮膚乾燥であった。発現率が高かったグレード 3/4 の TEAE は、高血圧、無力症 / 疲労、呼吸困難、及び食欲不振であった。パート 1 との明らかな違いはなかった。発熱性好中球減少症が発現した 2 名を含め、グレード 3/4 の好中球減少症が被験者の 37%に発現した。蛋白尿は被験者の 85%に発現し、グレード 2 以上が 34.6%であった。蛋白尿と併発した血尿が 6 名（23.1%）に発現した。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE（高血圧、鼻出血、発声障害、及び蛋白尿など）が発現したが、発現率はパート 1 とほぼ同じであった。高血圧の初発サイクルの中央値はパート 1 よりもわずかに遅かった（サイクル 4）。鼻出血及び発声障害は投与した被験者の 63%及び 85.2%に発現した。ATE、TMA、及び GI 穿孔は発現しなかった。グレード 3 の左室機能不全が 1 名にサイクル 32 で発現しており、直腸ー膣瘻が別の 1 名に発現した。5 名が TEAE のために試験薬の投与を中止した。試験中に死亡した 14 名中 12 名が悪性腫瘍によるもので、1 名が薬剤関連性脳出血によるもの、1 名が心不全によるものであった（aflibercept の最終投与 82 日後）。

本試験のパート 2 の被験者のすべての血清検体は薬剤特異的な ADA が陰性であった。

パート 3

データカットオフ日時点で、5 名がまだ本試験を継続中であった。1 名は LV5FU2-CPT11 併用下での aflibercept の投与を用量の変更なくさらに 25 サイクル継続（サイクル 45～68、サイクル 54 に重篤な TEAE である肺炎が発現）し、90 日の追跡調査を行った。4 名は追跡調査来院の終了がデータカットオフ日の後であった。新たな重篤な TEAE は特定されなかった。

薬物動態：

2～6 mg/kg の用量において、遊離形 aflibercept の薬物動態の用量比例性が示唆された。サイクル 1 とサイクル 2 の間の遊離形 aflibercept 曝露の全体の蓄積（範囲は 1.08～1.46）は、サイクル 1 とサイクル 2 の間でみられた遊離形 aflibercept の排泄半減期のわずかな延長に起因している可能性がある。サイクル 1 の終了時の結合形 aflibercept 濃度は、定常状態で測定したものの約 2 分の 1 であると推定したが、これは以前に測定した複合体の排泄半減期が長かった（20 日）ことと一致している。結合形 aflibercept の濃度は 2～6 mg/kg の用量で同等であり、定常状態に達していた。これはこの用量範囲において遊離形 aflibercept は内因性 VEGF のすべてと結合するのに十分な量があることを示唆している。

目標とするトラフ薬物曝露量に達するため（遊離形 aflibercept / 結合形 aflibercept 比が 1 以上）、推奨投与用量は 4 mg/kg の 2 週間間隔の静注と考えられた。この用量において、投与期間全体にわたり多くの被験者で遊離形 aflibercept 濃度は結合形 aflibercept 濃度を上回っていた。定常状態で aflibercept に結合する内因性 VEGF 濃度は、aflibercept を単剤投与したときにみられたものと同程度であった。

IRI、SN-38、及び 5-FU の血漿中濃度は、過去に公表された値と一致しており、aflibercept の併用により著しい影響は受けなかった。

FOLFIRI を投与した被験者で推定した遊離形 aflibercept のクリアランス及び定常状態における結合形 aflibercept 濃度は、aflibercept を単剤投与したときにみられたものと同程度であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD6118

薬力学：

本試験で aflibercept を投与したときの腫瘍血管反応を DCE-MRI で評価したところ、有意な潅流の変化は示されなかった。

有効性：

パート 1

本試験のパート 1 において、RECIST に基づく OR が判定可能な 34 名のうち、CRC、膵臓癌、卵巣癌及び滑膜肉腫を有する被験者において各用量群を通じて 9 名の PR があり、大半が 4 mg/kg 群であった。2 名を除く全員が過去に IRI 又は OX を投与されていた。SD であった 22 名中、4 名の未確定の PR を含めて 10 名に標的病変の 20%を上回る縮小があった。SD は各用量群を通じて 17 名で 3 ヵ月を上回って持続しており、多くは 4 mg/kg 及び 5 mg/kg 群であった。

パート 2

本試験のパート 2 において、RECIST に基づく OR が判定可能な 26 名のうち、4 名の PR があった（肛門、結腸、卵巣、肝臓癌）。さらに、SD であった 17 名のうち、3 名の未確定の PR を含めて 6 名に 25%を上回る標的病変の縮小があった。

結論：

Aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔での投与時に、2 週間の投与期間中遊離形 / 結合形比が 1 を上回ることに基づき（全被験者でサイクル終了時に 1 に近づく）、この用法・用量が至適と考えられた。LV5FU2-CPT11 併用下で aflibercept を投与したときの安全性プロファイルは許容範囲内である。全体の安全性プロファイルは主に併用する化学療法と関連しており､本系統薬剤の作用として知られる毒性の発現率は他の aflibercept 試験のものと同程度であり、新たな毒性及び蓄積毒性はみられなかった。併用する化学療法に関連した毒性が悪化することを示すエビデンスは認められなかった。

今回の反復投与した集団において高い水準の有効性が認められ、OR の評価が可能な 60 名中 13 名が PR であり、評価可能な CRC 集団の 42 名中 7 名が PR であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.13　健康男性を対象とした単剤非盲検試験（PDY6655、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.4.1-1]

2.13.1 概要

表 30 - 概要（PDY6655 試験）

治験実施計画書の識別コード：PDY6655
治験の標題： 健康男性被験者を対象に、aflibercept の皮下注と静注の心血管薬力学的作用及び薬物動態を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
治験責任医師： Dr. [redacted] South Africa
治験実施医療機関：南アフリカの 1 施設
公表文献：なし
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： 主要目的： 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。 副次目的： • 健康男性被験者において、aflibercept 皮下注製剤の絶対生物学的利用率を、遊離形及び結合形 aflibercept の濃度に基づき評価する。 • 健康男性被験者において、aflibercept 単回皮下注の局所安全性及び忍容性を評価する。 • 健康男性被験者において、aflibercept の単回静注がレニンーアンジオテンシンーアルドステロン系（以下「RAAS」）及び遊離 VEGF 濃度に及ぼす影響を、皮下注したときと比較する。
治験方法： 第 I 相単一施設ランダム化非盲検単回投与クロスオーバーの 2 順序（静注 / 皮下注又は皮下注 / 静注）試験で、20 名には静注後に皮下注を行い、別の 20 名には皮下注後に静注を行った。
患者 / 被験者数： 予定：40 名　　登録：40 名　　投与：40 名 評価：薬力学：40 名　　安全性：40 名　　薬物動態：40 名

治験実施計画書の識別コード：PDY6655

診断及び選択基準：

18～45 歳の健康男性被験者で、自由行動下での SBP の 24 時間平均値が 140 mmHg 未満、臨床での SBP が 140 mmHg 未満及び DBP が 90 mmHg 未満

被験薬

治験薬：

Aflibercept 静注用液剤（5 mL の 1 バイアル中、aflibercept を 25 mg/mL の濃度で 4 mL 含有）、及び aflibercept 皮下注用[redacted]製剤（1 バイアル中、aflibercept を [redacted] mg 含有 [redacted] mL の注射用水で溶解し [redacted] mg/mL の濃度とする。）

剤型：注射剤

投与経路：静注及び皮下注

対照薬：設定せず

用法・用量：

静注（1 時間投与）：2.0 mg/kg の単回投与、及び皮下注：2.0 mg/kg、単回投与（クロスオーバー）

ロット番号：皮下注用製剤 [redacted] mg：[redacted]；静注用製剤 25 mg/mL：[redacted]

併用治療：なし

投与期間：

単回静注（又は皮下注）実施日を Day 1 とし、その後 6 週間の投与後観察期間をとる。次に、単回皮下注（又は静注）実施日を Day 1 とし、その後 6 週間の投与後観察期間をとる。両投与期間の間は 1～2 週間間隔をおく。

観察期間：17～19 週間（スクリーニング、評価期間、及び試験終了時の来院を含む）

評価基準：

薬力学：

主要評価項目：

自由行動下での血圧モニタリング（以下「ABPM」）により測定した SBP の 24 時間平均値。

副次評価項目：

- その他の ABPM の評価項目（DBP の 24 時間平均値、昼間及び夜間の SBP 及び DBP）。
- RAAS のマーカー（血漿中活性レニン、アンジオテンシン 1、及びアルドステロン濃度）。
- 遊離形内因性 VEGF。

安全性：

AE（被験者からの報告又は治験責任医師の評価）、臨床検査の評価項目（標準的な血液学検査、腎機能や腎機能マーカーなどの生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、疼痛に対する局所皮下忍容性、注射部位の紅斑及び浮腫の評価、ADA。

治験実施計画書の識別コード：PDY6655

薬物動態：

ノンコンパートメント解析を用いて次のパラメータを血漿中濃度データから算出した：遊離形 aflibercept について：T_{max}、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$t_{1/2z}$、V_{ss}、血漿クリアランス。結合形 aflibercept について：T_{max}、C_{max}、T_{last}、C_{last}、$AUC_{(0-t)}$。総 aflibercept（遊離形 aflibercept と結合形 aflibercept の合計）について：T_{max}、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$t_{1/2z}$。絶対生物学的利用率（皮下注対静注の比）を、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC について算出した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

検体採取時間：

血液検体は、Day 1 の投与前と、投与後 1、2、4、6、及び 8 時間、その後 Days 2、3、5、8、15、29、43 の投与 2 時間後（理論時間）。

測定：

遊離形及び結合形の aflibercept の血漿中濃度は、バリデートされた ELISA 法で測定した。LOQ は、結合形 aflibercept について 43.9 ng/mL、遊離形 aflibercept について 15.6 ng/mL であった。

解析方法：

薬力学：

主要解析は、Day 2～Day 43 の間 ABPM で測定した SBP の 24 時間平均値のベースラインからの変化に関する反復測定解析であり、固定効果として投与経路、順序、時期、日、及び投与経路と日の相互作用を、変量効果として被験者を順序内で入れ子にしたものを用い、共変量としてベースラインを用いた線形混合効果モデルを用いた。全期間、及び日ごとに、投与経路の効果の推定及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある検定を実施した。記述統計は、投与経路及び時点別に示した。実測値及びベースラインからの変化量の平均値（± SEM）のプロットも示した。

副次評価項目は、ベースラインからの変化、記述統計及びグラフに関する反復測定解析を用いて解析した。

安全性：

安全性評価は、個々の値（臨床的に問題となる異常）及び記述統計量（一覧表及び図）のレビューに基づき行った。AE は、MedDRA バージョン 10.0 を用いてコード化し、発生順に従って分類した。TEAE は投与経路別にまとめた。個々の生化学検査及び血液学検査のデータは、検査基準値の下限又は上限よりも低い又は高い場合、及び PCSA であると思われる場合、定義された PCSA 基準の絶対限界値に達した場合に、フラグをつけた。検査値異常は、「ベースライン-終了」及び「治療別」について解析した。バイタルサイン及び自動読み取り心電図の評価項目は、PCSA の定義の限界値に達したとき、PCSA についてフラグをつけた。バイタルサイン及び心電図の PCSA 値は、最初に「治療別」及び「ベースライン-終了」について解析した。この他、実測値及びベースラインからの変化を、設定した評価項目について記述統計量で要約した。

薬物動態：

遊離形及び結合形 aflibercept について、すべての薬物動態のパラメータを投与経路ごとに要約し、絶対生物学的利用率（皮下注対静注比）を C_{max}、$AUC_{(0-t)}$（遊離形及び結合形 aflibercept）及び AUC（遊離形 aflibercept）について記載した。

C_{max}、$AUC_{(0-t)}$（遊離形及び結合形 aflibercept）、AUC 及び $t_{1/2z}$（遊離形 aflibercept）について、投与経路の影響を、対数変換したパラメータの線形混合効果モデル解析を用いて評価した。投与経路比（皮下注対静注比）の幾何平均の推定値と 90%信頼区間を C_{max}、$AUC_{(0-t)}$（遊離形及び結合形 aflibercept）及び AUC（遊離形 aflibercept）について算出した。

治験実施計画書の識別コード：PDY6655

試験結果の要約：

薬力学：

投与経路にかかわらず、aflibercept（2.0 mg/kg 静注及び皮下注）により、SBP の 24 時間平均値が Day 3 から最長 Day 30 まで上昇した。最も大きな増加がみられたのは Day 16 であり、その後 SBP の 24 時間平均値は Day 44 まで緩徐に低下し、ベースライン値に戻った。Aflibercept 皮下注後の SBP の 24 時間平均値ではわずかな増加がみられた。同様に、夜間 SBP 及び DBP、DBP の 24 時間平均値においてわずかにより小さな上昇がみられ、わずかにより小さな心拍数の変化、及びわずかに小さな血漿中活性レニン及びアルドステロン濃度の低下が、aflibercept の皮下注後にみられた。しかし、投与経路にかかわらず、遊離形 VEGF 濃度の類似した変化が観察された。

安全性：

試験期間中、死亡した被験者はおらず、重篤な TEAE は発現しなかった。TEAE のために 2 名が試験薬の投与を中止した（注射部位での遅発性アレルギー反応；自動車事故による多発性外傷［被験者は乗客であった］）。

Aflibercept を静注又は皮下注した被験者において、TEAE が発現した被験者は、それぞれ合計 38 名中 36 名（94.7%）及び 40 名中 34 名（85.0%）であった。TEAE の発現率自体は、静注群が高い傾向にあったが、複数の TEAE が発現した被験者の割合は皮下注群が高い傾向にあった。

投与経路にかかわらず、頭痛、皮膚障害、胃腸障害、及び発声障害の発現率が高かった。しかし、鼻出血、注射部位疼痛、注射部位血腫及び背部痛の発現率は皮下注群が静注群よりも幾分低く、悪心、下痢、及びインフルエンザ様疾患の発現率は静注群が皮下注群より低かった。

臨床検査の評価項目では、投与経路にかかわらず、PCSA が発現した被験者は少なかった。これらの臨床検査値の異常の多くは、試験終了時に正常値に戻っていた。バイタルサインの評価項目で投与経路にかかわりなく発現した被験者数が多かった PCSA は、起立性頻脈であった。450 ms を上回る心拍数補正 QT 間隔（以下「QTc」）の延長、及びベースラインからの QTc の延長（60 ms を上回る）は、投与経路にかかわらず発現しなかった。

ADA の発現はみられなかった。

健康被験者に新たな皮下注用製剤を 2.0 mg/kg の用量で投与したときの忍容性は全般的に良好であった。

薬物動態：

<u>遊離形 aflibercept</u>

遊離形 aflibercept の薬物動態パラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Route of administration	Period	T_{max}* (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.day/mL)	$T_{½\lambda z}$ (day)	Vss (L)	CL (L/day)
i.v.	1	0.04 (0.04–0.17)	44.4 (36)	177 (33)	4.75 (10)	5.74 (29)	0.938 (27)
	2	0.04 (0.04–2)	45.3 (31)	181 (32)	4.91 (11)	5.69 (28)	0.891 (26)
s.c.	1	2 (1.08 – 4)	7.76 (39)	84.9 (30)	4.80 (15)	-	-
	2	2 (0.083–4)	9.29 (32)	98.4 (32)	4.88 (8)	-	-
Ratio s.c./ i.v.			0.207 (46)	0.549 (37)			

*: median (range)

治験実施計画書の識別コード：PDY6655

結合形 aflibercept

結合形 aflibercept の薬物動態パラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Route of administration	Period (n)	T_{max}* (day)	C_{max} (µg/mL)	T_{last} (day)*	C_{last} (µg/mL)	AUC(0-t) (µg.day/mL)
i.v.	1 (20)	28 (14 – 28)	1.84 (22)	42 (42 – 42)	1.27 (31)	57.7 (19)
	2 (18)	21 (14 – 28)	2.26 (27)	42 (42 – 42)	1.44 (35)	76.4 (26)
s.c.	1 (20)	28 (14 - 28)	1.60 (27)	42 (28 – 42)	1.10 (44)	47.3 (27)
	2 (20)	28 (7 – 28)	2.05 (30)	42 (42 – 42)	1.27 (46)	69.5 (29)

*: median (range)

遊離形及び結合形の aflibercept の比の推定値と 90%信頼区間（皮下注及び静注）を以下の表に示す。

Analyte	Parameter	Estimate	90% Confidence Interval
Free aflibercept	C_{max} (ug/mL)	0.19	(0.16, 0.21)
	AUC(0-t) (ug.day/mL)	0.51	(0.46, 0.56)
	AUC (ug.day/mL)	0.51	(0.46, 0.56)
Bound aflibercept	C_{max} (ug/mL)	0.85*	(0.75, 0.97)
	AUC(0-t) (ug.day/mL)	0.81*	(0.71, 0.91)

*: for period 1

皮下注後の遊離形 aflibercept の絶対生物学的利用率は 54.9%（CV = 37%）であり、投与の約 2 日後における遊離形 aflibercept の C_{max} は、1 時間静注終了時における濃度の約 5 分の 1 であった。遊離形 aflibercept は約 0.9 L/ 日と血漿クリアランスが低いこと、定常状態での分布容積が約 6 L と低いこと、及び消失半減期は約 5 日であることを特徴としていた。

サイクル 1 の結合形 aflibercept の濃度は、健康被験者の大半（皮下注 16/20 名、静注 17/20 名）で投与経路にかかわらず 28 日がピークであった。C_{max} 及び曝露量は、皮下注後の方がわずかに低かった。時期 1 の終了時に結合形 aflibercept が完全には除去されなかったため、蓄積に起因する統計的に有意な時期効果がみられた。時期 1 における C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の皮下注 / 静注比は、それぞれ 0.858（90%信頼区間：0.7583～0.974）及び 0.817（90%信頼区間：0.7182～0.912）であった。

遊離形 aflibercept の濃度の平均値は、両時期で最長約 16 日間、結合形 aflibercept 濃度の平均値を上回ったままであった。

結論：

皮下注後の遊離形 aflibercept の絶対生物学的利用率は 54.9%であり、消失半減期は約 5 日で静注後と同程度であった。遊離形 aflibercept の C_{max} は aflibercept 皮下注の約 2 日後にみられ、1 時間静注終了時における濃度の約 5 分の 1 であった。結合形 aflibercept の濃度は、健康被験者の大半で投与経路にかかわらず中央値で 28 日にピークに達し、時期 1 で収集したデータから求めた C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の皮下注 / 静注比は、それぞれ 0.858（90%信頼区間：0.7583～0.974）及び 0.817（90%信頼区間：0.7182～0.912）であった。2.0 mg/kg 投与後の遊離形 aflibercept の濃度の平均値は、両時期で最長約 16 日間、投与経路にかかわらず結合形 aflibercept 濃度の平均値を上回ったままであった。

治験実施計画書の識別コード：PDY6655

投与経路にかかわらず、aflibercept（2.0 mg/kg 静注及び皮下注）により、SBP の 24 時間平均値が Day 3 から最長 Day 30 まで上昇した。最も大きな増加がみられたのは Day 16 であり、その後 SBP の 24 時間平均値は Day 44 まで緩徐に低下し、ベースライン値に戻った。Aflibercept 皮下注後の SBP の 24 時間平均値でもわずかな増加がみられた。同様に、夜間 SBP 及び DBP、DBP の 24 時間平均値においてにわずかにより小さな上昇がみられ、わずかにより小さな心拍数の変化、及びわずかに小さな血漿中活性レニン濃度の低下が aflibercept を皮下注後にみられた。皮下注製剤の多くの薬力学的作用の強さは、遊離形 aflibercept の生物学的利用率がより低いことと一致していた。しかし、aflibercept 投与後に投与経路にかかわらず、遊離形 VEGF 濃度の類似した変化が観察された。

Aflibercept（2.0 mg/kg）は、静注又は皮下注にかかわらず安全であり、忍容性が類似していた。投与経路にかかわらず、頭痛、皮膚障害、胃腸障害、及び発声障害の発現率が高かった。しかし、鼻出血、注射部位血腫及び背部痛の発現率は皮下注群が静注群よりも幾分低く、悪心、下痢、及びインフルエンザ様疾患は静注群が皮下注群より低かった。健康被験者に新たな皮下注用製剤を 2.0 mg/kg の用量で投与したときの忍容性は全般的に良好であった。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.14　健康男性を対象とした単剤二重盲検試験（PDY6656、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.4.1-2]

2.14.1 概要

表 31 - 概要（PDY6656 試験）

治験実施計画書の識別コード：PDY6656
治験の標題： **健康男性被験者を対象に、aflibercept の単回静注の心血管薬力学的作用及び薬物動態を検討する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**
治験責任医師： Dr [redacted] Germany
治験実施医療機関：**ドイツの 1 施設**
公表文献：**なし**
治験期間： **最初の被験者の登録日**：20[redacted] **年** [redacted] **月** [redacted] **日** **最後の被験者の完了日**：20[redacted] **年** [redacted] **月** [redacted] **日**
開発のフェーズ：**第 I 相**
目的： **主要目的**： • **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（経時変化及び用量－効果）。** **副次目的**： • **健康男性被験者に aflibercept を単回静注したときの RAAS への影響を評価する。** • **健康男性被験者に aflibercept を単回静注したときの薬力学に関し、血行動態に及ぼす影響の非侵襲的方法での評価、内皮細胞の健常性に及ぼす影響の内皮機能障害のマーカーでの評価、及び腎機能に及ぼす影響の評価を行う。** • **健康男性被験者において aflibercept の単回静注したときの薬物動態を、遊離形及び結合形で評価する。**

治験実施計画書の識別コード：PDY6656

治験方法：

第 I 相単一施設ランダム化二重盲検プラセボ対照逐次用量漸増試験であり、次の 3 つの相で構成する。

- スクリーニング（組み入れ前 28 日以降）；
- 投与期（Day 1）、その後 6 週間の観察期間；
- 最終検査（試験終了時来院：初回投与から Day 54～Day 58）

1 用量につき 1 投与群を設定し、3 つの投与群のそれぞれに 16 名（実薬投与 12 名、及びプラセボ投与 4 名）を組み入れることとした。

患者 / 被験者数：

予定：48 名	ランダム化：48 名	投与：48 名
評価：薬力学：48 名	安全性：48 名	薬物動態：36 名

診断及び選択基準：

18～45 歳の健康男性被験者、非喫煙者、体格指数が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下

バイタルサイン正常、高血圧の徴候なし

臨床検査の評価項目が正常範囲内：血清クレアチニン、AST 及び ALT が厳密に正常範囲の上限未満である。

被験薬

治験薬：

1 回投与分として、5 mL の 1 バイアル中に、aflibercept が 25 mg/mL の濃度で 4 mL、又は等張生理食塩液（0.9% NaCl）が入っている。

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：プラセボ：0.9% NaCl

用法・用量：aflibercept 1、2 又は 4 mg/kg 又はプラセボの単回投与（1 時間投与）

ロット番号：[redacted]（aflibercept）及び[redacted]（プラセボ）

併用治療：なし

投与期間：単回投与

観察期間：10～12 週間（スクリーニング、投与後観察、最終検査を含む）

評価基準：

薬力学：

主要評価項目：

- 24 時間の ABPM で測定した SBP の 24 時間平均値

治験実施計画書の識別コード：PDY6656

副次評価項目：

主な副次評価項目：

- RAAS マーカー：血漿中活性レニン、アルドステロン及びアンジオテンシン 1

その他の副次評価項目：

- その他の ABPM の評価項目（自由行動下での DBP の 24 時間平均値、昼間及び夜間の SBP 及び DBP
- 血圧：SBP 及び DBP
- 非侵襲的心血管評価法（静脈閉塞プレチスモグラフィー、脈波解析及び脈波伝播速度）による末梢及び中心血行動態
- 内皮機能障害のマーカー：血漿中エンドセリン-1、E-セレクチン、サイクリックグアノシン 3’5’一リン酸（以下「cGMP」）及び尿中亜硝酸塩 / 硝酸塩
- 腎機能（尿量、総蛋白及びミクロアルブミン尿である蛋白尿、電解質濃度及びクレアチニン・クリアランス）
- VEGF の作用機序：LOQ が 15 pg/mL のバリデートされた ELISA 法で測定した血漿中遊離形 VEGF

安全性：AE、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見

薬物動態：遊離形及び結合形の aflibercept、並びに総 aflibercept

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

検体は、Day 1 の投与前、及び投与開始後 1 時間（投与終了時）、2、4、6、8、12、及び 24 時間、その後 Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43 に採取する。

遊離形及び結合形の aflibercept の血漿中濃度は、バリデートされた ELISA 法で測定した。LOQ は、結合形 aflibercept について 43.9 ng/mL、遊離形 aflibercept について 15.6 ng/mL であった。

解析方法：

薬力学：

主要評価項目は、24 時間の ABPM で測定した SBP の 24 時間平均値であり、治験薬の投与期間中測定し、降圧剤投与後に測定したデータは除外した。

主解析は、SBP の 24 時間平均値に関する最大薬理効果を共分散分析によって解析する事であり、治療効果を固定効果に、ベースライン値を共変量してモデルに含めた。副次解析は、反復測定を伴う共分散分析を実施した。プラセボに対する各用量の効果の推定値とその 95%信頼区間を各モデルから得た。

副次評価項目は、記述統計量及びグラフを用いて解析した。グラフで問題となる傾向がみられた場合には、治療差を評価するために、さらなる解析を実施した。

治験実施計画書の識別コード：PDY6656

安全性：

安全性評価は、個々の値（臨床的に問題となる異常）及び記述統計量（一覧表）のレビューに基づき行った。AE は MedDRA バージョン 9.1 を用いてコード化し、発現時期の基準に従って分類した。TEAE は治療別にまとめた。個々の生化学検査及び血液学検査のデータは、検査基準値の下限又は上限よりも低い又は高い場合、及び PCSA に関しては、定義された PCSA 基準の絶対限界値に達した場合には、フラグをつけた。検査値異常は、「ベースライン－終了」及び「治療別」について解析した。バイタルサイン及び自動読み取り心電図の評価項目は、PCSA の定義の限界値に達したとき、PCSA についてフラグをつけた。バイタルサイン及び心電図の PCSA 値は、最初に「治療別」について解析した。次に、これらを「ベースライン－終了」について解析した。この他、実測値及びベースラインからの変化を、記述統計量で要約した。

薬物動態：

遊離形及び結合形の aflibercept の被験者ごとの血漿中濃度を標準的な記述統計量を用いて表にした。個別及び平均値のプロファイルをグラフで示した。用量と曝露量の関係を検討した。

薬物動態 / 薬力学の関係：

遊離形及び結合形の aflibercept と遊離形内因性 VEGF の濃度から次の式に従って解離定数（以下「K_D」）を算出した：

K_D = [VEGF] * [遊離形 aflibercept] / [結合形 aflibercept]

データは 14～42 日の期間収集した（VEGF 濃度は 1～7 日の期間は LOQ 未満であった）。

試験結果の要約：

薬力学：

健康男性被験者に aflibercept を単回投与した後の SBP の 24 時間平均値（主要評価項目）で統計的に有意な上昇がみられた。Aflibercept 1 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群での SBP の 24 時間平均値の上昇は一過性で、投与 2 週間後にピークに達した（プラセボで補正した値は、それぞれ+6.57 及び+7.91 mmHg）が、それぞれ投与 3 週間後、4 週間後及びそれ以降は統計的に有意ではなかった。最高用量である 4 mg/kg 群では、上昇の程度がより大きく、持続期間も長かった。4 mg/kg 群での SBP の 24 時間平均値の上昇は、投与 2 週間後に+14.54 mmHg（プラセボで補正後）のピークに達し、その後も有意であったが、投与 6 週間後にはこの上昇は+5.47 mmHg（プラセボで補正後）まで回復した。

同様に、DBP の 24 時間平均値、昼間及び夜間 SBP 及び DBP の平均値の上昇が、aflibercept を投与した被験者でみられた。血圧の上昇は、用量にかかわらず夜の方が昼よりも顕著であった。1 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群での影響は同程度であったが、最高用量である 4 mg/kg 群ではすべての評価項目で顕著により大きな影響がみられた。

2 mg/kg 又は 4 mg/kg の単回投与で、SBP が上昇し、DBP はより顕著に上昇したが、脈圧に変化はなかったことから、主に小動脈に影響を及ぼすことが示唆された。これらの被験者では心拍数の低下もみられた。

Aflibercept の投与で、種々の静脈閉塞プレチスモグラフィーの変数や脈波伝播速度が変化したようにはみえなかった。これらの変数のばらつきは大きいことから、これらの技術の感度は十分ではなく、本試験では適切ではないことに留意する必要がある。脈波の解析結果は、ABPM の評価項目においてみられたものと一致していた。

Aflibercept を投与した被験者では投与 2 週間後以降に、用量にかかわらず、血漿中遊離形 VEGF 濃度の上昇がみられ、試験期間終了時も高値が持続していた。VEGF の量が増加したことがアーティファクトである可能性を否定するために、調査を継続中である。

Aflibercept を投与した被験者では電解質（ナトリウム、カリウム、クロール）の変動やクレアチニン・クリ

治験実施計画書の識別コード：PDY6656

アランスに影響はみられず、蛋白尿やミクロアルブミン尿も発現しなかったことから、用量にかかわらず、腎機能を変化させないことが示唆された。内皮機能障害のマーカー（血漿中エンドセリン、血漿中 E-セレクチン、血漿中 cGMP 濃度並びに尿中硝酸塩排泄）への影響は検出されず、内皮に大きな変化をもたらさないことが示唆された。

最後に、血漿中活性レニン及びアルドステロン濃度は全体的に aflibercept 群の方がプラセボ群よりも低かったが、明確な用量関係はなかった。作用は、血圧の変化と逆相関していた。これらのデータから血圧の上昇はレニン非依存性の機序で発現することが示唆された。

安全性：

本試験全体で試験の実施に影響を及ぼす安全性上の懸念はみられなかった。死亡、重篤な TEAE 及び試験薬の投与中止に至った AE は発現しなかった。治療を要する血圧上昇が発現した被験者はいなかった。

TEAE の多くは軽度から中等度で、多くは治療を要せず、また後遺症なく回復した。

発現率が高かった TEAE のうち、頭痛は用量依存的に発現し、aflibercept 4 mg/kg 群では被験者 12 名中 8 名（66.7%）に発現したが、プラセボ群では 12 名中 1 名（8.3%）にしか発現しなかった。発声障害は aflibercept の 3 つの投与群で 12 名中 6 名（50%）から 12 名中 7 名（58.3%）まで発現したが、プラセボ群では 12 名中 1 名（8.3%）にしか発現しなかった。鼻出血、発疹又は膿疱性皮疹、及び胃腸障害（下痢、消化不良及び悪心）が 2 つの高用量群で発現した。筋骨格障害（関節痛、背部痛、筋骨格痛）は主に 4 mg/kg 群で発現した。

臨床検査の評価項目では注目すべき TEAE は発現せず、臨床的に問題となる心電図の評価項目の変化もなかった。バイタルサインの変化（多くは血圧の変化から予想される変化と一致していた）で明確な用量依存性は現れなかった。

ADA が発現した被験者はいなかった。

結論として、発声障害、頭痛、膿疱性皮疹及び鼻出血は、aflibercept 群で発現率が高かった。これらの AE は BV でみられる AE と類似していることから、aflibercept の作用機序と関連する可能性がある。頭痛を除き、これらの AE の発現率に明確な用量関係はなかった。

薬物動態：

遊離形 aflibercept の特徴は、血漿クリアランスが低いこと、分布容積が約 6 L と小さいことであった。遊離形 aflibercept のクリアランスの平均値は、1 mg/kg での 1.22 L/ 日から 4 mg/kg での 0.779 L/ 日まで低下した。この用量依存的なクリアランスは、前臨床試験及び被験者でみられた内因性 VEGF との結合を介する速やかなクリアランス経路が飽和する現象と一致していた。遊離形 aflibercept の消失半減期は約 5 日であった。

総 aflibercept（遊離形と結合形の合計）の薬物動態は 1～4 mg/kg の範囲で線形であった。

結合形 aflibercept の C_{max} 及び曝露量は 1～2 mg/kg の間で用量に比例して増加した後、2～4 mg/kg で定常状態に達したことから、遊離形 aflibercept は、高用量群及び中用量群で内因性 VEGF のすべてと結合するのに十分な量が存在していたことが示唆された。

1、2、及び 4 mg/kg を投与した後の遊離形 aflibercept の濃度は、それぞれ約 10 日、18 日、及び 28 日の間結合形の濃度を上回ったままであった。

薬物動態 / 薬力学の関係：

結合形 / 遊離形 aflibercept の比が約 1（結合形 / 遊離形 aflibercept の比が 0.5 を上回り 2 未満）のとき、遊離形 VEGF 濃度の範囲は 15.4～36.7 pg/mL であった（平均値 ± SD：22.8 ± 5.4 pg/mL、n = 27）。K_D の平均値（± SD）は 0.62 ± 0.31 pM/L であった。この結果は、*in vitro* のデータ（K_D が約 0.5 pM/L）と一致して

治験実施計画書の識別コード：PDY6656

いた。したがって、遊離形 / 結合形 aflibercept の比が 1 を上回っていれば、遊離形内因性 VEGF を低濃度に維持することができる。

結論：

- 薬力学に関して、健康男性被験者に aflibercept を単回投与した後の SBP の 24 時間平均値で統計的に有意な上昇（主要評価項目）がみられた。Aflibercept 1 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群での SBP の 24 時間平均値の上昇は一過性で、投与 2 週間後にピークに達したが、最高用量である 4 mg/kg 群では、作用がより強く、投与 6 週間後でも有意であった。同様に、DBP の 24 時間平均値、昼間及び夜間 SBP 及び DBP の平均値の上昇が、aflibercept を投与した被験者でみられた。血圧の上昇は、用量にかかわらず夜の方が昼よりも顕著であった。1 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群での影響は同程度であったが、高用量である 4 mg/kg 群ではすべての評価項目で顕著により大きな影響がみられた。2 mg/kg 又は 4 mg/kg の単回投与で、SBP が上昇し、DBP はより顕著に上昇したが、脈圧に変化はなかったことから、主に小動脈に影響を及ぼすことが示唆された。これらの被験者では心拍数の低下もみられた。Aflibercept を投与した被験者では投与 2 週間後以降に、用量にかかわらず、血漿中遊離形 VEGF 濃度の上昇がみられ、試験期間終了時も高値が持続していた。しかし、aflibercept を投与した被験者では、腎機能の変化も内皮の変化に関するマーカーの大きな変化もみられなかった。RAAS は全体的に aflibercept を投与した被験者で抑制されたが、明確な用量相関はなかった。
- これらのデータから血圧の上昇の機序はレニン非依存性であり、小動脈の血管収縮に起因している可能性が高いことが示唆された。これらの結果から、カルシウム拮抗剤のように血管平滑筋に直接作用する速効型の降圧剤が、aflibercept の投与で血圧の上昇がみられた場合の治療として最適と考えられた。
- 遊離形 aflibercept の薬物動態の特徴は、クリアランスが低いこと、分布容積が約 6 L と小さいことであった。遊離形 aflibercept のクリアランスの平均値は、1 mg/kg での 1.22 L/ 日から 4 mg/kg での 0.779 L/ 日まで低下した。この用量依存的なクリアランスは、前臨床試験及び被験者でみられた内因性 VEGF への結合を介する速やかなクリアランス経路が飽和する現象と一致していた。遊離形 aflibercept の消失半減期は約 5 日であった。1、2、及び 4 mg/kg を投与した後の遊離形 aflibercept の濃度は、それぞれ約 10 日、18 日、及び 28 日の間結合形の濃度を上回ったままであった。結合形 aflibercept の C_{max} は 1～2 mg/kg の間で用量に比例して増加した後、2～4 mg/kg で定常状態に達したことから、遊離形 aflibercept は、高用量群及び中用量群で内因性 VEGF のすべてと結合するのに十分な量が存在していたことが示唆された。総 aflibercept（遊離形と結合形の合計）の薬物動態は 1～4 mg/kg の範囲で線形であった。
- 薬物動態 / 薬力学解析により求めた K_D（0.62 ± 0.30 pM/L）は、*in vitro* のデータと一致していた。したがって、遊離形 / 結合形 aflibercept の比が 1 を上回っていれば、遊離形内因性 VEGF を低い濃度に維持することができる。
- 健康男性被験者において、aflibercept 1、2、及び 4 mg/kg 単回静注は、概ね安全であり、許容できる忍容性が示された。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.15　固形癌患者を対象としたFOLFOX4併用非盲検試験（TCD6117、海外第I相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-3]

2.15.1 概要

表 32 - 概要（TCD6117 試験）

治験実施計画書の識別コード：TCD6117

治験の標題：

進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、標準用量の静注 5-FU + LV + OX の併用療法（以下「FOLFOX」）4 併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する用量漸増逐次コホート第 I 相試験

治験責任医師：

[redacted], M.D., [redacted], Dr [redacted], M.D., [redacted], M.D., [redacted]

治験実施医療機関：

[redacted] and [redacted]

公表文献：

S.A. Limentani, R. Just, A. Purdham, M. Mulay, A. Bai, J.F. Tamby, et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF Trap) plus FOLFOX4 in patients (pts) with advanced solid tumors: preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol, Vol 26, 15S, Part I, Abstract 3556.

治験期間：

最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的：

- 進行性固形悪性腫瘍患者に FOLFOX4 と併用して aflibercept を静注したときの DLT 及び RPTD を設定する。

治験実施計画書の識別コード：TCD6117

副次目的：

- FOLFOX4 併用下で aflibercept を静注したときの安全性を評価する。
- Aflibercept、OX、及び 5-FU を併用して静注したときの薬物動態を検討する。
- Aflibercept を静注したときの免疫原性を検討する。
- FOLFOX4 併用下で aflibercept を投与したときの抗腫瘍活性を予備的に評価する。
- FOLFOX4 併用下で aflibercept を静注した癌患者の機能状態を予備的に評価する。

治験方法：

本試験は、標準用量である FOLFOX4 の併用下で aflibercept を用量漸増により 2 週間間隔で中止基準に合致するまで投与したときの安全性の評価が可能な進行性固形悪性腫瘍患者 3～6 名を逐次コホートに組み入れる非盲検多施設共同用量漸増試験として計画した。

患者 / 被験者数：

予定：23～32 名	登録：37 名	投与：32 名
評価：安全性：32 名	薬物動態：31 名	有効性：21 名

診断及び選択基準：

組織学的又は細胞学的に診断された転移がある又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する成人患者で、十分な臓器及び骨髄機能が残存しているとともに、過去の治療の安全性の影響から回復し、標準的な根治療法がないものの、FOLFOX4 での治療が適切な患者

被験薬

治験薬：aflibercept

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず

用法・用量：2 mg/kg、4 mg/kg 又は 5 mg/kg（1 時間投与）

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

併用治療：

FOLFOX4：OX（Eloxatin™ ）、5-FU、及び LV カルシウム

用法・用量：市販製剤を添付文書どおりに投与

OX を 250～500 mL の 5%ブドウ糖液（以下「D5W」）に溶解して、85 mg/m^2 を Day 1 に 2 時間静注、合わせて D5W に溶解した LV 200 mg/m^2 を Day 1 に 2 時間静注、次に 5-FU 400 mg/m^2 を 2～4 分かけて Day 1 に急速静注し、D5W 500 mL に溶解した 5-FU 600 mg/m^2 を 22 時間持続静注した。Day 2 に LV 200 mg/m^2 を 2 時間静注し、引き続き 5-FU 400 mg/m^2 を Day 2 に急速静注した後、5-FU 600 mg/m^2 を 22 時間持続静注した。

ロット番号：なし（市販製剤を投与）

治験実施計画書の識別コード：TCD6117

投与期間：

Aflibercept を投与し、その後速やかに FOLFOX4 を投与した。投与は 2 週間間隔で、試験の中止基準（被験者の要望、治験責任医師の判断、治験依頼者の要請、治験実施計画書で規定したグレード 3/4 の毒性、PD、同意の撤回、追跡不能、及び治験実施計画書違反の併用治療）に合致するまで行った。

観察期間：同意取得日から aflibercept の最終投与後 60 日まで

評価基準：

安全性：

バイタルサイン、身体所見、ECOG PS、及び安全性に関する臨床検査（血液学検査、生化学検査、尿検査など）を試験薬の投与前及び指定した間隔で試験期間中行った。TEAE は種類、頻度、重症度、サイクル数、重篤性及び試験薬との因果関係を評価し、MedDRA バージョン 11 又は直前のバージョンでコード化した。検査値異常は NCI-CTCAE 3.0 版に従って評価した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

Aflibercept の薬物動態解析は、安全性の EP 集団で、サイクル 1 及び 2 で実施した。OX 及び 5-FU の薬物動態解析は、サイクル 1 のみで実施した。データの薬物動態解析は、ノンコンパートメント解析を用いて実施した。実際の検体採取時間を用いて、遊離形及び結合形の aflibercept、OX、及び 5FU の薬物動態解析を実施した。治験実施計画書で規定した検体採取時間を用いて要約表及び時間の関数として血漿中濃度の平均値のグラフを作成した。Aflibercept の検体採取はサイクル 1 及び 2 の投与前、aflibercept 投与開始後 1、2、4、8、24、30、及び 48 時間、並びに 7 日後、サイクル 3 以降は各サイクルにおける Day 1 の投与前のみと、試験薬の投与終了時に採取した。OX の検体採取は、サイクル 1 のみで OX 投与前、投与開始後 1、3、7、及び 23 時間に採取した。5-FU の検体採取は、サイクル 1 のみで Day 1 の 5-FU の急速静注前、静注開始後 2 及び 21 時間、並びに Day 2 の 5-FU の急速静注前、静注開始後 1 及び 21 時間後に採取した。VEGF の検体は各奇数サイクルの Day 1 の投与前、試験薬の投与中止時及び中止後 3 ヵ月に、遊離形内因性 VEGF を測定するために採取した。

解析方法：

安全性の主解析は、サイクル 1 及び 2 における用量別の DLT の発現率と定義した。用量別の DLT を一覧にした。Aflibercept を投与したすべての被験者を安全性解析対象集団とした。記述統計量を用いて被験者特性、診断、内訳、投薬及び遵守、安全性の評価項目、有効性の評価項目、ADA、薬物動態のパラメータ、及びその他の生物学的評価項目を要約した。記述統計量には、平均、SD、中央値、連続尺度の最小値及び最大値、並びにカテゴリカルデータの頻度及び割合を含めた。TEAE は MedDRA バージョン 11.0 でコード化して CSR を作成した。

試験結果の要約：

安全性：

本試験全体で、32 名に aflibercept を 2、4 及び 5 mg/kg の 3 用量で 237 サイクル投与した。個々の被験者の曝露の平均値（中央値）は、本試験全体で 7.4（6.5）サイクルであり、最も多かったのは、5 mg/kg 群の 1 名での 20 サイクルであった。DLT は 5 mg/kg 群で 1 件（発熱性好中球減少症）発現した。発現率が高かった（30%以上）TEAE は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、食欲不振、高血圧（50%）、頭痛、便秘、粘膜の炎症、発声障害（34%）、鼻出血（34%）及び腹痛であった。発現率が高かった（10%以上）グレード 3/4 の TEAE は高血圧及び疲労であった。高血圧及び蛋白尿に用量相関はみられなかった。高血圧は、降圧剤の投与によりコントロール可能であった。蛋白尿（グレード 2/3、検査値に基づく）が被験者全体の 56%に発現し、しばしば高血圧を伴っていたが、腎機能の低下の併発はなかった。血液毒性は aflibercept の 3 つの用量群のすべてで発現率が高かったが、既に様々な治療を行ってきた被験者集団であることを考慮すると、明

治験実施計画書の識別コード：TCD6117

らかな用量依存性はないものと考えられた。併用療法との関連性が否定できないグレード3/4の重篤なTEAEは、胃腸出血、鼻出血、出血性卒中、血小板減少症、高血圧、薬物過敏症、胃食道逆流性疾患、低血圧、及び可逆性後白質脳症症候群が発現した。試験薬との関連性が否定できない致死的な TEAE は 2 名に発現した（出血性卒中［4 mg/kg 群］1 件及び可逆性後白質脳症症候群［5 mg/kg 群］1 件）。試験薬の投与期間中に、定量可能な ADA 反応値を 1 名に 1 回検出したが、明らかな臨床的影響はなかった。

薬物動態：

遊離形 aflibercept の曝露量は、2～5 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した。結合形 aflibercept の C_{trough} は 2～5 mg/kg の間で定常状態に達したことから、遊離形 aflibercept は、高及び中用量群で内因性 VEGF のすべてと結合するのに十分な量が存在していたことが示唆された。結合形 aflibercept は、最初の 3 サイクル（1 サイクルあたり 14 日間）の後にほぼ定常状態に達した。薬物曝露量で目標としたトラフ値（全被験者における遊離形 / 結合形 aflibercept の比が 1 以上）には、2 mg/kg を上回る用量の投与群で達した。これらの投与群では、試験薬の投与期間を通じて、遊離形 aflibercept の濃度は結合形の濃度を上回っていた。OX 及び 5-FU の血漿中濃度は、過去に公表された値と一致しており、aflibercept の併用で著しい影響を受けることはなかった。

有効性：

RECIST に基づく治験責任医師の判定では、被験者 21 名中 16 名の有効性評価が可能で、PR が 4 名（4 mg/kg 群 2 名及び 5 mg/kg 群 2 名）、SD が 12 名であった。PR が確定した 4 名（2 名は胆管癌、2 名は膵癌）を含め、5 名に長期間（24 週間以上）の臨床的なベネフィット（PR/SD）がみられた。

結論：

試験結果に基づき、FOLFOX4 併用下での aflibercept の RPTD を 4 mg/kg と設定した。この用量では 2 週間間隔の投与期間全体を通じて遊離形 / 結合形 aflibercept の比が 1 を上回っていたことから、VEGF が有効に捕捉されていることが示唆された。さらに、長期間の抗腫瘍活性がみられ（胆管癌及び膵癌で PR が各 2 名、並びに胃癌で長期間［24 週間以上］の SD が 1 名）、安全性プロファイルは全般的に許容でき、コントロール可能なものであった：高血圧（全体で 38.9%、グレード 3 以上が 16.7%）、蛋白尿（グレード 2 以上が 50%、グレード 3 以上が 16.7%）。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.16　固形癌患者を対象としたドセタキセル、シスプラチン及び5-FU併用非盲検試験（TCD6119、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-5]

2.16.1 概要

表 33 - 概要（TCD6119 試験）

治験実施計画書の識別コード：TCD6119
治験の標題： 進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、DOC + シスプラチン（以下「CDDP」）+ 5-FU 静注併用下で、aflibercept を 3 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する用量漸増逐次コホート第 I 相試験
治験責任医師：[redacted], MD, PhD, [redacted] MD and [redacted] MD
治験実施医療機関： [redacted] France, [redacted], USA and [redacted] USA
公表文献： C. Massard[1], R. Bahleda[1], A. Khan[2], J. Ajan[3] and J. C. Soria[1] - 1 Institute Gustave Roussy, Paris, France; 2 Sanofi-Aventis Oncology, Bridgewater, NJ; 3 MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF Trap) plus docetaxel (D) and cisplatin (C) in patients (pts) with advanced solid tumors: preliminary results. 2008 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 Suppl; Abst# 14539).
治験期間： **最初の被験者の登録日**：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **治験カットオフ日**：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： 進行性固形悪性腫瘍患者に DOC（taxotere®） + CDDP + 5-FU（TCF）と併用して aflibercept を静注したときの DLT 及び RP2D を設定する。

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

副次目的：

- DOC + CDDP + 5-FU 併用下で aflibercept を静注したときの安全性を評価する。
- DOC + CDDP + 5-FU 併用下で aflibercept を静注したときの薬物動態を明らかにする。
- Aflibercept + DOC + CDDP + 5-FU 併用の抗腫瘍活性を予備的に評価する。
- Aflibercept を静注したときの免疫原性を評価する。
- Aflibercept の抗腫瘍活性の生物学的及び薬理遺伝学的マーカーを探索的に検討する。

治験方法：

本試験は、組織学的又は細胞学的に診断された転移がある又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する患者で、標準的な根治療法がないものの、TCF での治療が適切な患者に、TCF の併用下で aflibercept を静注したときの安全性、薬物動態、及び抗腫瘍活性を検討する用量漸増試験である。各投与群は被験者 3～6 名で構成し、より高用量の aflibercept の投与群に段階的に組み入れ、標準用量の TCF の併用下で aflibercept を 3 週間間隔で中止基準に合致するまで投与した。本試験に用いた TCF の投与方法は、米国及び欧州で承認されており、進行性胃癌患者への投与については DOC の添付文書改訂版に記載されている。本試験では、TED6115 試験（aflibercept 単独で 2 週間間隔で投与した試験）での用量より低い用量で aflibercept を投与する計画とした。本試験の開始用量は、他の aflibercept の第 I 相併用試験の結果に基づき、4 mg/kg とした。TCF の併用下での aflibercept の RP2D を確立した場合､その用量を投与する被験者を 20 名に増やすこととしていた。しかし、TCF の併用下で aflibercept 4.0 mg/kg を投与した最初の投与群で、発熱性好中球減少症 / 好中球減少性感染の発現率が予想より高かったことから、治験実施計画書を改訂し、aflibercept の用量を 2 mg/kg に減量することとした。また、補助療法について、造血成長因子の投与を開始する日を早め、必要に応じて治療を追加することとした。適格基準も、化学療法中に重度の好中球減少症又は発熱性好中球減少症が発現したことがある患者を除外し、DLT 基準を胃癌の TAX325 試験（主要試験）で TCF を投与したときに発熱性好中球減少症及び好中球減少性感染の発現率が29%と予想されたことを考慮に入れて調整することとした。その後の投与群では、aflibercept を 2.0 mg/kg の用量で、3 週間間隔で投与するとともに、サイクルの Day 6 に予防的に造血成長因子の投与を開始した。抗生物質の予防投与もすべてのサイクルで追加した。最終的に、投与群 0（DL0 [aflibercept 4 mg/kg]）、投与群 1（DL1 [aflibercept 2 mg/kg]）、投与群 2（DL2 [aflibercept 4 mg/kg]）、投与群 3（DL3［aflibercept 6 mg/kg]）、又は拡大コホートの 4 つの投与群を検討することとした。

本試験の被験者数は 45 名を予定したが、DLT の発現状況、投与群に組み入れた被験者数、及び実際に登録した用量数に応じて変更できることとした。治験実施計画書 Amendment 3 の作成時点で、2 及び 4 mg/kg の用量漸増群に既に登録していた被験者 23 名を反映させ、拡大コホートとして追加した被験者と共に 6.0 mg/kg 群の被験者を追加するための改訂を行った。

有効性について、抗腫瘍活性を CT 又は MRI で評価した。毒性は NCI-CTCAE 3.0 版に従ってグレード分類した。

最初の CSR 作成のためのカットオフ日は治験実施計画書改訂後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とし、その時点で終了しているすべての被験者の来院データを含めた。この主要評価項目の臨床データのカットオフ日（及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の DBL）の時点で、被験者 3 名がまだ継続中であり、この 3 名のデータは最終 DBL（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施）で取りまとめた。これらの被験者の安全性の追加データ（AE、SAE、尿検査、併用薬、試験薬の投与、薬物動態、ADA、及び治療終了の理由）を最初の CSR に追加し、補遺版とした。

本試験で投与したすべての被験者に関し、SOC 及び PT によりグループ化した TEAE のデータも、瘻孔の事象を含めて最終 DBL 後に､MedDRA バージョン 13.0 に従って更新した。カットオフ日の時点では MedDRA バージョン 11.1 を用いた。要約の定義及び評価方法は、CSR の手順書の規定に従って、SAP に記載した。最後に、正式な統計学的検定は計画されていなかったため、計画した CSR の補遺版での統計的考察につい

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

ての有意水準の算出の調整はこの安全性試験には適切ではなかった。

患者 / 被験者数：

予定：45 名	**登録**：46 名	**投与**：44 名
評価：安全性：44 名	**薬物動態**：44 名	**有効性**：41 名

診断及び選択基準：

組織学的に又は細胞学的に確認された転移がある又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する患者で、十分に臓器及び骨髄機能が残存しているとともに、過去の治療の安全性の影響から回復した者で、標準的な根治療法がないものの、TCF での治療が適切な患者

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず

用法・用量：

初回投与時には、4.0 mg/kg の投与と共に、造血成長因子（予防投与）を Day 8（サイクル 1）に開始し、抗生物質の予防投与を行わなかったが、4 mg/kg で発熱性好中球減少症の発現率が高いことが分かった後、2.0 mg/kg の投与と共に、造血成長因子（予防投与）を Day 6 に開始し、抗生物質も予防投与を行うように変更した。3.0 mg/kg 又は 4.0 mg/kg に増量した後、1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg ずつ RP2D の設定まで増量した。

Aflibercept は割り付けた用量に従って、[redacted]投与カセット（又は静注バッグ）及びポンプを用いて 1 時間静注した。

ロット番号: [redacted]

併用治療：DOC（Taxotere®）、CDDP 及び 5-FU

用法・用量：

Aflibercept 投与後速やかに DOC、CDDP、及び 5-FU を投与：

DOC 75 mg/m^2 及び CDDP 75 mg/m^2 を Day 1 に 1 時間静注、次に 5-FU 750 mg/m^2 を Day 1～Day 5 に 24 時間持続静注。

ロット番号：なし（市販製剤を投与）

投与期間：

被験者に aflibercept を投与した後、DOC、CDDP 及び 5-FU を 3 週間間隔で中止基準に合致するまで投与した。

観察期間：同意を取得した日から aflibercept 最終投与の 90 日後まで

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

評価基準：

安全性：

安全性及び忍容性を、AE、検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見、ECOG PS、及び ADA のデータを収集することにより評価した。

RP2D：RP2D は、化学療法の併用下で aflibercept を 3～6 名に投与した最初のサイクル中に DLT が発現した被験者が 0 名又は 1 名であった最も高い用量と定義した。RP2D 拡大コホートでは、被験者への試験薬の投与を中止した場合であっても、被験者の補充は行わなかった。中間用量の評価は、治験責任医師と治験依頼者との間で協議後に行った。

有効性：

標的病変、非標的病変、有望と考えられるバイオマーカーを評価するために、予備的な効果の影響を CT 又は MRI スキャン（ベースラインの頭部、胸部、腹部及び骨盤部、及び投与後の胸部、腹部及び骨盤部）により評価した腫瘍量で探索的に検討した。腫瘍の評価は RECIST に基づいて実施した。

薬物動態：

遊離形 aflibercept（循環血液中、VEGF と結合していない）、結合形 aflibercept（aflibercept：VEGF 複合体）、DOC、CDDP 及び 5-FU の血漿中濃度を測定した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

遊離形 aflibercept 及び結合形 aflibercept：

サイクル 1 では、投与前（試験薬の投与前）、aflibercept 投与開始後 1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、24 時間、48 時間、7 日、14 日に検体を採取した。その後の各サイクルでは、試験薬の投与前及び投与終了時に検体を採取した。遊離形及び結合形の aflibercept の濃度は ELISA 法で測定した（LOQ：それぞれ 15.6 及び 43.9 ng/mL）。

DOC：

サイクル 1 における Day 1 の投与前、DOC 投与終了 5 分前、DOC 投与終了後 10 分、2 時間、5 時間に検体を採取した。DOC は LC-MS/MS 法で測定した（LOQ：1 ng/mL）。

CDDP：

サイクル 1 における Day 1 の投与前、CDDP 投与終了 5 分前、CDDP 投与終了後 15 分、30 分、1 時間、4 時間及び 24 時間に検体を採取した。CDDP は、誘導結合プラズマ質量分析法（以下「ICP/MS」）で測定した（LOQ：100 ng/mL）。

5-FU：

サイクル 1 における Day 1 の投与前、5-FU 投与開始後 2 時間、24 時間及び 48 時間に検体を採取した。5-FU は、ガスクロマトグラフィー質量分析法で測定した（LOQ：1 ng/mL）。

解析方法：

安全性：

安全性の主解析は、RP2D を設定するためのサイクル 1 における用量別の DLT の発現率と定義した。試験薬での治療の実行可能性は、用法・用量の変更を記述的に示して評価した。各用量群の AE（重篤及び非重篤）の発現率、血圧の変化、臨床検査の評価項目の最も高度のグレード、及び ADA の発現状況を記述的に示した。AE 及び検査値異常は NCI-CTCAE 3.0 版でグレード分類した。TEAE は MedDRA バージョン 13.0 でコード化して CSR を作成した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

薬物動態：

薬物動態解析は安全性の EP 集団で実施した。遊離形及び結合形の aflibercept のパラメータは C_{trough}、C_{max}、T_{max} 及び AUC_{last} を検討した。さらに、遊離形 aflibercept では、AUC、クリアランス、V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ も算出した。定常状態への到達の有無はグラフから推定した。

DOC ではクリアランスのみベイズ推定で算出した。CDDP では C_{max}、T_{max} 及び AUC_{last} を推定し、5-FU ではクリアランスを推定した。Aflibercept と TCF の間の薬物動態学的相互作用は既存データ（単剤投与時のデータ）と比較検討した。

有効性：

RECIST で規定される ORR を、各用量群及び被験者全体で要約した。ORR は、頻度及び割合を示した。これらを除き治験実施計画書で計画していた解析はいずれも実施しなかった（バイオマーカー、TTP など）。

試験結果の要約：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に、試験全体で 46 名の被験者を登録したが、2 名は組入れ基準を満たしていなかったため、スクリーニング不適格症例となった（文書同意を取得したが、投与しなかった）。そのため 44 名を安全性解析対象集団とし、内訳は 1401 番の施設（[redacted]、米国）で登録した 18 名、1402 番の施設（[redacted]、米国）で 2 mg/kg 群に登録した 1 名、フランスの 1501 番の施設（[redacted]）で登録した 25 名であった。

投与した 44 名のカットオフ日時点の状況については、1 名が投与継続中で、43 名が次の理由で投与を中止していた。AE（20 名）、PD（15 名）、死亡（1 名）、継続が不要（1 名）、継続を希望せず（2 名）、及び「その他」（4 名：臨床的進行、治験責任医師の決定、ECOG PS の悪化［被験者の全身状態］及び治験責任医師の判断）。合計 28 名（64%）が 90 日の追跡調査期間を終了した（4 mg/kg 群が 12 名［86%］、6 mg/kg 群が 11 名［52%］、2 mg/kg 群が 5 名［56%］）。試験中止の理由は次のとおり。死亡（8 名）、追跡不能（2 名）、被験者の希望（2 名）、及び「その他」（1 名、町に住んでおらず、自宅で治療を行っていた）。

被験者の年齢の中央値は 51.0 歳（33～74 歳）、被験者の 98%が ECOG PS が 0 又は 1 であった。29 名（66%）が男性、15 名（34%）が女性であった。9 名は高血圧の既往歴があり、このうち 6 名は、高血圧が試験登録時に持続中であった。

腫瘍の原発部位は主に胃又は食道胃接合部（20 名、45%）であった。原発腫瘍の部位は、胃が 7 名（16%）、食道が 6 名（14%、5 名は食道胃接合部に相当）、乳房が 5 名（11.4%）、膵臓又は肺が 3 名（6.8%）、甲状腺又は子宮又は胆嚢 / 胆道が 2 名（4.5%）、肝臓又は頸部又はその他の軟部組織が 1 名（2.3%）であった。原発腫瘍の部位が「その他」であった 10 名（23%）の原発腫瘍の副部位はほぼすべての症例で胃食道接合部（8 名）であった。

16 名（36%）は本試験登録前に抗腫瘍化学療法（ライン数の中央値は 1［範囲 1～5］）を行っていた。11 名（25%）は癌のために放射線療法を行っていた。23 名（52%）に癌の手術歴があったが、多くは乳房切除術、腫瘍摘出術、及び食道切除術であった。

安全性：

各用量群を通じて 44 名に試験薬を合計 272 サイクル投与した。

Aflibercept 曝露量の中央値は 6 サイクルであった（範囲：1～22）が、aflibercept の RDI の中央値は用量の間で同程度であった：0.913（2 mg/kg 群）、0.904（4 mg/kg 群）、及び 0.969（6 mg/kg 群）。併用療法の RDI 中央値は 4 mg/kg 群で低く、DOC が 0.884、CDDP が 0.911、5-FU が 0.800 であった。このように RDI が低かったのは、4 mg/kg 群が他の用量と比較して AE（29%）に起因する減量及び化学療法の早期中止（79%）の数が多かったためである。

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

全 44 名が安全性及び DLT について評価可能であった。用量漸増に関する DLT の評価を、以下の表に示すとおりに実施した。Aflibercept の DLT の発現に用量相関性はなく、DLT 観察期間中に投与した化学療法が原因である可能性が最も高いと考えられた。DLT の所見及び全体的な安全性プロファイルに基づき、DOC + CDDP + 5-FU 併用下で aflibercept を 3 週間間隔で投与したときの RP2D を 6 mg/kg に設定し、さらなる検討用量として選択した。

Cohort aflibercept planned dose level (mg/kg)	Number of patients	Patients (pts) with DLT/pts evaluable for DLT (n/n)	Type of DLTs
DL0 (4mg/kg)	9	3/8[a]	Febrile neutropenia
DL1 (2mg/kg) + prophylactic GCSF antibiotics	9	1/9	Neutropenic infection
DL2 (4mg/kg) + prophylactic GCSF antibiotics	5	0/4[b]	Not applicable
DL3 (6mg/kg) + prophylactic GCSF antibiotics	6	1/6	Pulmonary embolism
Expansion cohort at RP2D (6mg/kg) + prophylactic GCSF antibiotics	15	0/15	Not applicable

[a]One of the 9 patients was not evaluable for DLT since 5FU was not fully administered
[b]One of the 5 patients was not evaluable for DLT since 5FU infusion was interrupted
Table manually produced from poster presentation

全被験者 44 名に TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE は、aflibercept 2 mg/kg 群では 9 名中 5 名（56%）に発現したが、4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群では全被験者に発現した。2 mg/kg 群では、重篤な TEAE が 5 名に、死亡に至った TEAE が 1 名（試験薬と因果関係がない悪性腫瘍に起因する呼吸困難）に発現し、1 名が TEAE のために試験の中止に至った（試験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の重篤な悪心）。4 mg/kg 群では、重篤な TEAE が 7 名（全グレードの悪心、下痢、嘔吐）に発現し、死亡に至った TEAE は発現せず、9 名が TEAE のために試験を中止した（多くは全グレードの疲労 / 無力症）。6 mg/kg 群では、重篤な TEAE が 14 名（多くはグレード 3/4 の胃腸出血、肺塞栓症、失神）に発現し、10 名が試験薬との因果関係が否定できない全グレードの TEAE（血中クレアチニン増加、処置後胆汁漏出、蛋白尿、膣瘻、心房血栓症、及び TMA）のために試験を中止した。これらの事象はカットオフ日時点で完全に回復、後遺症を残して回復、又は持続中のいずれかの状態であった。6 mg/kg 群の 4 名は試験薬の最終投与後 60 日以降に死亡に至った（肺塞栓症、細気管支壊死、胃腸出血、及び全身健康状態低下）。全身健康状態低下がみられた被験者は、白斑、筋痙縮、及び便秘が持続併発していた。

全被験者 44 名で、試験薬との因果関係の有無を問わず発現率が高かった全グレードの TEAE は、無力症（HLT、43 名、97.7%）、悪心（42 名、95.4%）、口内炎（41 名、93.2%）、食欲不振（37 名、84.1%）、下痢（36 名、81.8%）、脱毛症（34 名、77.3%）、出血（33 名、75.0%、多く［27 名、61.4%］はグレード 1/2 の鼻出血）、便秘、嘔吐（各 30 名、68.2%）、筋骨格系および結合組織徴候および症状（HLT、29 名、65.9%）、呼吸困難（27 名、61.4%）、嚥下障害、味覚異常（各 26 名、59.1%）、消化管痛および腹部痛（HLT、25 名、56.8%）であった。

全被験者 44 名で、発現率が高かった（10%以上）グレード 3/4 の TEAE は、無力症（HLT、20 名、45.4%）、口内炎（17 名、38.6%）、高血圧（7 名、15.9%）、消化管痛および腹部痛（HLT、7 名、15.9%）であった。

試験薬の投与開始から最終投与後 30 日までに発現した、試験薬との因果関係が否定できない VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE を、すべての投与群を通じて検討したところ、6 mg/kg 群で高度の出血、高血圧、蛋白尿、TMA、及び肺塞栓症の発現率が高かった。膣瘻（1 件）及び吻合部漏出（1 件）も 6 mg/kg 群で発現した。

前述したように、全グレードの出血の事象で最も発現率が高かった TEAE は鼻出血であった。鼻出血は 27

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

名（61.4%）に発現し、いずれもグレード 1/2 であった。内訳は 2 mg/kg 群で 7 名（78%）、4 mg/kg 群で 5 名（36%）、6 mg/kg 群で 15 名（71.4%）であった。

6 mg/kg 群の 3 名（14.3%）にグレード 3/4 の胃腸由来の出血が発現し、内訳は胃腸出血 2 名及びマロリー・ワイス症候群（マロリー・ワイス裂傷）1 名であった。胃腸出血が発現した 2 名では、当該事象はサイクル 2 で発現し、1 名は死亡した（内視鏡検査で十二指腸球部に出血と腫瘍浸潤の徴候のある壊死病変が認められた）が、もう 1 名は回復した。マロリー・ワイス症候群（サイクル 1 の Day 8 に発現）が発現した被験者では、当該事象の持続中に、併発していた肺塞栓症で死亡した。

6 mg/kg 群の 1 名に左主気管支の壊死がサイクル 13 の Day 31 に発現し、Day 35 には生命が脅かされる喀血を呈し重篤化し、翌日死亡した。この被験者には、主に左上葉並びに末梢及び気管傍リンパ節に及ぶ気管支腺癌があり、サイクル 12 の放射線学的評価では治療効果が認められていた。

グレード 1/2 の出血の事象はいずれも回復し、試験の中止には至らなかった。

高血圧の事象は 17 名（39%）に発現した。グレード 3/4 の事象は 7 名（4 mg/kg 群で 2 名［14.3%］、6 mg/kg 群で 5 名［24%］）に発現し、重篤な事象は発現しなかった。非重篤の試験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の高血圧のため、4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群の 2 名では試験薬の投与を中止したが、2 名とも追跡調査中に回復した。

6 mg/kg の 13 名（24%）に蛋白尿（グレード 1 が 7 名、グレード 2 が 5 名、グレード 3 が 1 名）が発現し、2 名は生検で TMA と判明した。これらの 2 名のうち 1 名ではサイクル 10 の Day 27 に事象が発現した。当該被験者はサイクル 1、5、及び 7 にグレード 2 の高血圧も発現していたが、高血圧はサイクル 8 にグレード 3 に悪化し、この時点でグレード 1 の蛋白尿が持続していた。もう 1 名の被験者ではサイクル 9 の Day 24 に蛋白尿が発現したが、試験中に高血圧は発現しなかった。両被験者とも血漿交換療法で治療が行われ、蛋白尿の後遺症を残して回復した。ネフローゼ症候群はいずれの用量群でも発現しなかった。

血栓塞栓性の事象の発現率は 6 mg/kg 群で高かった。6 mg/kg 群の 3 名にグレード 3/4 の重篤な肺塞栓症が、サイクル 1 で 1 件、サイクル 4 で 1 件、最後の試験薬投与の 30 日後に 1 件発現した。1 名では、被験者が突然死した後、剖検で肺塞栓が確認された。当該被験者はサイクル 1 の Day 5 に入院し、入院 6 日目に心停止したときに、精密検査が行われた（持続性嘔吐による脱水と推定診断された）。マロリー・ワイス症候群（マロリー・ワイス裂傷）も入院中に確認された（エンドクリップで治療）。肺塞栓症と関連した事象はいずれも試験薬との因果関係が否定できないと評価された。

腸穿孔は発現しなかったが、6 mg/kg 群で過去に外科手術と放射線療法を行った子宮頸癌患者で膣瘻が 1 件発現した。被験者はサイクル 2 で発現した瘻孔のために中止に至り、その後回復した。また、6 mg/kg 群の十二指腸癌の被験者では、サイクル 4 で術後吻合部漏出が発現した。この事象は腸穿孔とは評価されなかった。漏出は過去の胆管－消化管吻合部位からであった。治験責任医師は、当該事象を試験薬との因果関係が否定できない吻合部瘢痕の障害の可能性があるものと評価した。被験者に外科治療の必要はなく（ただしドレナージカテーテルの留置は必要であった）、試験を中止し、回復した。両事象とも試験薬との因果関係は否定できないと評価された。

合計 15 名が死亡した（試験薬の最終投与後 30 日までに 2 名、追跡調査期間中に 13 名）。6 mg/kg 群の 2 名は、試験薬との因果関係が否定できない毒性（肺塞栓症及び消化管穿孔）で治験期間中（試験薬の最終投与後 30 日まで）に死亡した。13 名は追跡調査期間（試験薬の最終投与後 30 日より後）中に死亡した。6 mg/kg 群の 1 名はサイクル 13 の Day 31 に左主気管支の壊死と診断され、Day 35 に喀血により死亡（「その他の死亡」に分類）した。各用量群を通じて死亡した 10 名の死因は悪性腫瘍によるものであり、4 mg/kg 群の Day 255 に死亡した 1 名の死因は試験薬との因果関係がない心肺不全（「その他の理由」による死亡に分類）で、4 mg/kg 群の Day 364 に死亡した 1 名の死因は不明であった。

試験薬の最終投与後 30 日までに、重篤な TEAE は全用量群を通じて 26 名に発現した。これらのうちグレード 3/4 の重篤な TEAE は 20 名に、試験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 18 名に発現した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

グレード 3/4 の好中球減少症は、2 mg/kg 群で 9 名中 5 名（56%）、4 mg/kg 群で 14 名中 9 名（64.3%）、6 mg/kg 群で 21 名中 10 名（48%）に発現した。発現率が高かった理由として、サイクルのより早い時期から造血成長因子を投与する改訂を行う前に、4 mg/kg の DL0 群で好中球減少性発熱（発熱性好中球減少症）を発現した 3 名が含まれていることが挙げられる。

消化管穿孔、可逆性後白質脳症症候群、心不全の事象は発現しなかった。

肝及び腎機能検査では、いずれの用量でもグレード 3/4 のトランスアミナーゼ（SGOT 及び SGPT）上昇は発現しなかった。グレード 3/4 のクレアチニン上昇は、2mg/kg 群の 9 名中 4 名（44.4%）及び 4mg/kg 群の 14 名中 1 名（7.1%）、6 mg/kg 群の 21 名中 5 名（24%）で発現した。6 mg/kg 群の 2 名ではグレード 1/2 の蛋白尿及び高血圧も持続していた。2 mg 群の 1 名ではグレード 3/4 のアルカリホスファターゼ値異常が発現し、黄疸を伴うグレード 3/4 のビリルビン値異常も発現した。

非重篤のグレード 3 の蛋白尿（朝のスポット尿）と UPCR の 3 以上が 6 mg/kg 群の 1 名に発現したが、当該被験者では試験薬との因果関係が否定できないグレード 1 の重篤な TMA が発現し、当該事象のために試験を中止した。蛋白尿は消失したが、TMA は持続中であった。

本試験の被験者から得た血清検体はいずれも、薬剤特異的な ADA が陰性であった。

安全性の結論：

進行性固形腫瘍患者（一連の細胞毒性化学療法の投与歴がある者も含む）での aflibercept + DOC + CDDP + 5-FU 静注併用療法の安全性プロファイルは、許容できるものであった。発現した AE の種類は TCF 化学療法と関連している可能性はあるが、各投与群の被験者数が少ないこと、背景にある腫瘍組織が多様であること、及びプラセボ対照群を設定しなかったことを考慮すると、aflibercept とこれらの毒性の関連性を明確に否定することは困難である。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE は、aflibercept の他の試験におけるものと同様であった。グレード 4 の高血圧や蛋白尿は発現しなかった。高度の出血、高血圧、及び VTE の発現率は 6 mg/kg の用量が高かった。治験薬との因果関係が否定できない致死的な事象として、いずれも 6 mg/kg 群で、肺塞栓症、胃腸出血、及び気管支の壊死が発現した。肺塞栓症はサイクル 1 の Day 10 に発現し、胃腸出血はサイクル 2 の Day 10 に発現した。内視鏡検査で、出血部位の腫瘍浸潤の可能性が示唆され、当該 AE はグレード 3/4 の血小板減少症が背景にあると考えられた。気管支壊死は、サイクル 13 の Day 35 に腫瘍浸潤部位で発現し、致死的喀血の原因となった。

有効性：

合計 41 名が RECIST に基づく評価が可能であり、15 名（37%）が PR で確定し（全用量でみられた）、13 名が 2 ヵ月以上 SD であった。抗腫瘍活性は、胃又は食道胃接合部の癌（9 名）、非小細胞肺腺癌（以下「NSCLA」、2 名）、肝細胞癌（1 名）、膵癌（1 名）、及び乳癌（2 名）でみられた。

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

薬物動態：

Aflibercept：遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値［幾何平均］（CV%）を以下の表に示す。

Group	2 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
N	8	14	21
Actual dose[a] (mg/kg)	2 (1.95-2.03)	4.03 (3.93-4.27)	6.00 (5.90-6.50)
C_{max} (µg/mL)	35.5 [35.0] (18)	83.9 [82.9] (16)	138 [122] (56)
t_{max}[a] (day)	0.0417 (0.0417-0.333)	0.0417 (0.0417-0.347)	0.0486 (0.007-1.00)
AUC (µg.day/mL)	126 [121] (27)	274 [262] (32)	480 [452] (37)
$t_{1/2z}$ (day)	2.65 (23)	3.88 (42)	4.97 (23)
V_{ss} (L)	5.23 (34)	5.44 (36)	6.73 (44)
CL (L/day)	1.44 (35)	1.24 (38)	1.05 (39)

a Median (Min-Max) values instead of Mean (CV%)

結合形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Group	2 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
N	8	14	21
C_{max} (µg/mL)	1.47 (30)	1.58 (22)	2.19 (26)
t_{max}[a] (day)	17.5 (7.00-21.9)	17.9 (13.9-32.0)	21.0 (6.98-28.0)
AUC_{last} (µg.day/mL)	18.7 (36)	22.9 (34)	26.5 (32)

a Median (Min-Max) values instead of Mean (CV%)

3 週間間隔での反復投与後、遊離形 aflibercept の被験者ごとの C_{trough} に基づくと、サイクル 3 までにグラフ上で定常状態に達した。遊離形 aflibercept 及び結合形 aflibercept の曝露量は用量に伴い増加した。用量を 3 倍にすると、遊離形 aflibercept の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.5 倍及び 3.7 倍となり、結合形 aflibercept の AUC_{last} は 1.4 倍となった。同時に、遊離形 aflibercept のクリアランスは、1.44 L/ 日から 1.05 L/ 日へとわずかに減少傾向にあった。Aflibercept を単剤投与（2～7 mg/kg）した既存対照データ（TED6115 試験）との比較により、TCF の併用は aflibercept のクリアランスに明らかな影響を及ぼさなかった。遊離形及び結合形の aflibercept の薬物動態のパラメータのばらつきは低度～中等度であった。Aflibercept 6 mg/kg を 3 週間間隔で投与したときの遊離形 aflibercept の濃度は投与期間を通じて結合形 aflibercept の濃度を上回っていた（C_{trough} の遊離形 / 結合形の比が 1 を上回る）。

Dose mg/kg)	Free C_{trough} (µg/mL)	Bound C_{trough} (µg/mL)	Free/bound C_{trough} ratio
2	0.384 (71)	2.79 (21)	0.146 (41)
4	2.89 (116)	3.23 (36)	0.814 (98)
6	6.66 (80)	4.35 (25)	1.55 (55)

DOC：DOC のクリアランスの平均値 ± SD を次の表に示す。

Study	N	CL (L/h)	CL (L/h/m²)
TCD6119	44	58.0±16.2	30.2±8.3
Historical data	52	43.7±14.1	24.7±7.42

複数の種類の腫瘍を有する被験者に単剤療法として DOC 75 mg/m^2 を投与したとき、又は 5-FU 及び CDDP

治験実施計画書の識別コード：TCD6119

との併用下で投与したときの公表文献でのデータと比較したとき、DOC のクリアランスは aflibercept 2～6 mg/kg、CDDP 75 mg/m^2 及び 5-FU 750 mg/m^2 と併用したときの方がわずかに高かった。

CDDP：総 CDDP の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示した。

N	Actual dose [a] (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} [b] (h.µg/mL)
43	74.0 (67.0-78.0)	3.43(15)	0.92 (0.92-2.92)	40.3 (19)

a : Median (Min-Max) values instead of Mean (CV%)
b : AUC_{last} = AUC_{0-25}

Aflibercept、DOC 及び 5-FU を併用したときの CDDP の曝露量は、DOC 75 mg/m^2 のみと併用した過去の試験でみられた値（投与後 0 時間から注射後 24 時間時点までの AUC［以下「AUC_{0-24h}」］の平均値 ± SD：39.0 ± 9.86 h.µg/mL）と一致していたことから、aflibercept は CDDP の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

5-FU：5-FU の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示した。

Study	N	CL (L/h)	CL (L/h/m²)
TCD6119	38	284 (77)	150 (80)
Published values		100 to 350	

併用したときの5-FUのクリアランスが､過去に公表された5-FUを単独投与したときの文献値（100～350 L/hの範囲）と一致していたことから、aflibercept が 5-FU の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

結論：

本試験の主要目的は、進行性固形悪性腫瘍患者に TCF の併用下で aflibercept を静注したときの DLT 及び RP2D を求めることであった。DLTの所見及び全体的な安全性プロファイルに基づき､TCF併用下で aflibercept を 3 週間間隔で投与したときの RP2D を 6 mg/kg に設定し、さらなる検討用量として選択した。進行性固形腫瘍患者（一連の細胞毒性化学療法の投与歴がある者も含む）での aflibercept+ DOC + CDDP + 5-FU 静注併用療法の安全性プロファイルは全般的に許容できるものであった。発現した AE の種類は TCF 化学療法と関連している可能性はあるが、各投与群の被験者数が少ないこと、背景にある腫瘍組織が多様であること、及びプラセボ対照群を設定しなかったことを考慮すると、aflibercept とこれらの毒性の関連性を明確に否定することは困難である。本試験では免疫反応はみられなかった。

抗腫瘍活性が、NSCLC、胃又は食道癌、肝臓癌、乳癌及び膵癌においてみられた。

遊離形 aflibercept の曝露量は 2～6 mg/kg の間でわずかに用量比例性を上回って増加したのに対し、結合形 aflibercept の曝露量の増加は検討した用量範囲においてわずかであった。遊離形 / 結合形の C_{trough} の比が 6 mg/kg の用量を 3 週間間隔で投与したときに 1 を上回っていたことから、aflibercept が定常状態で過量の遊離形 aflibercept を供給するのにこの用量で十分であることを示している。Aflibercept は CDDP 及び 5-FU の薬物動態に影響を及ぼさなかった。Aflibercept、CDDP、及び 5-FU と併用したとき、DOC のクリアランスがわずかに増加したが、これは過去の試験ではみられなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.17　固形癌患者を対象としたドセタキセル、ドセタキセル及びシスプラチン、又はペメトレキセド併用非盲検試験（TCD6120、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-6]

2.17.1 概要

表 34 - 概要（TCD6120 試験）

治験実施計画書の識別コード：TCD6120
治験の標題： 進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、DOC 又は DOC + CDDP の静注併用下で、aflibercept を静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討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
治験責任医師：Professor [redacted], [redacted], France
治験実施医療機関：フランスの 2 施設：[redacted], and [redacted]
公表文献： Isambert N, Freyer G, Zanetta S, Falandry C, Sousan-Lazard K, Fumoleau P. Centre Georges Francois Leclerc, Dijon, France; Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, France; sanofi-aventis Oncology, Antony, France. A phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus docetaxel (D) in patients (pts) with advanced solid tumors: preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol. 2008; Vol 26, 15S, Part I, Abstract 355799.
治験期間： **最初の被験者の登録日**：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日（投与群ごと）**： VT75 群：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、VTC 群：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、VT100 群：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、V-ペメトレキセド（以下「PEM」）群：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： 進行性固形悪性腫瘍患者に aflibercept を、DOC 75 mg/m^2 の静注（VT75 群）、DOC + CDDP の静注（VTC 群）、次に DOC 100 mg/m^2 の静注（VT100 群）と併用して静注したときの DLT 及び RP2D を設定する。 **副次目的**： • VT75 群、VTC 群、及び VT100 群に aflibercept を静注したときの安全性を評価する。 • VT75 群、VTC 群、及び VT100 群に aflibercept を静注したときの薬物動態を求める。 • VT75 群、VTC 群、及び VT100 群に aflibercept を投与したときの併用治療での抗腫瘍作用を予備的に評価する。 • Aflibercept を静注したときの免疫原性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

- Aflibercept の生物学的及び薬理的マーカーを探索的に検討する（注：2007 年 1 月以後はこの評価項目を検討しなかった）。
- VT75 の拡大コホートで、aflibercept + 化学療法の DCE-MRI により判定した血管新生阻害作用を探索的に検討する。
- DOC、又は DOC + CDDP（類似している場合）とその他の化学療法（PEM など）の併用下で、aflibercept を 3 週間間隔で投与する場合の確立された用量を副次的に確認する。

治験方法：

本試験は、DOC 75 mg/m^2（VT75 群）、DOC + CDDP（VTC 群）、又は DOC 100 mg/m^2（VT100 群）の併用下で aflibercept を 3 週間間隔で投与した 3 パートで構成する非盲検多施設共同用量漸増試験である。4 番目の投与群は、PEM などの他の化学療法との併用下で aflibercept を 3 週間間隔で投与したときの RP2D を確認するために設定した。VT75 群、VTC 群及び VT100 群に aflibercept を静注したときの aflibercept の安全性プロファイルを評価した。さらに、VT75 群に aflibercept を静注したときの aflibercept の抗血管作用を評価した。進行性固形悪性腫瘍患者 3〜6 名の逐次コホート群に段階的により高い用量の aflibercept を 3 週間間隔で投与した。

用量漸増は DLT の所見に基づいて進めた。さらに、単剤試験（TED6115）で各用量の安全性が許容できることを明らかにした後で、本併用試験の VT75 群の対応する用量に被験者を登録することとした。本試験の開始用量である 2 mg/kg は、TED6115 試験で 2 mg/kg 及び 3 mg/kg の用量の安全性が許容できることを明らかにした後で設定した。高用量群への移行時には、TED6115 試験で当該用量の安全性が許容できること、及び本試験のその時点の用量の安全性が許容できることを明らかにした上で被験者を登録した。本試験のいずれかの用量で 3 名中 1 名に最初のサイクル中に DLT が発現したときには、3 名を追加し当該用量を投与した。RP2D は、各併用療法のもとで aflibercept を 3〜6 名に投与した最初のサイクル中に DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 名であった最も高い用量と定義した。

RECIST で規定された PD、許容できない毒性、同意の撤回、又は他の試験中止基準を満たすまで、試験薬の投与を継続した。

さらに、RP2D での aflibercept + DOC（75 mg/m^2）の抗血管作用の上乗せ効果の可能性を、サイクル 1 の間、DCE-MRI で評価した。抗腫瘍活性は、CT 又は MRI で各偶数サイクル（サイクル 2、4、6、8 など）の終了時に評価した。毒性は NCI-CTCAE 3.0 版に従って分類した。

75 mg/m^2 の固定用量の DOC の併用下で投与した aflibercept の最初の用量の安全性が許容できることを明らかにした後、固定用量の DOC + CDDP の併用下で増量した aflibercept を投与する被験者の 2 番目の投与群（VTC 群）を開始した。最初の投与群の 2 番目の用量が用量漸増基準に適合した場合には、次の VTC 群の aflibercept の開始量を 4 mg/kg にすることとした。治験実施計画書の 2 回目の改訂で、単剤投与の TED6115 試験での増量とは別に取り扱い、検討した併用療法で発現した毒性のみで増量を検討する手順に変更し、以後の投与群では当該手順に従った。DOC + CDDP の併用下での aflibercept の RP2D を確立した後、3 番目の投与群（VT100 群）を開始し、DOC 100 mg/m^2 の併用下で aflibercept の用量を漸増した。2 番目の用量が用量漸増基準に適合した場合には、DOC 100 mg/m^2 の併用下での aflibercept の開始用量を 4 mg/kg とした。VT75 群、VTC 群及び VT100 群も、それぞれ拡大期を設け、このときに併用療法の安全性をさらに評価した。

VT75 群と VCT 群とで RP2D が類似していた場合には、12〜18 名の追加投与群で別の化学療法剤である Alimta™（PEM）の標準的な 500 mg/m^2 の固定用量を 3 週間間隔投与の併用下で aflibercept を投与し、aflibercept の用量を確認した。この 4 番目の追加投与群を、V-PEM 群とした。最初の CSR に先行した 2 つの投与群（VT75 群及び VTC 群）の結果を記載し、最終 CSR に、3 番目の投与群（VT100 群）及び 4 番目の投与群（V-PEM 群）の結果を追加した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

患者 / 被験者数：			**患者 / 被験者数：**		
VT75 群			VTC 群		
投与：		54 名	投与：		30 名
評価：	安全性：	54 名	評価：	安全性：	30 名
	有効性：	54 名		有効性：	30 名
	薬物動態：	54 名		薬物動態：	30 名
	薬力学 / 血管新生阻害作用：	9 名		薬力学 / 血管新生阻害作用：	評価せず
VT100 群			V-PEM 群		
投与：		31 名	投与：		19 名
評価：	安全性：	31 名	**評価：**	安全性：	19 名
	有効性：	29 名		有効性：	19 名
	薬物動態：	31 名		薬物動態：	19 名
	薬力学 / 血管新生阻害作用：	評価せず		薬力学 / 血管新生阻害作用：	評価せず

診断及び選択基準：

VT75 群及び VTC 群：組織学的又は細胞学的に確認された転移がある又は切除不能な固形悪性腫瘍を有する患者で、十分に臓器及び骨髄機能が残存しているとともに、過去の治療から回復し、標準的な根治療法がないものの、DOC、又は DOC + CDDP の投与が適切である患者

VT100 群：乳癌患者を優先して登録した（治験実施計画書 Amendment 3 での追加）。

V-PEM 群：NSCLC 患者を優先して登録した（治験実施計画書 Amendment 4 での追加）。

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず

用法・用量：

VT75 群：　Aflibercept（DOC 75 mg/m^2 と併用）2 mg/kg を開始用量として 9 mg/kg まで 1 又は 2 mg/kg ずつ増量した。Aflibercept の次の用量群の開始用量は、前の用量群が用量漸増基準に適合したかどうかで設定した。拡大投与群では、aflibercept を設定した RP2D の用量で投与した。

VTC 群：　Aflibercept（DOC 75 mg/m^2 及び CDDP 75 mg/m^2 と併用）4 mg/kg を開始用量として 6 mg/kg まで 1 mg/kg ずつ増量した。Aflibercept の次の用量群の開始用量は、前の用量群が用量漸増基準に適合したかどうかで設定した。拡大投与群では、aflibercept を設定した RP2D の用量で投与した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

VT100 群：　Aflibercept（DOC 100 mg/m^2 と併用）4 mg/kg を開始用量として 6 mg/kg まで 1 mg/kg ずつ増量した。Aflibercept の次の用量群の開始用量は、前の用量群が用量漸増基準に適合したかどうかで設定した。拡大投与群では、aflibercept を設定した RP2D の用量で投与した（治験実施計画書 Amendment 3）。

V-PEM 群：　PEM 500 mg/m^2 の併用下で aflibercept 6 mg/kg の固定用量を投与した（治験実施計画書 Amendment 4）。

投与方法：

静注（4 mg/mL の濃度で 1 時間投与）。各被験者の体重に基づく薬剤の容量を投与した。DOC を併用する 2 つの投与群では aflibercept の投与後速やかに DOC を投与したが、2 番目の投与群では DOC の後 CDDP を投与し、4 番目の投与群では PEM を投与した。

ロット番号：

VT75 群及び VTC 群：　[redacted]、C06003M600B11、[redacted]

VT100 群及び V-PEM 群：　[redacted]

併用治療：

VT75 群：DOC（40 mg/mL）

VTC 群：DOC（40 mg/mL）及び CDDP（1 mg/mL）

VT100 群：DOC（40 mg/mL）

V-PEM 群：PEM（Alimta®、10 mg/mL）

用法・用量：		
	VT75	DOC：75 mg/m^2
	VTC	DOC：75 mg/m^2、CDDP：75 mg/m^2
	VT100	DOC：100 mg/m^2
	V-PEM	PEM：500 mg/m^2

投与方法：

DOC 及び CDDP を 3 週間間隔で静注（1 時間投与）

PEM を 3 週間間隔で静注（10 分間投与）

製造（バッチ）番号：		
	VT75	DOC：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]
	VTC	DOC：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]；CDDP：[redacted]
	VT100	DOC：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]
	V-PEM	PEM：市販製剤を投与

投与期間：

Aflibercept の投与、及び併用する化学療法の投与を 3 週間間隔で中止基準に合致するまで継続した。

観察期間：同意取得日から aflibercept の最終投与後 90 日の追跡調査まで

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

評価基準：

安全性：

安全性及び忍容性を、AE、臨床検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、身体所見、ECOG PS、及び ADA の測定により評価した。

RP2D：DOC の併用下で aflibercept を投与する群では、aflibercept を 3～6 名に投与した最初のサイクル中に DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 名であった最も高い用量と定義した。

DOC 75 mg/m^2 の併用下での aflibercept の RP2D、及び DOC + CDDP 併用下での RP2D が確定したら、追加の投与群において PEM の併用下で aflibercept を投与した。後者の併用療法での aflibercept の RP2D は、PEM の併用下で aflibercept を投与した被験者で最初のサイクル中に DLT があった被験者の割合が 33%未満であった場合に確定とした。

有効性 / 薬力学：

腫瘍量は、ベースラインに実施した頭部、胸部、腹部及び骨盤部の CT 及び MRI 撮影により評価した。胸部、腹部及び骨盤部の CT 又は MRI 撮影は偶数サイクル、PD が疑われたとき、腫瘍への有効性（CR 又は PR）を確認するため、及び治験終了来院時に実施した。腫瘍の評価及び腫瘍への有効性の確認は、RECIST に基づいて実施した。腫瘍血管への有効性は、VT75 拡大投与群のみ DCE-MRI 撮影及び臨床検査のバイオマーカーによる血管新生阻害作用により評価した。

薬物動態：

VT75 群：遊離形及び結合形（VEGF 複合体）の aflibercept、並びに DOC の血漿中濃度を測定した。

VTC 群：遊離形及び結合形の aflibercept、DOC 並びに CDDP の血漿中濃度を測定した。

VT100 群：遊離形及び結合形の aflibercept、並びに DOC の血漿中濃度を測定した。

V-PEM 群：遊離形及び結合形の aflibercept、並びに PEM の血漿中濃度を測定した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

遊離形及び結合形の aflibercept：

VT75 群及び VTC 群のサイクル 1 の間に、検体を、aflibercept 注射前（治験薬注射前）、続いて注射開始後 0.042（注射終了直前）、0.083、0.167、0.333、1、2、7 及び 14 日に採取した。その後のすべてのサイクルについて、検体は注射前のみ採取した。

遊離形及び結合形の aflibercept の血漿中濃度は、ELISA 法（LOQ はそれぞれ 15.6 及び 43.9 ng/mL）で測定した。結合形 aflibercept の血漿中濃度は、薬物動態解析前に VEGF との複合体中に存在する遊離形 aflibercept 量に換算した（結合形 aflibercept 補正値）。対応する LLOQ は 31.5 ng/mL であった。

DOC：

検体は VT75 群、VTC 群及び VT100 群のサイクル 1 の Day 1 のみで採取した ; DOC 注射前、注射終了直前（注射開始後 0.92 時間）、注射開始後 1.17、3 及び 6 時間。DOC の血漿中濃度はエレクトロスプレーLC-MS/M 法（LOQ：1.00 ng/mL）で測定した。

CDDP：

検体は VTC 群のサイクル 1 の Day 1 のみ採取した ; CDDP 注射前、注射終了直前（注射開始後 0.92 時間）、注射開始後 1.25、1.5、2、5、及び 25 時間。血漿中総 CDDP は、ICP/MS で測定した（LOQ：100 ng/mL）。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

PEM：

検体は V-PEM 群のサイクル 1 の Day 1 のみで、PEM 注射前、注射終了直前（注射開始後 0.17 時間）、注射開始後 0.25、0.5、1、2、4、8、24 及び 48 時間に採取した。血漿中 PEM は、LC-MS/MS 法（LOQ：1.00 ng/mL）で測定した。

免疫原性の分析法：

血清中 ADA 濃度は、バリデートされた半定量的な ELISA 法（LOQ：238.4 ng/mL）で測定した。

解析方法：

安全性：

安全性の主解析は、RP2D を設定するためのサイクル 1 の DLT の発現率と定義した。治験薬を含む併用療法の実施可能性を評価し、用法・用量の変更は記述的に示した。各用量群の AE（重篤及び非重篤）の発現率、血圧の変化、臨床検査の評価項目の最も高度のグレード、及び ADA の発現状況を記述的に示した。NCI-CTCAE 3.0 版を AE 及び検査値異常のグレード分類に用いた。TEAE は MedDRA バージョン 12.0 又は 13.1 でコード化して CSR を作成した。

有効性 / 薬力学：

RECIST に基づいて判定した ORR、DR、SD の持続期間、及び TTP を算出した。治験薬を含む併用療法の抗腫瘍活性は、総合効果により評価し、当該施設の RECIST に基づく評価結果を使用した。VT75 群の拡大期の DCE-MRI データを記述統計量で示した。実データの数字、ベースラインからの変化及び各時点のベースラインからの変化の割合を被験者別に平均値（± SEM）で表した。ベースライン、48 時間及び 21 日の規定の時点で DCE-MRI を用いて腫瘍血流及び血管分布を推定した。

薬物動態：

薬物動態解析を薬物動態解析対象集団について実施した。遊離形及び結合形の aflibercept について、薬物動態のパラメータとして C_{trough}、C_{max}、T_{max} 及び AUC_{last} を算出した。さらに、遊離形 aflibercept では、AUC、クリアランス、V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ も算出した。定常状態への到達の有無はグラフから推定した。DOC のクリアランス、CDDP の C_{max}、T_{max} 及び AUC_{last}、並びに PEM の C_{max}、T_{max}、AUC、Cl、V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ も推定した。薬物動態解析には、各パラメータの用量別の要約統計量も算出した。用量と遊離形及び結合形の aflibercept の曝露量（AUC 及び C_{max}）との関連性を、対数変換した冪モデル（power model）で検討した（VT75 群及び VTC 群）。

高血圧及び蛋白尿の発現状況、並びに最良総合効果と、遊離形及び結合形の aflibercept の C_{trough} 値及び遊離形 / 結合形の aflibercept の比との関連性をグラフにより、用量別に探索的に検討した（VT75 群及び VTC 群）。

試験結果の要約：

安全性：

VT75 群：

全体で 54 名に、aflibercept を 2、4、5、6、7、及び 9 mg/kg の用量で 384 サイクル投与した。用量漸増期では合計 34 名を登録し試験薬を投与し、RP2D を設定した後の拡大期では 20 名に試験薬を投与した。被験者は男性 25 名、女性 29 名、年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：37～73 歳）であり、ECOG PS は 0 又は 1 であった。過去に放射線療法を行ったことがある被験者は 64.8%、過去に化学療法を行ったことがある被験者は 96.3%であった。原発腫瘍の部位で割合が高かったものは乳房（24.1%）及び結腸直腸（16.7%）であった。Aflibercept の曝露量の中央値は、用量レベルに依存し、1 被験者あたり 3～8 サイクルで、6 mg/kg 群での最小数及び最高数はそれぞれ 1 及び 24 サイクルであった。サイクル期間の延長は 30 名（56%）に行い、主な原因は感染、爪の障害、疲労、手足症候群、及び感覚ニューロパチーであった。サイクル期間を延長し

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

た被験者の割合は aflibercept の高用量で高かった。Aflibercept の用法・用量の変更が必要であった被験者は合計 6 名（11.1%）であり、DOC の用法・用量の変更が必要であった被験者は 25 名（46.3%）であった。Aflibercept の RDI の中央値は､7 mg/kg と 9 mg/kg の用量を除くすべての用量で 0.94 以上であった｡7 mg/kg の用量（0.92）では AE に起因するサイクル期間の延長を 5 名中 4 名に行ったため、9 mg/kg の用量（0.64）では、サイクル期間の延長を行うとともに、減量を行ったため RDI が低かった（3 名中 2 名にサイクル期間の延長を行い、31 サイクル中 21 サイクルで AE のために aflibercept を減量した）。DOC の RDI の比較では、中央値が 4 及び 9 mg/kg の用量で低かったが、これは中止率が高かったこと（4 mg/kg）及びサイクル期間の延長 / 休薬又は減量（9 mg/kg）を行ったことが原因と推測された。

併用療法に関連した毒性（疲労、爪毒性など）で合計 16 名が DOC の投与を中止し、その後のサイクルでは aflibercept を単独で 1 サイクル以上、治療終了まで投与した。Aflibercept の投与を中止した被験者はなかった。

VT75 群及び VT75 拡大投与群のサイクル 1 では、aflibercept を次の用量に増やすことを決定する前に検討を要する DLT が 3 件発現した。2 mg/kg では好中球減少性感染が発現し、併用療法が原因である可能性が最も高かった。7 mg/kg では発声障害が発現し、当該被験者はベースラインでグレード 1 の発声障害があった。9 mg/kg では高血圧が発現した。また、厳密には DLT の基準を満たしていなかったが、7 mg/kg の 1 名に症候性高血圧の AE が発現し、より低い用量を投与した被験者で発現した高血圧よりコントロールしにくかった。7 mg/kg 及び 9 mg/kg での治療は実施不可能と考えられたため、合計で 6 名追加した被験者には 6 mg/kg の用量を投与したが、1 回目のサイクルで DLT は発現しなかった。したがって、DOC 75 mg/m^2 の併用下での aflibercept の RP2D として 6 mg/kg の 3 週間間隔の投与を設定した。この設定は、サイクル 1 で発現した DLT 及びその後のサイクルでの DLT、薬剤曝露（サイクル数）、薬物動態、抗腫瘍活性、及び全体的な安全性プロファイルなどのさらなる評価項目に基づいていた。RP2D の設定後、aflibercept 6 mg/kg で拡大期を設け、合計 20 名に投与した。DLT の定義に合致する毒性は、これらの被験者のうち 6 名に発現した（発熱性好中球減少症 4 名、好中球減少性感染 1 名、グレード 3 の口内炎 1 名）。これらの毒性は、既に様々な治療を行ってきたこの被験者集団では、DOC の細胞毒性と関連している可能性が最も高かった。

VT75 群の 54 名全員に TEAE が発現した。TEAE について、明らかな用量効果はなかった。全グレードの TEAE で用量を通じて発現した被験者数が多かった事象は、無力症 / 疲労、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）、口内炎、発声障害、高血圧、脱毛症、下痢、便秘、腹痛、発熱、並びに手掌･足底発赤知覚不全症候群であった。グレード 3/4 の TEAE は用量を通じて発現した被験者数が少なかった。発現した被験者数が多かった事象は、無力症 / 疲労、高血圧、口内炎及び骨痛であった。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE（高血圧、鼻出血、発声障害、蛋白尿など）が、すべての用量で発現し（低用量でも）、グレード別の発現率はほぼ同じであった。降圧剤を投与中の被験者は 27 名であったが、本試験で 29 名（53.7%）に降圧剤の投与が必要な高血圧、又は高血圧の悪化が発現した。高血圧の発現時期は主にサイクル 1 であり、持続期間が 1～2 日の被験者が 52%であった。鼻出血及び発声障害は、投与した被験者のそれぞれ 83.3%及び 68.5%に発現した。ATE 及び VTE が発現した被験者数は少なかった（それぞれ 1 名及び 2 名）。消化管穿孔、及び骨壊死は発現しなかった。本投与群の 11 名が TEAE のために投与を中止した。内訳は、主に蛋白尿 3 名、血栓症（門脈血栓症、深部静脈血栓症）2 名、感染因子 2 名であった。個々の被験者における臨床検査値の変化の解析では、投与群間で明らかな差はなかった。最も発現率が高かった毒性は血液毒性で、被験者の 85%にグレード 3/4 の好中球減少症が発現した。発熱性好中球減少症及び好中球減少性感染はそれぞれ 10 名（18.5%）及び 3 名（5.5%）に発現した。グレード 3/4 の ALT、アルカリホスファターゼ、及びビリルビン異常は各 1 名に発現した。グレード 3/4 のクレアチニン異常が 1 名に発現した。グレード 1 及び 2 の蛋白尿がすべての用量で発現したが､グレード 3 以上の異常はネフローゼ症候群の 1 名を含む 3 名のみに発現した（5 mg/kg で 1 名、6 mg/kg で 2 名）。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

VTC 群：

全体で 30 名に、aflibercept を 4、5、及び 6 mg/kg の用量で 171 サイクル投与した。用量漸増期では合計 16 名を登録し試験薬を投与し、RP2D を設定した後の拡大期では 14 名に試験薬を投与した。被験者は男性 9 名、女性 21 名、1 名を除く全員が白人、年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：27～76 歳）であり、ECOG PS は 0 又は 1 であった。過去に放射線療法を行ったことがある被験者は 40.0%、過去に化学療法を行ったことがある被験者は 96.7%であった。原発腫瘍で割合が高かったものは乳癌（23.3%）、卵巣癌（20.0%）、及び CRC（20.0%）であった。Aflibercept の曝露量の中央値は、用量レベルに依存し、1 被験者あたり 4～6 サイクルで、6 mg/kg 群の最小数及び最高数はそれぞれ 1 及び 13 サイクルであった。サイクル期間の延長は 15 名（50.0%）に行った。Aflibercept のみの減量が必要であった被験者数は 3 名（10.0%）、DOC のみの減量が必要であった被験者数は 11 名（36.7%）、CDDP のみの減量が必要であった被験者数は 14 名（46.7%）であった。その結果、aflibercept の RDI の中央値はすべての用量で 0.90 を上回り、VT75 群の RDI の中央値と同程度であったが、DOC の RDI の中央値は約 0.80 であり、VT75 群より低かった。各用量を通じて化学療法に関連した毒性（血中クレアチニン上昇、爪の障害など）で DOC 及び CDDP の投与を中止した被験者数は、それぞれ合計 9 名及び 15 名で、その後のサイクルでは aflibercept を単独で 1 サイクル以上、治療終了まで投与した。Aflibercept の投与を中止した被験者はなかった。

VTC 群のサイクル 1 では、4 mg/kg の 1 名、5 mg/kg の 1 名に、拡大投与群では 5 名に DLT が発現した。これらの DLT のうち 3 件は、発熱性好中球減少症又は好中球減少症であった。4 mg/kg 及び 5 mg/kg で DLT として難治性の好中球減少症 2 件が発現したため、治験実施計画書を改訂し、顆粒球コロニー刺激因子による一次予防投与をサイクル 1 で開始することを推奨した。Aflibercept の DLT の発現に用量相関性はないと考えられた。6 mg/kg の用量の 3 週間間隔での投与は至適用量と考えられ、VTC 併用下での RP2D として適切であることも確認された。

VTC 群の 30 名全員に TEAE が発現した。TEAE について、明らかな用量依存性はみられなかった。全グレードの TEAE で用量を通じて発現した被験者数が多かった事象は、無力症 / 疲労、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）、口内炎、悪心、発声障害、下痢、嘔吐、頭痛、高血圧、及び脱毛症であった。グレード 3/4 の TEAE は用量を通じて発現した被験者数が少なかった。発現した被験者数が多かった事象は、無力症 / 疲労、口内炎、高血圧、筋骨格系及び結合組織の疼痛であった。安全性プロファイル（AE の種類及び発現率）は VT75 群のものと比較して、VTC 群では悪心、嘔吐、下痢及び頭痛の発現率が高かったことを除き、広く同程度であった。本投与群の 11 名が TEAE のために試験薬の投与を中止した。内訳は、過敏症 2 名、蛋白尿、腸管穿孔、錯感覚、器具に関連した感染、肝細胞融解性肝炎、大発作、器質化肺炎各 1 名、心筋症及び肺塞栓 1 名、亜イレウス及び腹膜炎 1 名であった。VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE（高血圧、鼻出血、発声障害、蛋白尿など）が、すべての用量で発現し（低用量でも）、グレード別の発現率はほぼ同じであった。降圧剤を投与中の被験者は 12 名であったが、本試験で 15 名（53.7%）に降圧剤の投与が必要な高血圧、又は高血圧の悪化が発現した。VT75 群と同様に、高血圧の発現時期は主にサイクル 1 又は 2 であった。腸管穿孔は VT75 群では発現しなかったが、VTC 群では発現した。高度の血液毒性で最も多くの被験者に発現した事象は、グレード 3/4 の好中球減少症で、主に G-SCF の予防投与を推奨する前の最初の用量で発現した。血液毒性について、明らかな用量効果はなかった。肝 / 腎機能異常について、アルカリホスファターゼ上昇は 23 名に、ALT 上昇は 12 名に、AST 上昇は 10 名に発現した。NCI-CTCAE のグレードで分類不能な肝及び腎機能の異常について、中等度の腎障害が 1 名（6 mg/kg）に発現した。グレード 1 及び 2 の蛋白尿は各用量群で発現したが、グレード 3 以上で TMA を伴うもの（腎生検により確認）が発現した被験者は 6 mg/kg の 1 名のみであった。

VT100：

要約（被験者背景、癌の診断、及びベースライン特性）：VT100 群は、フランスの 2 施設（001、002）で合計 55 名をスクリーニングし、24 名は不適格であった。31 名が適格であり、試験薬を投与した。本投与群全体で 31 名が試験薬の投与を中止したが、その理由はスパイラル CT スキャンで PD が確認された（14 名［79.6%］）、AE（13 名［41.9%］）、その他（2 名［6.5%］：臨床的及び生物学的な PD 及び治験責

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

任医師の判断）、試験継続を希望せず（1 名［3.2%］）、治療の継続が不要（1 名［3.2%］）であった。本投与群の被験者の多くは女性（19 名）、全員が白人（31 名）、年齢の中央値は 58 歳（範囲：25～71 歳）であり、ECOG PS が 0 又は 1 の被験者は 31 名中 29 名（93.5%）であった。ベースラインで最も多かった診断名は乳癌（7 名、22.6%）、次いで結腸癌（4 名、12.9%）及び前立腺癌（4 名、12.9%）であった。組織学的に最も多かった腫瘍は腺癌であった（24 名、77.4%）。高血圧の病歴がある被験者は 10 名で、うち 8 名は試験登録時点で高血圧が持続中であった。

本投与群のすべての被験者が過去に化学療法を行ったことがあり、過去の化学療法は中央値で 2 ライン（範囲 1～4）であった。10 名以上で行われたその他の癌治療は、外科手術（24 名、77.4%）、放射線療法（15 名、48.4%）、及びホルモン療法（10 名、32.3%）であった。ベースラインで測定可能病変（標的病変を含む）があった被験者数は 26 名（83.9%）であり、これらの被験者全員にひとつ以上の臓器、うち 10 名（32.2%）には 3 臓器以上が関与していた。関与していた臓器で頻度が高かった（10 名以上）ものは、肺（14 名、45.2%）、リンパ節（14 名、45.2%）、肝臓（13 名、41.9%）であった。他には、骨（8 名、25.8%）、胸膜（4 名、12.9%）、及び胸水（4 名、12.9%）への転移があった。本試験への登録前から降圧剤を投薬していた被験者は 31 名中 8 名であり、このうち半数がアンジオテンシン II 拮抗剤を投与していた。過去に抗凝固剤を投与していた被験者数は 4 名であった。試験薬の投与中に降圧剤を投与した被験者数は 19 名（61.3%、過去に降圧剤を投与していた 8 名中 7 名を含む）であった。投与した降圧剤は、アンジオテンシン II 拮抗剤が最も多かった。抗凝固剤は 8 名に投与し（ベースラインで継続中であった薬剤を含む）、多くはヘパリン系の薬剤であった。

安全性：全体で 31 名に、3 つの用量を通じて aflibercept を 220 サイクル投与し、曝露の中央値は用量ごとに 4～8 回であったが、各用量で概ね同程度であった。DOC の方が用法・用量の変更回数が多かったため、RDI の中央値は aflibercept（0.91、0.86、0.92）の方が DOC（0.79、0.86、0.72）より高かった。DOC を減量した被験者数は 22 名（70.9%）であったが、aflibercept を減量した被験者数は 3 名であった。DOC の投与を中止した被験者数は合計 4 名（4 mg/kg 1 名、6 mg/kg 3 名）であったが、aflibercept の投与を中止した被験者は 6 mg/kg の 1 名であった。減量に至った主な AE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、無力症、感染、及び口内炎 / 食道炎であった。サイクル期間の延長に至った主な AE は、感染、無力症 / 疲労、及び蛋白尿であった。

VT100 群の用量漸増及び拡大期のサイクル 1 中に DLT が 7 名（発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、口内炎）に発現した。各用量群の DLT は、化学療法の毒性と関連している可能性が最も高いと考えられた。DLT の発現に用量相関はないと考えられた。

本投与群の 31 名全員に TEAE が発現した。用量を通じて、グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数は 28 名、重篤な TEAE が発現した被験者数は 22 名、TEAE で試験薬の投与を中止した被験者数は 13 名であった。全グレードの TEAE で、試験薬との因果関係の有無にかかわらず、用量を通じて発現した被験者数が多かった上位 10 事象は、無力症 / 疲労、口内炎、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）、下痢、発声障害、発熱、悪心、流涙増加、高血圧、及び頭痛であった。グレード 3/4 の TEAE で発現した被験者数が多かった事象は、無力症 / 疲労（14 名、43.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8 名、25.8%）、口内炎（5 名、16.1%）、高血圧及び発熱（各 4 名、13%）であった。VT75 群及び VTC 群と同様に、本系統の薬剤に共通の事象で、用量を通じて発現した被験者数が最も多かった全グレード及びグレード 3/4 の TEAE は、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）と高血圧であった。

個々の被験者の臨床検査値の変化の分析では、用量間で明らかな差はなかった。発現した被験者が最も多かった毒性は血液毒性で、発熱性好中球減少症 6 名及び好中球減少性感染 3 名を含む 16 名（52%）にグレード 3/4 の白血球好中球減少が発現した。血液毒性について、明らかな用量効果はなかった。グレード 3/4 の ASAT/ALAT 異常は 6 mg/kg の 1 名に、グレード 3/4 のアルカリホスファターゼ異常は 3 名（4 mg/kg 1 名、6 mg/kg 2 名）に発現した。グレード 3/4 の高ビリルビン血症やクレアチニン異常は発現しなかった。

グレード 2 以上の蛋白尿は、4 mg/kg 及び 6 mg/kg の用量で、それぞれ 44.4%及び 58.8%に発現した。グレ

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

ード 4 の蛋白尿（腎炎症候群）は発現しなかった。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE（高血圧、鼻出血、発声障害、蛋白尿など）が、4 mg/kg 及び 6 mg/kg の用量で発現し、その分布は類似していた。降圧剤を投与中の被験者は 19 名であったが、本試験で 16 名（52%）に降圧剤の投与が必要な高血圧、又は高血圧の悪化が発現した。高血圧の発現時期は主にサイクル 1 であった。鼻出血及び発声障害は、試験薬を投与した被験者のそれぞれ 77%及び 61%に発現した。ATE 及び VTE、並びに消化管穿孔は発現しなかった。顎骨壊死が 4 mg/kg の 1 名に発現した。

最終投与後 30 日以内に死亡した被験者、及び試験薬の投与に関連した毒性で死亡した被験者はいなかった。

重篤な TEAE が発現した被験者数は 24 名、重篤な TEAE が発現した被験者数は 22 名であった。重篤な TEAE の発現率は 4 mg/kg（89%）及び 6 mg/kg（68.4%）で高かった。グレード 3/4 の重篤な TEAE が発現した被験者数は 14 名（45.2%）であり、このうち 11 名で発現した重篤な TEAE は aflibercept と関連が否定できない事象と評価された。

サイクル 1 で発現した DLT、並びにその後のサイクルで発現した DLT、薬剤の曝露状況、及び併用療法の全体的な安全性プロファイルなどのさらなる評価項目に基づき、DOC 100 mg/m^2 の併用下での aflibercept の RP2D は 6 mg/kg であることが確認された。ただし、この併用療法は造血成長因子の予防投与下で化学療法の投与歴が少ない患者に投与可能である。

V-PEM：

要約（被験者背景、癌の診断、及びベースライン特性）：V-PEM 群には合計 19 名を登録した。本投与群の 19 名全員が試験薬の投与を中止したが、その理由はスパイラル CT スキャンで PD が確認された（11 名［57.9%］）、その他（4 名［21.1%］：臨床的及び生物学的な PD）、AE（3 名［15.8%］）及び効果不十分（1 名［5.3%］）であった。本投与群の被験者の半数は女性で（10 名）、1 名を除く全員が白人であり、年齢の中央値は 60 歳（範囲：22～71 歳）であり、ECOG PS が 0 又は 1 の被験者数は 18 名（94.7%）であった。ベースラインで最も多かった診断名は膵癌（4 名、21.1%）、次いで結腸癌、肺癌、卵巣癌（各 2 名［10.5%］）であった。組織学的に最も多かった腫瘍は腺癌であった（16 名、84.2%）。高血圧の病歴がある被験者は 4 名で、うち 3 名はベースラインで高血圧が持続中であった。

本投与群のすべての被験者が過去に化学療法を行ったことがあり、過去の化学療法は中央値で 3 ライン（範囲 1～6）であり、多くはタキサン系薬、アントラサイクリン系薬、及び BV であった。その他の癌治療は、外科手術（14 名、73.7%）、放射線療法（8 名、42.1%）、及びホルモン療法（3 名、15.8%）であった。ベースラインで測定可能病変（標的病変を含む）があった被験者数は 18 名（94.7%）であり、これらの被験者全員にひとつ以上の臓器、中央値で 3 臓器（範囲 1～5）が関与していた。関与していた臓器で頻度が高かった（5 名以上）ものは、肺、リンパ節、肝臓、骨であった。本試験への登録前から降圧剤を投与していた被験者は 19 名中 4 名であり、多くは ACE 阻害剤及びβ遮断剤を投与していた（各 3 名）。過去に抗凝固剤（血小板凝集剤及びヘパリン系薬の投与）を投与していた被験者数は 3 名であった。試験薬の投与中にビスホスホネートを投与した被験者数は、15 名（78.9%）、降圧剤を投与した被験者数は 13 名（68.4%、過去に降圧剤を投与していた 4 名を含む）、全身性抗真菌薬を投与した被験者数は 6 名（31.6%）であり、抗ウイルス剤及び抗菌剤を投与した被験者数はそれぞれ 3 名及び 5 名であった。ベースライン以降に投与した降圧剤の多くは ACE 阻害剤及びカルシウム拮抗剤（各 7 名、継続中の薬剤を含む）であり、抗凝固剤の多くはヘパリン系薬剤及び血小板凝集抑制剤であった。

全体で 19 名に、aflibercept を 82 サイクル、PEM を 84 サイクル投与し、aflibercept の曝露期間の中央値は 4 サイクル（範囲：2～13）であり、RDI の中央値は aflibercept が 0.98 で、PEM は 0.93 であった。Aflibercept と PEM の両方で、AE（鼻出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血栓症、蛋白尿、無力症、尿路感染、及び錯乱状態）に起因する減量 / 投与の延期があり、その割合は類似していた。

V-PEM 群のサイクル 1 中に DLT が 4 名（口内炎、食欲減退、好中球減少症を伴う尿路感染、及び腋窩静脈血栓症）に発現した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

本投与群の 19 名全員に試験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数は 13 名（うち試験薬との因果関係が否定できない事象が発現した被験者数は 11 名）、TEAE のために試験薬の投与を中止した被験者数は 3 名であり、死亡に至った TEAE は被験者 1 名に発現した。発現した被験者数が多かった TEAE は（全グレード、試験薬との因果関係の有無は問わない）、無力症、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）、悪心、頭痛、下痢、発声障害、便秘、高血圧、発熱、食欲減退及び体重減少であった。発現した被験者数が多かったグレード 3/4 の TEAE は、無力症、食欲減退及び呼吸困難であった。前述の 3 つの投与群と同様に、本系統の薬剤に共通の事象では、発現した被験者数が最も多かった全グレード及びグレード 3/4 の TEAE は、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）及び高血圧であった。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE（高血圧、鼻出血、発声障害、及び蛋白尿など）が発現し、主なものは全グレードの鼻出血 14 名、発声障害 11 名、高血圧 10 名、及び蛋白尿 5 名であった。グレード 3/4 の事象は発現しなかった。

血栓症が被験者 1 名に発現したが、動脈、消化管穿孔及び骨壊死の TEAE は発現しなかった。

臨床検査値の分析で、グレード 3/4 の血液学的異常で発現した被験者数が最も多かったものは、白血球好中球減少で、好中球減少性合併症（グレード 3/4 の好中球減少症を伴う発熱や感染）が 4 名に発現した。肝 / 腎機能異常で発現した被験者が多かったものは、アルカリホスファターゼ / ALAT（各 16 名）、ASAT（15 名）、及びクレアチニン（9 名）の上昇であり、グレード 3/4 の異常（高ビリルビン血症を含む）は、グレード 3/4 のアルカリホスファターゼが 1 名に発現したのみであった。腎クレアチニン・クリアランス値に基づく軽度から中等度の腎機能障害が合計 14 名に発現した。

グレード 2 以上の蛋白尿は 9 名に発現した。尿試験紙での検査でグレード 3 以上の蛋白尿が 1 名に発現したが、朝のスポット尿検査及び 24 時間蓄尿検査ではそれらが確認されなかった。尿蛋白を伴う血尿が合計 5 名に発現した。

ベースラインで高血圧を合併していた被験者が 3 名いたが、治療中悪化した者はいなかった。本試験では高血圧が 10 名に発現し、多くはグレード 1/2 であった。被験者 1 名が致死的な AE（肺出血）で最終投与後 30 日までに死亡した。重篤な TEAE が合計 11 名に発現し、うち重篤な TEAE が発現した被験者数は 9 名、グレード 3/4 の重篤な TEAE が発現した被験者数は 7 名であり、多くは無力症、発熱、及び全身健康状態低下であった。サイクル 1 以降に発現した DLT、及び全体的な安全性プロファイルに基づき、PEM 500 mg/m^2 の併用下で aflibercept 6 mg/kg を投与することは実施可能であると考えられ、RP2D であることが確認された。

全投与群の免疫原性：

Aflibercept の投与後、全体で 3 名に薬剤特異的な免疫反応が発現した（VT75 群の被験者識別コード [redacted] 及び [redacted]、並びに VT100 群の被験者識別コード [redacted]）。遊離形 aflibercept 濃度に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

薬力学：

DCE-MRI により評価した透過性に関して、結論を導き出すことはできなかった。

有効性：

VT75 群：54 名が活性 / 有効性について評価可能であった。全体で、PR は 54 名中 7 名（乳癌 3 名、子宮癌 1 名、胸腺腫 1 名、CRC 1 名、甲状腺癌 1 名）にみられた。用量の増量に対する反応に明らかな傾向はなかった。SD は合計 32 名にみられ、これらのうち SD が 3 ヵ月以上持続した被験者は用量を通じて 18 名で、10 ヵ月以上持続した被験者は 7 名であった。

VTC 群：全体で PR は 30 名中 5 名にみられ、このうち 4 名は 6 mg/kg の用量であった（卵巣癌 2 名、乳癌 1 名、膵癌 1 名、食道癌 1 名）。乳癌及び卵巣癌の被験者はすべてタキサン系薬剤を投与したことがあり、抵抗性であった。用量の増量に対する反応に明らかな傾向はなかった。SD は合計 18 名にみられ、これら

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

のうち 10 名で SD が 3 ヵ月以上持続し、10 ヵ月以上持続した被験者は合計 2 名であった。

VT100 群：全体で PR 又は CR は 31 名中 10 名にみられた。PR は全用量において、また種々の腫瘍の種類において 8 名にみられ、内訳は乳癌（3 名）、肺癌（2 名）、前立腺癌（2 名）、及び子宮頸癌（1 名）であった。CR は乳癌及び他の臓器由来の腺癌でみられた。SD は 11 名にみられ、これらのうち SD が 3 ヵ月以上持続した被験者は 6 名であった。

V-PEM 群：全体で PR の被験者はいなかったが、SD は 11 名にみられ、これらのうち SD が 3 ヵ月以上持続した被験者は 5 名であった。

薬物動態：

VT75 群：

サイクル 1 における遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Group	2 mg/kg	4 mg/kg	5 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg
N	7	3	6	28	4	3
C_{max} (µg/mL)	43.0 (27)	130 (36)	124 (42)	118 (25)	153 (18)	198 (19)
AUC_{last} (µg.day/mL)	106 (30)	264 (29)	440 (38)	437 (31)	579 (45)	805 (34)
AUC (µg.day/mL)	110 (33)	279 (34)	491 (41)	464 (33)	644 (52)	853 (34)
$t_{1/2z}$ (day)	3.85 (33)	4.74 (29)	6.28 (19)	5.00 (31)	5.76 (28)	5.46 (5)
V_{ss} (L)	4.58 (23)	4.39 (5)	6.43 (21)	5.55 (29)	5.60 (25)	5.22 (17)
CL (L/day)	1.08 (48)	0.814 (28)	0.843 (28)	0.960 (32)	0.890 (55)	0.864 (30)

サイクル 1 における結合形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Group	2 mg/kg	4 mg/kg	5 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg
N	7	3	6	28	3	2
C_{max} (µg/mL)	1.80 (29)	2.06 (27)	2.33 (20)	2.09 (19)	2.94 (14)	2.31 (NC)
t_{max} [a] (day)	14.1 (14.0-21.1)	21.0 (21.0-21.1)	21.1 (20.7-22.0)	21.1 (13.9-23.1)	21.1 (14.0-23.0)	NC (19.9-21.1)
AUC_{last} (µg.day/mL)	24.3 (22)	26.7 (18)	26.9 (16)	27.4 (18)	37.6 (12)	27.2 (NC)

a Mean (Min-Max) values instead of Mean (CV%)
NC: Not calculated

最初のサイクルで 2 mg/kg から 9 mg/kg まで、遊離形 aflibercept の曝露量は用量比例性から予想されるよりもわずかに多く増加したのに対して、結合形 aflibercept は一定であった。実際、用量が 4.5 倍になると、遊離形 aflibercept の AUC は 6.9 倍（90%信頼区間：5.1～9.3）になったが、結合形 aflibercept の AUC_{last} は 1.23 倍（90%信頼区間：1.04～1.45）であった。この用量比例性を上回る増加は、主に 2 mg/kg から 4 mg/kg までの用量間で増加した結果であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

VTC 群：

サイクル 1 における遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Group	4 mg/kg	5 mg/kg	6 mg/kg
N	6	7	16
C_{max} (µg/mL)	93.5 (49)	96.4 (20)	106 (38)
AUC_{last} (µg.day/mL)	344 (37)	368 (20)	367 (31) [a]
AUC (µg.day/mL)	369 (35)	397 (20)	372 (32)
$t_{1/2z}$ (day)	5.46 (36)	5.60 (26)	4.76 (28)
V_{ss} (L)	4.56 (48)	5.62 (28)	7.53 (45)
V_{ss} (mL/kg)	84.7 (49)	91.2 (30)	105 (29)
CL (L/day)	0.624 (22)	0.797 (16)	1.22 (32)
CL (mL/day/kg)	11.8 (35)	13.0 (22)	17.7 (31)

[a] N= 12

サイクル 1 における結合形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Group	4 mg/kg	5 mg/kg	6 mg/kg
N	6	7	17
C_{max} (µg/mL)	1.92 (19)	2.67 (28)	2.30 (42)
t_{max}[a] (day)	17.48 (13.82-21.08)	21.17 (14.04-22.88)	20.99 (7.00-21.28)
AUC_{last} (µg.day/mL)	24.4 (13)	35.3 (38) [b]	27.9 (18) [c]

a Median (Min-Max) values instead of Mean (CV%)
b N=6
c N=13

最初のサイクルで遊離形 aflibercept の曝露量は用量間できわめて類似していた。実際、用量が 1.5 倍になると、4～6 mg/kg の間で、C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.18 倍（90%信頼区間 : 0.91～1.52）及び 0.99 倍（90%信頼区間：0.78～1.27）であった。同様に、同じ用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{last} は 1.06 倍（90%信頼区間：0.80～1.42）及び 1.09 倍（90%信頼区間：0.89～1.33）であったことから、結合形 aflibercept の曝露量は用量間で一定であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

VT100 群：

サイクル 1 における遊離形 aflibercept の平均（CV%）薬物動態のパラメータを以下の表に示す。

Group	4 mg/kg	5 mg/kg	6 mg/kg
N	9	3	19
C_{max} (µg/mL)	81.0 (29)	126 (27)	104 (27)
AUC_{last} (µg.day/mL)	260 (36)	430 (16)	387 (32)
AUC (µg.day/mL)	275 (40)	443 (15)	416 (33)
$t_{1/2z}$ (day)	4.63 (41)	3.99 (49)	5.41 (29)
V_{ss} (L)	6.28 (31)	4.24 (39)	6.65 (43)
V_{ss} (mL/kg)	94.9 (28)	57.0 (34)	101 (32)
CL (L/day)	1.09 (35)	0.848 (25)	1.07 (53)
CL (mL/day/kg)	16.7 (41)	11.5 (16)	16.4 (45)

最初のサイクルで遊離形 aflibercept の曝露量は 4～6 mg/kg の間で用量に伴い増加したようにみえたのに対し、結合形 aflibercept の曝露量は用量間で類似していた（4 mg/kg 及び 6 mg/kg でそれぞれ平均 AUC_{last}［CV%］= 35.5［38］及び 33.2［41］µg•day/mL）。

V-PEM 群：

サイクル 1 で PEM の併用下で aflibercept 6 mg/kg を投与したときの遊離形 aflibercept のクリアランスの平均値（CV%）は 0.89 L/ 日（CV = 24%）であった。

全体として、個人間のばらつきを考慮すると、遊離形 aflibercept のクリアランスは、9 mg/kg までの用量において一定であり（約 1L/日）、同じ用量の投与群の間で一定であった。この値は、単剤投与したときの aflibercept のクリアランスと一致していた。このことは、この試験で用いた併用療法は、いずれも aflibercept 薬物動態を変化させないことを示唆していた。

用量にかかわらず、遊離形 aflibercept の濃度はグラフ上でサイクル 4 までに定常状態に達し、結合形 aflibercept の濃度はサイクル 3 までに定常状態に達した。4 mg/kg を上回る用量で、定常状態での遊離形 aflibercept 濃度は結合形 aflibercept 濃度を上回ることが確認された。

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

DOC：

DOC のクリアランスの平均値 ± SD を次の表に示す。

Study	N	CL (L/h)	CL (L/h/m²)
TCD6120_VT75	54	43.4±16.0	24.3±8.23
TCD6120_VTC	29	40.6±12.5	24.3±7.92
Historical data (75 mg/m²)	52	43.7±14.1	24.7±7.42
TCD6120_VT100	30	37.8±13.5	21.7±6.59
Historical data (100 mg/m²)	569	-	21.0±6.40

いくつかの癌種の患者に DOC 75 mg/m^2 又は 100 mg/m^2 を単剤療法として投与したときの公表文献データとの比較により、aflibercept を 2～9 mg/kg の用量で併用したときに DOC のクリアランスを変えないことが示唆された（VT75 群及び VT100 群）。Aflibercept を 4～6 mg/kg の用量で CDDP 75 mg/m^2 と併用したときも、DOC の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CDDP：

総 CDDP の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示した。

N	Actual dose [a] (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h.µg/mL)
29	74.9 (68.2-75.8)	3.40 (16)	0.92 (0.87-2.00)	42.1 (21)

a Median (Min-Max) values instead of Mean (CV%)

総 CDDP の終末相半減期は長いため、クリアランスを正確に評価することはできなかった。CDDP の曝露量は過去の試験で CDDP を DOC 75 mg/m^2 と併用したときにみられた値（AUC_{last} の平均値 ± SD：39.0 ± 9.86 h.µg/mL）と本試験の結果で一致していたことから、aflibercept が CDDP の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

PEM：

V-PEM 群における PEM の全身クリアランス（CV%）は 2.81 L/h/m^2（34%）であり、過去に公表された文献データ（2.4～2.89 L/h/m^2）と類似していたことから、aflibercept が PEM の薬物動態を変化させないことが示唆された。

結論：

安全性：

DLT の所見と薬物動態の結果に基づき、DOC 75 mg/m^2 の併用下での aflibercept の RP2D として 6 mg/kg を 3 週間間隔の投与を設定した（VT75 群）。この aflibercept の 6 mg/kg の用量の 3 週間間隔での投与は、VTC の併用下での至適用量であることも確認された。DOC 100 mg/m^2 の併用下での aflibercept の 6 mg/kg の用量での投与（VT100 群）も実施可能と考えられたが、血液毒性の程度が高かったことから、この併用療法は造血成長因子の予防投与下で血液毒性のリスクが低い患者（1 回目又は 2 回目のラインの設定で）に投与すべきである。次に、PEM の併用下で aflibercept を 6 mg/kg を投与し、実施可能であると考えられ、RP2D であると確認された（V-PEM）。

全投与群で全体的な安全性プロファイルは同程度であり、主に化学療法の投与と関連していた。DOC の併

治験実施計画書の識別コード：TCD6120

用下で被験者の 75%以上に発現した主な TEAE の 3 事象は、無力症 / 疲労、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）及び口内炎であった（VT100 群の発現率が高かった）。V-PEM 群での主な TEAE の 3 事象は無力症、出血（主に軽度から中等度の鼻出血）及び悪心であった。この投与群での口内炎の発現率は 36%であった。本系統の薬剤に共通の毒性の発現率は 4 つの投与群の間で類似しており、出血は 78～85%（主に軽度から中等度の鼻出血）、高血圧は 50～53%、発声障害は 57～70%、蛋白尿は VT75 群で 14.8%、他の 3 つの投与群で 3～26%であった。消化管穿孔、瘻孔、及び心機能不全は発現しない又は少数の被験者での発現であった。予期しない毒性は発現せず、蓄積毒性も認められなかった。

全体で 3 名に aflibercept に対する薬剤特異的な免疫反応が発現したが、遊離形 aflibercept の濃度に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

有効性：

VT75 では全体で、PR は 54 名中 7 名（乳癌 3 名、子宮癌 1 名、胸腺腫 1 名、CRC1 名、甲状腺癌 1 名）にみられた。用量の増量に対する反応に明らかな傾向はなかった。SD は合計 32 名にみられ、これらのうち SD が 3 ヵ月以上持続した被験者は用量を通じて 18 名で、10 ヵ月以上持続した被験者は 7 名であった。

VTC では全体で PR は 30 名中 5 名にみられ、このうち 4 名は 6 mg/kg の用量であった（卵巣癌 2 名、乳癌 1 名、膵癌 1 名、食道癌 1 名）。乳癌及び卵巣癌の被験者はすべてタキサン系薬剤を投与したことがあり、抵抗性であった。用量の増量に対する反応に明らかな傾向はなかった。SD は合計 18 名にみられ、これらのうち 10 名で SD が 3 ヵ月以上持続し、10 ヵ月以上持続した被験者は合計 2 名であった。

VT100 では用量（4 mg/kg 及び 6 mg/kg の用量）を通じて PR は 8 名（乳癌 3 名、前立腺癌 2 名、肺癌 2 名、子宮頸癌 1 名）にみられ、CR は 2 名（乳癌及び他の臓器由来の腺癌）にみられた。3 つの用量で SD は合計 11 名にみられ、これらのうち SD が 3 ヵ月以上持続した被験者は 6 名であった。

V-PEM では全体で PR の被験者はいなかったが、SD は 11 名にみられ、これらのうち SD が 3 ヵ月以上持続した被験者は 5 名であった。

薬物動態：

検討した併用療法及び aflibercept の用量にかかわらず、遊離形 aflibercept の濃度はグラフ上でサイクル 4 までに定常状態に達し、結合形 aflibercept の濃度はサイクル 3 までに定常状態に達した。4 mg/kg を上回る用量で、定常状態下での遊離形 / 結合形 aflibercept の比は 1 よりも大きかった。2～4 mg/kg の用量間で遊離形 aflibercept の AUC が増加したため、2～9 mg/kg の用量範囲全体で用量比例性をわずかに上回る増加がみられた。個人間のばらつきを考慮すると、遊離形 aflibercept のクリアランスは、9 mg/kg までの用量において一定であった。結合形 aflibercept に関して、曝露量は同じ用量範囲で一定であった。これらの結果は、遊離形 aflibercept の内因性 VEGF への結合が飽和していたことを示唆している。Aflibercept の VEGF への結合は VEGF の内因性の産生により制限されるため、遊離形 aflibercept の曝露量が用量に伴い増加するのに対して、結合形 aflibercept の曝露量は一定であった。4 mg/kg を上回る aflibercept の用量は、定常状態において、結合形 aflibercept を上回る遊離形 aflibercept を供給するのに十分であった。Aflibercept は DOC、CDDP、PEM の薬物動態に明らかな影響を及ぼさず、また逆に、DOC、CDDP、PEM は aflibercept の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.18　固形癌患者を対象としたゲムシタビン、又はゲムシタビン及びエルロチニブ併用非盲検試験（TCD6121 試験、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.3.2-7]

2.18.1 概要

表 35 - 概要（TCD6121 試験）

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

治験の標題：

進行性固形癌患者を対象に、ゲムシタビン（以下「GEM」）の 1 週間間隔の静注、又は GEM の 1 週間間隔の静注 + エルロチニブ併用下で、aflibercept を 2 週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検用量漸増逐次コホート第 I 相試験

治験責任医師：[redacted] MD, [redacted], MD, [redacted] MD, [redacted], MD

治験実施医療機関：

米国の 4 施設：[redacted], [redacted], [redacted] and [redacted]

公表文献：

A. Patnaik[1], M. Pipas[2], L. Rosen[3], L. Wood[4], K. Phipps[2], M. Mulay[3], C. Garay[5], M. Korc[2], J. Sarantopoulos[4]. (1) South Texas Accelerated Research Therapeutics, San Antonio, TX; (2) Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH; (3) Premiere Oncology, Santa Monica, CA; (4) Cancer Therapy and Research Center, San Antonio, TX; (5) sanofi-aventis Oncology, Malvern, PA.

A Phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous (iv) aflibercept (VEGF Trap) plus weekly gemcitabine (Gem) in patients (pts) with advanced solid tumors: preliminary results. Journal of Clinical Oncology, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 3558 © 2008 American Society of Clinical Oncology

J. Sarantopoulos[1], L. Rosen[2], J. Chap[2], A. Mita[1], K. Papadopoulos[3], M. Mita[1], L. Wood[1], S. Nichols[2], A. Tolcher[3], JF Tamby[4], S. Ziti-Ljajic[4], A. Patnaik[3]. (1) Institute for Drug development , Cancer Therapy and Research Center, San Antonio, TX, USA; (2) Premiere Oncology, Santa Monica, CA, USA; (3) South Texas Accelerated Research Therapeutics, San Antonio, TX, USA; (4) sanofi-aventis Oncology, Bridgewater, NJ, USA and Drug Safety Animal Research, Paris, France

A phase I dose escalation and pharmacokinetic study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus (daily) erlotinib (Erlo) and weekly gemcitabine (Gem) in patients with advanced solid tumors - TCD6121 (Part B) - ABSTRACT # P-0101

治験期間：

最初の被験者の登録日：2006 年 4 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：2010 年 1 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

目的：

主要目的：

本試験の主要目的は、進行性固形悪性腫瘍患者に GEM、次に GEM + エルロチニブの併用下で aflibercept を静注したときの DLT 及び RP2D を設定する。

副次目的：

- GEM 併用下、及び GEM / エルロチニブ併用下で aflibercept を静注したときの安全性を評価する。
- GEM 併用下、及び GEM / エルロチニブ併用下で aflibercept を静注したときの薬物動態を明らかにする。
- Aflibercept + GEM、及び aflibercept + GEM / エルロチニブの組合わせでの抗腫瘍作用を予備的に評価する。
- Aflibercept を静注したときの免疫原性を評価する。

治験方法：

本試験の逐次コホートでは、GEM（A 群）及び GEM + エルロチニブ（B 群）の用量は一定のままで、aflibercept の用量を漸増し、各投与群の RP2D を設定した。GEM、又は GEM + エルロチニブの併用下における aflibercept の RP2D を設定した後、本試験の拡大コホート（RP2D 以下の治験責任医師と治験依頼者の決定する用量群）に、追加の被験者を組み入れた。

患者 / 被験者数：			**患者 / 被験者数**：		
Aflibercept + GEM：			Aflibercept + GEM + エルロチニブ：		
予定：1 群あたり 26～52 名（1 施設あたり 18～25 名を計画）					
登録：		43 名	**登録**：		32 名
投与：		32 名	**投与**：		29 名
評価：	**安全性**：	32 名	**評価**：	**安全性**：	29 名
	抗腫瘍活性：	19 名		**抗腫瘍活性**：	22 名
	薬物動態：	31 名		**薬物動態**：	29 名

診断及び選択基準：

18 歳以上の組織学的又は細胞学的に確定された固形悪性腫瘍患者（転移又は切除不能）で、標準的な根治療法はないものの、GEM（又は GEM + エルロチニブ）での治療が適切な患者

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：設定せず（非盲検、併用療法下での単一群 aflibercept 用量漸増試験）

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

併用治療：

GEM（単独）又は GEM + エルロチニブ（基礎治療として市販製剤を投与）

用法・用量（治験薬及び併用治療）：

Aflibercept + GEM の投与：

GV 併用療法－A 群でのサイクルの定義：1 サイクルを 28 日間とし、aflibercept の割り付けた用量を Day 1 と Day 15 に 1 時間静注した後、速やかに GEM 1000 mg/m^2 を 30 分間静注した。GEM は Day 8 と Day 22（サイクル 1 のみ）にも単独投与（aflibercept を併用せず）した。

Aflibercept + GEM + エルロチニブの投与：

GEV 併用療法－B 群でのサイクルの定義：エルロチニブ錠の連日経口投与下で、aflibercept を Day 1 及び 15 に、GEM を Day 1、8、15、22（サイクル 1）及び Day 1、8、15（サイクル 2 以降）に中止基準に合致するまで投与した。

Sequence of cohorts and dose regimens

Cohort	Aflibercept	Gemcitabine+	Erlotinib
Part A - Gemcitabine alone			
GV4 (completed)	4.0 mg/kg	1000 mg/m²	-
GV6 (completed)	6.0 mg/kg	1000 mg/m²	-
Part B- Gemcitabine plus erlotinib			
GEV2 (completed)	2.0 mg/kg	1000 mg/m²	100 mg daily
GEV4 (completed)	4.0 mg/kg	1000 mg/m²	100 mg daily

GV: Gemcitabine/ Aflibercept, GEV: Gemcitabine/Erlotinib/Aflibercept

投与期間：

1 サイクルを 28 日間とし、エルロチニブ錠の連日経口投与下で、aflibercept を Day 1 及び 15 に、GEM を Day 1、8、15、22（サイクル 1）及び Day 1、8、15（サイクル 2 以降）に試験中止基準に合致するまで投与した（治験実施計画書 9.2.1 項参照）。

観察期間：

試験薬の最終投与から 30 日後及び 60 日後に各被験者の AE 及び併用薬･併用治療に関する追跡調査を行い、試験薬の最終投与から 90 日後（30 + 60 日後の計画された追跡調査）に ADA の発現の有無の追跡調査を行った。

評価基準：

安全性：

TEAE、検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見及び ECOG PS の収集したデータに基づいて、安全性及び忍容性を評価した。ADA の濃度を投与前、投与中及び試験薬の最終投与から 3 ヵ月（90 日）後に測定し、免疫原性を評価した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

RP2D：

Aflibercept + GEM（A 群）又は + GEM + エルロチニブ（B 群）の併用開始から 4 週間の期間中に、各投与群（A 群及び B 群）で 3～6 名中 0 又は 1 名（又はこれらの薬剤を投与した用量漸増の評価が可能な被験者の 33%未満で）に DLT が発現した aflibercept の最高用量と定義した。RP2D を適切に設定するため、必要に応じて、aflibercept の最高用量と 2 番目の高用量の中間用量も評価できることとした。中間用量を評価する際には、治験責任医師と治験依頼者で事前に検討することとした。

抗腫瘍活性：

腫瘍量は、ベースラインで疾患の状態を評価するために実施した頭部、胸部、腹部及び骨盤部の CT 又は MRI 撮影により評価し、次に aflibercept と併用化学療法（GEM 又は GEM + エルロチニブ）の偶数サイクルの Day 28（± 4 日）に、胸部、腹部及び骨盤部の CT 又は MRI 撮影（ベースラインで評価したどちらか）により評価した。

薬物動態：

個々の被験者の遊離形及び結合形の aflibercept、GEM 及びその代謝物（以下「dFdU」）、並びにエルロチニブの血漿中濃度を測定して、標準的なノンコンパートメント解析を用いて薬物動態のパラメータを算出した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

遊離形及び結合形の aflibercept：

パート A 及び B：サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 における aflibercept 注射前と注射開始後 1 時間（0.042 日、注射終了直前）、2 時間（0.083 日）、4 時間（0.167 日）、8 時間（0.333 日）、24 時間（1 日）、30 時間（1.25 日）、48 時間（2 日）及び 168 時間（7 日）に血液検体を採取した。サイクル内の以降の注射時には毎回、注射前に検体を採取した。遊離形及び結合形の aflibercept の血漿中濃度は、ELISA 法（LLOQ はそれぞれ 15.6 及び 43.9 ng/mL）で測定した。結合形 aflibercept の血漿中濃度は、薬物動態解析前に VEGF との複合体中に存在する遊離形 aflibercept 量に換算した（結合形 aflibercept 補正値）。対応する LLOQ は 31.5 ng/mL であった。

GEM 及び dFdU：

A 群及び B 群：サイクル 1 の Day 1 及び Day 8 における注射前、注射終了直前（GEM 注射開始後 0.5 時間）、GEM 注射開始後 0.75、1、2、4 及び 23 時間に検体を採取した。GEM 及び dFdU の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法（LLOQ：それぞれ 50.0 及び 500 ng/mL）で測定した。

エルロチニブ：

B 群：サイクル 1 の投与前、Day 1 における投与後 1、2、4 及び 8 時間、サイクル 1 の Day 2、8、15 及び 22 における投与前に検体を採取した。エルロチニブの血漿中濃度は、LC-MS/MS 法（LLOQ：2.00 ng/mL）で測定した。

内因性 VEGF の分析法：

ひとつのサイクル内の毎回投与前に血漿検体を採取した。内因性 VEGF 濃度は、バリデートされた ELISA 法（LLOQ：15.0 pg/mL）で測定した。

免疫原性の分析法：

ADA の血清中濃度は、バリデートされた ELISA 法（LLOQ：238.4 ng/mL）で測定した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

解析方法：

治験薬である aflibercept を投与したすべての被験者について、記述統計を用いて被験者の特性、腫瘍の種類、被験者の内訳、治験薬及び併用薬の投与、安全性の評価項目、抗腫瘍活性の評価、ADA、薬物動態解析項目、及び可能性のある抗血管新生バイオマーカーを要約した。記述統計には、連続変数に対しては、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を、カテゴリカル変数に対しては、頻度及び割合を含めた。

安全性：

安全性の主解析では、サイクル 1（試験薬の投与開始から 28 日間）における DLT の用量別の発現率に基づいて RP2D を設定した。治験薬を含む治療法の実施可能性は、用法・用量の変更を記述的に示し評価した。各用量群の TEAE の発現率、血圧の変化、臨床検査の評価項目の最も高度のグレード、及び ADA の発現状況を記述的に示した。NCI-CTCAE 3.0 版を TEAE 及び検査値異常（該当する場合）の重症度のグレード分類に用いた。TEAE は MedDRA バージョン 11.1 でコード化して CSR を作成した。

抗腫瘍活性：

抗腫瘍活性は mITT 集団で解析した。mITT 集団の定義は、登録された被験者のうち、試験薬が投与（割り付けた用量が正しく投与されたかは問わない）され、ベースライン及び試験薬の投与開始後に適切な腫瘍評価が少なくとも一度は行われた被験者とした。抗腫瘍活性は、RECIST に基づく腫瘍治療に対する ORR で評価した。

バイオマーカーの探索的解析：

膵胆管癌と診断された被験者について、血液（血清又は血漿）を採取し、CA 19.9 腫瘍マーカーを測定した。

薬物動態：

血漿中濃度及び薬物動態のパラメータは記述統計を用いて要約した。遊離形 / 結合形の aflibercept の C_{trough} の比を算出し、記述統計を用いて要約した。

データ解析及び CSR のカットオフ日：

事前に規定していなかったが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に DBL を行った（データ取得終了日）。最後の被験者が本試験を終了した日は 2010 年 1 月[redacted]日であった。試験開始日 / 組入れ開始（最初の被験者の最初の来院）は 2006 年 4 月[redacted]日であり、組入れ終了は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。上記の DBL 時点のデータに基づいて CSR 最終版を作成し、以降の更新は安全性データを含めて行わなかった。本項は CSR 最終版に基づいて記載した。

試験結果の要約：

被験者の内訳、背景データ、癌の診断：

試験薬を投与した被験者はいずれも、過去に抗癌治療を受けていたが、その多く（GV 群の 68.8%、GEV 群の 72.4%）は放射線療法や外科手術以外の化学療法や「抗腫瘍治療」を過去に受けており、過去の化学療法の治療レジメン数の中央値は、GV 群が 2（範囲：1～9）、GEV 群が 3（範囲：1～11）であった。各用量及び投与群を通じて全般的に女性被験者が男性より多かった。被験者の多くは 50～64 歳で、白人であり、ベースラインの ECOG PS は 0 又は 1 であった。

- GV 群（本試験のパート A）：登録した 43 名中 32 名に試験薬を投与し、27 名は 1 サイクルを完了した。32 名の GV 群の被験者における原発腫瘍の部位は、主に膵臓（11 名）、乳房（7 名）、及び卵巣（4 名）であった。試験薬の投与を中止した主な理由は、PD が 16 名、AE が 14 名であり、残りの 2 名は被験者の意思による中止であった。試験薬を投与した 32 名のうち 13 名は計画した 90 日間の追跡調査を完了し、19 名は試験を中止した。試験を中止した主な理由は、死亡が 8 名、被験者の意思による中止が 5 名、追跡不能が 4 名であり、残りの 2 名は「その他」の理由による中止であった（1 名は PD で死亡、

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

もう 1 名は別の第 I 相試験への参加）。

- GEV 群（本試験のパート B）：登録した 32 名中 29 名に試験薬を投与し、26 名は 1 サイクルを完了した。29 名の GV 投与被験者における原発腫瘍の部位は、主に卵巣（6 名）、膵臓（5 名）、及び胆嚢 / 胆道（5 名）であった。試験薬の投与を中止した主な理由は、PD が 17 名、AE が 7 名、被験者の意思による中止が 3 名、「その他」が 2 名（1 名は「不遵守」、1 名は臨床的有益性が上乗せされなかったため）であった。試験薬を投与した被験者のうち 11 名は追跡調査を完了し、18 名は追跡調査期間に試験を中止した。試験を中止した主な理由は、死亡が 6 名、追跡不能が 5 名、「その他」が 4 名、被験者の意思による中止が 3 名であった。

安全性：

被験者識別コードを割り当て、試験薬を投与した被験者を、安全性解析対象集団と定義し、この集団で安全性を解析した（GV 群［本試験のパート A］：32 名、GVE 群［本試験のパート B］：29 名）。

臨床的安全性：

DLT、RP2D、GV 用量漸増群及び拡大投与群、並びに GEV 用量漸増群及び拡大投与群の全般的な安全性プロファイル（本試験のパート A 及び B）：aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔投与が RP2D であることを確認した。

パート A の GV 併用療法では、aflibercept の 2 つの用量（4 mg/kg 及び 6 mg/kg）を探索的に検討し、DLT は発現しなかった（各用量の被験者数は 8 名及び 12 名）。拡大コホートでは、aflibercept 4 mg/kg を 2 週間間隔で反復投与した（被験者数は 12 名、GV 群の 4 mg/kg 投与の合計は 20 名）。パート B の GEV 併用療法では、aflibercept の 2 つの用量（2 mg/kg 及び 4 mg/kg）を探索的に検討した。GEV 併用療法の用量漸増パートでは、2 mg/kg の用量（6 名）のサイクル 1 において DLT が 1 件（下痢）発現した。また、4 mg/kg の用量（評価可能な被験者 6 名［投与した被験者 9 名］）では、サイクル 1 において DLT が 1 件（手掌･足底発赤知覚不全）発現した。拡大コホートの 4 mg/kg の用量（14 名）では、DLT の基準に合致する試験薬との因果関係が否定できない AE が発現した被験者数は､サイクル 1 において 2 名（そう痒症及び口内炎）､その後のサイクルにおいて 5 名であった。

本試験ではすべての被験者に TEAE が発現した。GV 群及び GEV 群のそれぞれで、被験者の半数以上に重篤な TEAE が発現した。試験薬との因果関係の有無を問わず全グレードの TEAE のうち、各用量及び投与群全体で発現率が高かった事象（発現した臨床上の AE）は、疲労、悪心、高血圧、血小板減少症、嘔吐、頭痛、下痢、便秘、蛋白尿、発熱、好中球減少症、口内炎、食欲減退及び貧血であった。

Aflibercept の薬剤系統に特徴的な事象として設定した用語を用いて分類した場合､各用量を通じて発現率が高かった全グレードの TEAE は次のとおりであった。出血に分類した事象では GEV 群の 4 mg/kg の用量で鼻出血が発現し、その多くはグレード 1/2 であった。薬剤反応に分類した事象ではエルロチニブを併用する GEV 群で発疹が発現し、その多くはグレード 1/2 であった。また、GV 群の 4 mg/kg の用量では薬物過敏症が 1 件発現した。高血圧に分類した事象では全グレードの高血圧の発現率が高かった（GV 群の 4 mg/kg の用量で 20 名中 9 名、GEV 群の 4 mg/kg の用量で 23 名中 8 名）。さらに、ATE に分類した事象が試験全体で 3 名（GV 群の 4 mg/kg の用量で不安定狭心症が 1 名、GEV 群の 4 mg/kg の用量で狭心症が 1 名、心筋梗塞が 1 名）に発現した。VTE に分類した事象では肺塞栓症が試験全体で 3 名（GV 群の 4 mg/kg の用量で 2 名、GEV 群の 4 mg/kg の用量で 1 名）に発現した。

AE のため試験薬の投与を中止した 21 名のうち、6 名はサイクル 1 で発現した AE のために中止し、7 名はサイクル 2 で発現した AE のために中止したが、これらの事象の多くはグレード 2/3 の蛋白尿と、グレード 3/4 の肺塞栓症であった。GV 群では 12 名が死亡し、11 名は悪性腫瘍が、1 名は最終投与から 14 日後の肺塞栓症が死因であった。GEV 群では 10 名が死亡し、9 名は悪性腫瘍が死因であった。本試験を通じて、血清クレアチニン濃度及び肝機能検査でグレード 4 の異常は発現しなかった。蛋白尿の検査（尿試験紙、スポット尿、24 時間尿検査）で発現した異常の多くは、グレード 1/2 であった。両投与群で aflibercept 4 mg/kg

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

を投与した被験者の 4 名にグレード 3 の蛋白尿が発現した。内訳は GV 群 1 名、GEV 群 3 名（2 名は試験薬の投与期間中、1 名は追跡調査開始から 1 ヵ月後の発現）であった。これらの被験者で UPCR の範囲は 3～7 であり、3 名で蛋白尿に持続中に高血圧（重篤 2 名、非重篤 1 名）が発現した。TEAE として扱った蛋白尿はいずれも、治療後に後遺症を残すことなく回復した。高血圧も重篤の 2 名では回復したが、1 名では持続していた。

免疫原性：

薬剤特異的な ADA は 3 名でみられたが、うち 2 名はベースラインから陽性を示していた。ベースラインでは陰性を示していたが、aflibercept の投与開始後に陽性を示した 1 名（No [redacted]）は GEV 群の 4 mg/kg の用量であり、aflibercept の投与開始後のすべてのサイクルで陽性であり、最後のサイクル（サイクル 12）まで経時的に ADA 濃度が上昇した。ADA 濃度は aflibercept の最終投与から 3 ヵ月後に減少した。当該被験者での遊離形及び結合形の aflibercept の C_{trough} は LLOQ に近い値又は、LLOQ 未満であり、免疫反応が影響を及ぼしていると考えられた。当該被験者では軽度から中等度の発疹が発現した。

抗腫瘍活性：

試験薬を投与した被験者のうち、ベースライン及びベースライン後の適切な腫瘍評価がある被験者を、抗腫瘍活性の評価が可能な被験者と定義した。GV 群の 19 名及び GEV 群の 22 名が抗腫瘍活性の評価が可能であった。derived RECIST に基づく腫瘍評価（効果の評価が可能な被験者）により、確定された最良総合効果がみられた割合は GV 群で 15.8%（PR が 19 名中 3 名）、GEV 群で 27.3%（PR が 22 名中 6 名）であった。

確定された PR はいずれも、GEM 又は GEM + エルロチニブの併用下で aflibercept 4mg/kg を投与したときにみられた。CR はみられなかった。前述の GEV 群の 4 mg/kg の用量で aflibercept の投与開始後にすべてのサイクルで ADA が陽性であった被験者は、最良総合効果が PR であった。

内因性 VEGF の血漿中濃度の低下は、aflibercept の投与開始から 2 サイクル経過するまでにみられた。血漿中 VEGF 濃度の低値は、ADA が陽性であった被験者 0612114011468 を除き、定量可能か LLOQ（15 pg/mL）未満であった。この被験者の内因性 VEGF 濃度の初期値は、サイクル 2 の投与前で 21.3 pg/mL であった。サイクル 12（最後のサイクル）では、内因性 VEGF の血漿中濃度は 709 pg/mL まで上昇した。

薬物動態：

GV 群（パート A：aflibercept + GEM の併用）：

サイクル 1 の 1 回目（Day 1）及び 2 回目（Day 15）の投与後の遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Day of adm.	Day 1		Day 15	
Aflibercept dose (mg/kg)	**4**	**6**	**4**	**6**
N	16	12	15	8
$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (µg.day/mL)	290 (30)	387 (33) [c]	319 (39)	507 (30)
$t_{1/2z}$ (day)	4.78 (34)	5.08 (24) [c]	5.80 (33)	8.19 (39)
V_{ss} (L)	4.88 (43) [a]	6.23 (17) [b]	NA	NA
CL (L/day)	0.981 (66) [a]	1.15 (54) [b]	NA	NA

NA: Not applicable ; a: N=15, b: N=7, c: N=11

GEM との併用において検討した 2 用量の範囲内で、遊離形 aflibercept の消失は緩徐であり、用量相関はな

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

いと考えられ、クリアランスは約 1 L/ 日、分布容積は 4.9～6.2 L、$t_{1/2z}$ は 4.8～8.2 日であった。C_{trough} をグラフで示し検討した結果、遊離形 aflibercept の濃度は 4 mg/kg、6 mg/kg のどちらも、サイクル 3 で定常状態に達していた。遊離形 aflibercept の曝露量は用量比例的に増加し、用量比 1.5 倍に対して C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14days}$ の増加比は約 1.2～1.6 倍であった。Day 1 から Day 15 の間で、遊離形 aflibercept に蓄積性がみられ、4 mg/kg で約 1.1 倍及び 6 mg/kg で約 1.3 倍になった。

結合形 aflibercept の濃度は時間経過と共に規則的に増加し、サイクル 3 までに定常状態に達したと考えられた。Aflibercept の投与期間を通じて、遊離形 aflibercept の濃度が結合形 aflibercept を上回ることが 4 mg/kg 以上の用量で確認された。

GEV 群（パート B：aflibercept + GEM + エルロチニブの併用）の薬物動態：

サイクル 1 の 1 回目（Day 1）及び 2 回目（Day 15）投与後の遊離形 aflibercept の薬物動態のパラメータの平均値（CV%）を以下の表に示す。

Day of adm.	Day 1		Day 15	
Aflibercept dose (mg/kg)	2	4	2	4
N	5	23	3	19
$AUC_{0\text{-}14\ days}$ (µg.day/mL)	115 (38)	294 (34)	129 (43)	327 (26) [a]
$t_{1/2z}$ (day)	3.12 (32)	4.35 (23)	3.91 (40)	5.59 (27) [a]
V_{ss} (L)	5.16 (28)	5.08 (36)	NA	NA
CL (L/day)	1.37 (38)	0.970 (27)	NA	NA

NA: Not applicable; a: N=16

GEM + エルロチニブとの併用において検討した 2 用量の範囲内で、遊離形 aflibercept の消失は緩徐であり（クリアランス：約 1 L/h）、2～4 mg/kg の間でわずかに減少し、分布容積は約 5 L、$t_{1/2z}$ は 3～6 日であった。遊離形 aflibercept の曝露量は用量比の 2 倍よりわずかに増加し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14days}$ は Day 1 ではそれぞれ 2.3 倍及び 2.6 倍、Day 15 では 2 倍及び 2.5 倍になった。C_{trough} をグラフで示し検討した結果、遊離形 aflibercept の濃度はサイクル 2 の Day 15～サイクル 3 の Day 15 の間に定常状態に達していた。Day 1 から Day 15 の間で、遊離形 aflibercept に蓄積性はみられなかった。

結合形 aflibercept の濃度は時間経過と共に規則的に増加し、サイクル 4 で定常状態に達したと考えられた。Aflibercept の投与期間を通じて、遊離形 aflibercept の濃度が結合形 aflibercept を上回ることが 4 mg/kg の用量で確認された。

GEM のクリアランスは、GEM 1000 mg/m^2 投与後、GV 群が 104～165 L/h/m^2、GEV 群が 83.5～133 L/h/m^2、dFdU の用量で標準化した C_{max} は GV 群が 36.7～40.3（ng/mL）/（mg/m^2）、GEV 群が 36.2～40.4（ng/mL）/（mg/m^2）であった。エルロチニブの薬物動態のパラメータは、エルロチニブ 100 mg を aflibercept 及び GEM と併用したとき、C_{max} が 802 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 12600 ng•h/mL であった。

結論：

安全性：

本試験のパート A 及びパート B において、aflibercept 4 mg/kg の 2 週間間隔の投与が RP2D であることを確認した。

治験実施計画書の識別コード：TCD6121

免疫原性：

薬剤特異的な ADA は 3 名でみられ、2 名はベースラインから陽性を示し、1 名はベースラインでは陰性を示していたが aflibercept の投与開始後に陽性を示した。

抗腫瘍活性：

本第 I 相試験で、既に様々な治療を受けてきた被験者を対象に用量漸増及び拡大コホートで aflibercept の 2 つの併用療法（GV 群 : GEM 及び GEV 群 : GEM + エルロチニブ）を検討した結果、ORR は GV 群で 15.8%（PR が 19 名中 3 名）、GEV 群で 27.3%（PR が 22 名中 6 名）であった。確定された PR はいずれも、GEM 又は GEM + エルロチニブの併用下で aflibercept 4 mg/kg を投与したときにみられた。

薬物動態：

GEM 及びエルロチニブの併用が aflibercept の薬物動態に及ぼす明らかな影響はみられなかった。Aflibercept は GEM 及び dFdU の薬物動態を変化させず、またエルロチニブの薬物動態も変化させなかった。Aflibercept 4 mg/kg 以上の用量では、投与期間を通じて、遊離形 aflibercept の濃度が結合形 aflibercept を上回ることが確認されたことから、この用量を 2 週間間隔で投与することは、内因性 VEGF と複合体を形成するのに十分であることが示唆された。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.19　癌患者を対象としたドセタキセル併用非盲検試験（TES10897、海外第 I 相試験、参考資料）

[Module 5.3.4.2-1]

2.19.1 概要

表 36 - 概要（TES10897 試験）

治験実施計画書の識別コード：TES10897
治験の標題： 癌患者を対象に、DOC 併用下で、aflibercept とプラセボの QTc を比較するランダム化二重盲検プラセボ対照第 I 相試験
治験責任医師：該当せず
治験実施医療機関： 世界 7 ヵ国の 20 施設（ドイツ 4 施設、イタリア 3 施設、ベルギー3 施設、ルーマニア 3 施設、米国 3 施設、デンマーク 2 施設、トルコ 2 施設）
公表文献：なし
治験期間： **最初の被験者の登録日**：2009 年 4 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：2010 年 11 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I 相
目的： **主要目的**： 癌患者を対象に aflibercept 又はプラセボが Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcF」）に及ぼす影響を評価する。 **副次目的**： • Aflibercept 又はプラセボが心拍数、QT 間隔、Bazett の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcB」）、及び集団特異的補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcN」）に及ぼす影響を評価する。 • 2 つの投与群の臨床的安全性を全般的に評価する。 • サイクル 1 及びサイクル 3 における aflibercept（3 週間間隔で投与）の薬物動態プロファイルを評価する。 **主要評価項目**： • QTcF、手作業で読み取った QT 間隔から算出

治験実施計画書の識別コード：TES10897

副次評価項目：

- 心拍数、QT 間隔、QTcB 及び QTcN
- その他の心電図の評価項目：PR 間隔、QRS 間隔、心電図の波形
- 臨床的安全性：TEAE 及び SAE
- Aflibercept の薬物動態のパラメータ

治験方法：

本試験は DOC の単剤投与（75 mg/m^2 未満の用量で 3 週間間隔）を計画する固形癌患者を登録する前方視的多施設国際共同ランダム化二重盲検並行群試験であった。被験者には DOC の併用下で治験薬（aflibercept 又はプラセボ）を二重盲検下で 3 サイクル以上投与し、許容できない毒性が発現するまで、被験者若しくは治験責任医師の判断で二重盲検下での試験薬の投与を中止するまで、aflibercept 及び DOC 以外の抗癌治療が必要となるまで、又は 15 サイクルを完了するまでのいずれか早い時期まで試験薬の投与を継続した。

QTc などの心電図の間隔は、サイクル 1 及びサイクル 3 に 12 誘導ホルター心電図モニターで評価した。薬物動態評価用の血液検体採取も、サイクル 1 及びサイクル 3 に並行して実施した。さらに、QT 間隔を有意に延長することが知られている薬剤の投与を制限し、スクリーニングからサイクル 3 まで可能な限り投与しないこととした。特に、5HT-3 受容体への拮抗作用を示す制吐薬（すなわちセロトニン系薬剤）の投与は厳密に制限し、スクリーニングからサイクル 3 までパロノセトロンのみ投与できることとした。

臨床的安全性は、試験期間全体を通じて評価した。試験薬（aflibercept 及び DOC）以外の抗癌剤は、ステロイド、抗エストロゲン（すなわちタモキシフェン、アロマターゼ阻害薬など）、抗アンドロゲン、及び LH-RH アゴニストなどのホルモン療法を除き、治験期間を通じて投与を禁止した。

患者 / 被験者数：

予定：約 80 名（1 群 40 名）	登録：88 名	投与：87 名
評価：安全性：87 名	薬力学：84 名	薬物動態：87 名

診断及び選択基準：

DOC の単剤投与（75 mg/m^2 以下の用量で 3 週間間隔）を計画する固形癌患者。

被験薬

治験薬：aflibercept（25 mg/mL）

剤型：注射剤

投与経路：静注

対照薬：プラセボ

用法・用量：

被験者のランダム化を行い、aflibercept 6 mg/kg 又は外観上識別不能なプラセボを 3 週間ごとの Day 1 に静注（1 時間投与）した。

ロット番号：[redacted]（aflibercept）及び [redacted]（プラセボ）

治験実施計画書の識別コード：TES10897

併用治療：DOC（Taxotere®）

用法・用量：

DOC 75 mg/m^2 以下を 250 mL のデキストロース 5%又は NaCl 0.9%に溶解し、3 週間ごとの Day 1 に、aflibercept 又は外観上識別不能なプラセボの静注の直後に 1 時間静注した。
試験薬の前投与及び後投与：デキサメサゾン 8 mg（又は相当量）を Day 1 の前夜、Day 1 当日（早朝、DOC の投与 1 時間前、及び夕方）、及び Day 2（朝及び夜）に DOC の前投与薬及び後投与薬として経口投与した。BSA が 2.2 m^2 を上回る場合には、安全上の理由から、BSA を 2.2 m^2 として、DOC の実際の投与量を算出した。高度の副作用が発現した場合には、減量、又は投与を延期、若しくは中止する計画とした。

ロット番号：なし（市販製剤を投与）

投与期間：

ランダム化を行った後、二重盲検下での試験薬の投与を 3 サイクル以上継続できるよう最大限に努めることとした。被験者には、許容できない毒性が発現するまで、被験者若しくは治験責任医師の判断で二重盲検下での試験薬の投与を中止するまで、aflibercept 及び DOC 以外の抗癌治療の開始が必要となるまで、又は 15 サイクルを完了するまでのいずれか早い時期まで試験薬の投与を継続した。

観察期間：

文書同意を取得してから、二重盲検下での試験薬の最終投与から 60 日間の追跡調査を完了するまでを試験期間とした。

評価基準：

薬力学：

心電図の間隔（QTcF、QTcB、QTcN、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔）

安全性：

AE、臨床検査データ（血液学検査、生化学検査、尿検査）、12 誘導心電図（スクリーニング時及び臨床的に必要なとき）、バイタルサイン、及び免疫原性。

薬物動態：

個々の被験者のサイクル 1 及びサイクル 3 の投与後 6 時間の遊離形及び結合形の aflibercept の血漿中濃度を測定して、C_{max} を算出した。

薬物動態 / 薬力学解析用検体の採取時間及び分析方法：

遊離形及び結合形の aflibercept：

遊離形及び結合形の aflibercept の測定を目的に、薬物動態評価用の血液検体をサイクル 1 とサイクル 3 の 5 つの時点（投与前［T-0.5 時間、aflibercept / プラセボ投与開始前］、T0.5 時間 T1 時間、T3 時間及び T6 時間）で採取した。これらに加え、追跡調査における最後の Day 60 来院時に薬物動態評価用の検体を採取した。遊離形及び結合形 aflibercept の血漿中濃度は、ELISA 法（LOQ はそれぞれ 15.6 及び 43.9 ng/mL）で測定した。

免疫原性：

ブリッジングアッセイに基づくバリデートした非定量的抗体価で血清検体中の ADA を検出した。ADA が陽性であった場合は、抗 aflibercept 中和抗体の有無をバリデートされた非定量的リガンド結合アッセイで評価した。

治験実施計画書の識別コード：TES10897

解析方法：

心電図の主解析（QT 間隔）は EP 集団で評価した。臨床的安全性は安全性解析対象集団で評価した。EP 集団は、ランダム化を行い、試験薬を投与した被験者のうち、QT 間隔の評価が可能な心電図を 2 回（ベースラインと、最初の 3 サイクル中）以上測定した患者と定義した。二重盲検下での治験薬（aflibercept 又はプラセボ）の投与が十分に行われていることも条件とした。安全性解析対象集団は、二重盲検下で一度でも試験薬を投与した被験者集団とした。

心電図間隔（QTcF を含む）は、3 回測定した 12 誘導ホルター心電図のうち、中央心電図コア検査施設が選択した心電図で、以下の時点の解析を行った。

- サイクル 1、投与前（ベースライン）：T（-1.5 時間）、T（-1 時間）及び T（-0.5 時間）
- サイクル 1、投与後：T0.5 時間、T1 時間（aflibercept / プラセボの投与終了）、T2 時間、T3 時間、T4 時間、T6 時間
- サイクル 3、投与前：T（-0.5 時間）、投与後：T0.5 時間、T1 時間（aflibercept / プラセボの投与終了）、T2 時間、T3 時間、T4 時間、T6 時間

すべての統計解析は、aflibercept 群とプラセボ群の差で示した。

心電図の QTcF などの間隔のベースライン値は、サイクル 1 の試験薬の投与開始前 1.5 時間、1 時間及び 0.5 時間の 3 つの測定値（各測定は 3 回行う）の平均値と定めた。

主要解析：

サイクル 3 の Day 1 の T1 時間（投与終了）から T3 時間（投与終了後 2 時間）までの区間の QTcF のベースラインからの変化から算出した LS 平均値の差を要約した。

副次解析：

- サイクル 3、Day 1 の T0.5 時間（投与中の中間点）から T6 時間（投与終了後 5 時間）までの区間の QTcF のベースラインからの変化から算出した LS 平均値の差を要約した。
- サイクル 3 のすべての時点における時間をマッチさせた平均の差の最大値の推定値及び片側 95%信頼区間（QTcF）
- サイクル 3 で実施した上記 QTcF 解析はすべてサイクル 1 でも実施した。
- サイクル 1 のベースライン後のすべての個々の時点及びサイクル 3 のすべての時点におけるベースラインからの平均 QTcF の変化の推定値及び両側 90%信頼区間

副次評価項目（心拍数、QT 間隔、QTcB、及び QTcN）も、主要評価項目である QTcF と同様の方法で解析した。

同様に、心電図の解析を記述統計量のレビューに基づき実施した（連続変数に対する N、平均、SD、最小値及び最大値、並びにカテゴリカル変数の頻度）。個々の心電図の間隔は、PCSA についてフラグを立てた。

安全性：

試験薬の投与前に発現した AE 及び TEAE を、MedDRA（バージョン 13.1）で分類し、種類、頻度、サイクル、NCI-CTCAE 3.0 版による重症度、重篤性、及び因果関係について要約した。臨床検査異常は、NCI-CTCAE 3.0 版に従って評価した。

薬物動態：

サイクル 1 及び 3 で測定した遊離形及び結合形の aflibercept の濃度及び C_{max} に関する記述統計量を算出した。

治験実施計画書の識別コード：TES10897

試験カットオフ日及び CSR

薬力学解析（本試験の主解析）のカットオフ日は、ランダム化を行ったすべての被験者に試験薬を 3 サイクル以上投与（又は試験薬の投与を中止）したときと定義し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をカットオフ日とした。この主解析の実施時に、治験依頼者は DBL 後、CSR を作成するため社内で試験データの盲検性を解除したが、治験責任医師及び治験依頼者の現場のモニタリング部門では、一部の被験者にカットオフ日以降も試験薬の投与を継続していたため（最長 15 サイクル）、盲検性を維持した。カットオフ日以降も試験薬の投与を継続していた被験者の安全性及び試験薬の投与に関するデータを収集し、CSR 初版の追補版を作成した。

主要解析のカットオフ日時点で試験を継続中であった被験者の安全性データ（内訳、曝露及び TEAE の概要）を追加するとともに、カットオフ日時点で SAE 又は試験薬との因果関係が否定できない AE が持続中であった被験者の安全性データを更新し、CSR 最終版とした。

試験結果の要約：

固形癌患者合計 88 名を登録し、ランダム化を行った。ランダム化を行った被験者の 1 名は選択基準を満たしていなかった（3 ライン以上の殺細胞性の化学療法の投与歴があった）ため、試験薬を投与しなかった。

他の 87 名は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日の間にランダム化を行い、二重盲検下で aflibercept 又はプラセボを投与した。本試験は世界 7 ヵ国の 20 施設で実施し、試験薬を投与した被験者数の国別の内訳は、ベルギーの 3 施設で 27 名、トルコの 2 施設で 13 名、ルーマニアの 3 施設で 12 名、ドイツの 4 施設で 11 名、米国の 3 施設で 11 名、デンマークの 2 施設で 9 名、イタリアの 3 施設で 4 名であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の主解析のカットオフ日時点で、試験薬の投与を中止した被験者数は合計 73 名（83.9%）で、試験薬の投与を継続していた被験者数は 14 名（16.1%）であった。試験薬の投与を中止した主な理由は、PD（41 名）、AE（16 名）、その他（16 名、被験者の意思による中止［6 名］、治験責任医師の決定［6 名］、同意の撤回［3 名］、その他の理由［1 名］）であった。

試験薬を投与した 87 名のうち、1 名を除く全員が白人で、男性が 49 名（56.3%）、女性が 38 名（43.7%）であった。年齢の中央値は 61 歳（範囲：31～81 歳）で、65 歳未満が 63 名（72.4%）、65～75 歳が 17 名（19.5%）、75 歳以上が 7 名（8.0%）であり、BSA の中央値は 1.82 m^2（範囲：1.3～2.5 m^2）であった。血圧、ECOG PS 及び心電図の評価項目のベースラインの分布は、aflibercept 群とプラセボ群で類似していた。心電図異常の被験者もいたが、いずれも臨床的に重大な異常ではなかった。

本試験の被験者全体における原発腫瘍の部位は、主に肺（20 名、23.0%）、「その他の部位」（17 名、19.5%）、乳房（14 名、16.1%）であり、これら以外の原発腫瘍部位の多くは、皮膚、胃、膵臓及び前立腺であった。「その他の部位」に区分した 17 名の原発腫瘍の部位の内訳は、胆嚢（2 名）、噴門（2 名）、子宮内膜（2 名）、眼（3 名）、並びに尿道、原発腫瘍部位の詳細不明の癌、副腎（cortico supra renal）、口腔底（mouth bottom）、悪性黒色腫、肝内胆管癌、甲状腺、及び甲状腺髄様癌（各 1 名）であった。被験者の半数以上（44 名、50.6%）が腺癌であったのに対し、「その他」の腫瘍の組織学的診断は他の被験者でも報告されているものであった。最初の診断からランダム化までの期間の中央値は 22.8 ヵ月であった。

試験に登録した被験者の 3 分の 2 は、過去に抗癌剤の化学療法を 1 回又は 2 回行い、その多くはアントラサイクリン（25 名、28.7%）であった。癌の手術歴のある被験者は 48 名（55.2%）であり、放射線療法を行ったことがある被験者はいなかった。本試験全体で、病歴データを試験登録時に記録した被験者数は 64 名（73.6%）で、血栓血管性の事象（多くは深部静脈血栓症及び肺塞栓症）、及び心血管危険因子（多くは高血圧、タバコ使用者、及び糖尿病）などが記録された。

薬力学：

ランダム化を行い、試験薬を投与した 87 名のうち、84 名は評価可能なホルター心電図（ベースライン後及びベースライン）があったが、3 名（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は、ホルター心電図データが記録されたフラッシュメモリーカードの中央心電図検査施設への輸送中に、FedEx の飛行機が墜落しサイ

治験実施計画書の識別コード：TES10897

クル 1 のホルター心電図データが紛失したため、薬力学の EP 集団から除外した。これらの被験者では、サイクル 3 のホルター心電図データのみ臨床データベースで利用可能であった。

QT 間隔の解析は時点ごとの測定値、及び時点ごとのベースラインからの変化により、次の被験者集団と少なくとも 1 つのベースライン（T-0.5 時間、サイクル 1）及びベースライン後（サイクル 1 又は 3 の遅い方の利用可能な心電図）の評価を用いて実施した。

- 薬力学の EP 集団 84 名（プラセボ 43 名、aflibercept 41 名）にベースライン及びベースライン後のホルター心電図データがあった。
- EP 集団の全 84 名（プラセボ 43 名、aflibercept 41 名）では、サイクル 1 のみベースラインと比較した。
- サイクル 3 の評価がある EP 集団の 59 名（プラセボ 31 名、aflibercept 28 名）では、サイクル 3 のみベースラインと比較した。

試験中にサイクル 3 が欠落している被験者が 25 名（aflibercept 12 名、プラセボ 13 名）いたため、サイクル 1 のホルター心電図データのみを使用した。25 名中 24 名ではサイクル 3 で試験薬を投与する前に様々な理由（PD、AE、同意の撤回など）で試験薬の投与を中止したため、サイクル 3 のホルター心電図を測定せず、1 名（[redacted]）ではサイクル 3 で試験薬を投与したがホルター心電図の記録に至らなかった。

1 名（[redacted]）ではサイクル 3 のホルター心電図を測定したが、輸送中に FedEx の飛行機が墜落して回収不能となったため、サイクル 5 のホルター心電図の測定値で代用した。またサイクル 3 のホルター心電図を測定する前に試験を中止した被験者では 2 時間のホルター心電図の測定を追跡期間中に計画したが、サイクル 1 の測定値で代用することができたため、これは最終的には実施しなかった。

時間差による解析（主要及び副次評価項目）：

EP 集団の心電図の反復測定値のベースラインからベースライン後の Day 1 の T1 時間から～T3 時間の変化の解析結果を以下に示す。

	Placebo (N=43)		Aflibercept (N=41)			90% CI of LS Mean Difference	
Change from baseline in ECG parameters	Number	LS Mean (se)	Number	LS Mean (se)	LS Mean Difference[a] (se)	Lower	Upper
QTcF (ms)	43	2.7 (2.26)	41	6.4 (2.35)	3.8 (3.24)	-1.6	9.2
HR (bpm)	43	-0.6 (1.65)	41	-4.3 (1.72)	-3.6 (2.41)	-7.7	0.4
QTcN (ms)	43	2.8 (2.21)	41	5.1 (2.29)	2.3 (3.16)	-2.9	7.6
QTcB (ms)	43	2.9 (2.44)	41	2.1 (2.53)	-0.8 (3.51)	-6.6	5.1
QT (ms)	43	2.3 (3.91)	41	13.7 (4.07)	11.5 (5.65)	2.1	20.9

[a] LS Mean Difference = LS mean of Aflibercept - LS mean of placebo. Note: LS = Least Square; CI = Confidence Interval.

EP 集団において、サイクル 1 又は 3 で試験薬を投与した 84 名は、Day 1 の T1 時間から T3 時間までの区間の QTcF のベースラインからの変化の LS 平均値の差は+3.8（3.24）ms であり、副次評価項目ではばらつきがあった。ベースラインからの変化の LS 平均値の差の 90%信頼区間上限は、未補正の QT 間隔を除くすべての変数で 10 ms未満であった。未補正の QT 間隔のベースラインからの変化の LS 平均値の差は、+11.5（5.65）ms であり、90%信頼区間上限は+20.9 ms であった。

治験実施計画書の識別コード：TES10897

EP 集団の心電図の反復測定値のベースラインからサイクル 3 の T1 時間～T3 時間の変化の解析結果を以下に示す。

Change from baseline in ECG parameters	Placebo (N=43)		Aflibercept (N=41)			90% CI of LS Mean Difference	
	Number	LS Mean (se)	Number	LS Mean (se)	LS Mean Difference[a] (se)	Lower	Upper
QTcF (ms)	31	3.0 (3.04)	28	6.3 (3.26)	3.4 (4.51)	-4.2	10.9
HR (bpm)	31	-1.0 (2.04)	28	-3.1 (2.16)	-2.0 (3.07)	-7.2	3.1
QTcN (ms)	31	3.1 (2.96)	28	5.3 (3.17)	2.3 (4.38)	-5.1	9.6
QTcB (ms)	31	3.2 (3.18)	28	2.9 (3.40)	-0.3 (4.68)	-8.1	7.5
QT (ms)	31	3.3 (4.96)	28	11.3 (5.33)	8.0 (7.47)	-4.6	20.5

[a] LS Mean Difference = LS mean of Aflibercept - LS mean of placebo. Note: LS = Least Square; CI = Confidence Interval.

サイクル 3 のみについて、Day 1 の T1 時間から T3 時間までの区間の QTcF のベースラインからの変化の LS 平均値の差は+3.4（4.51）ms であり、副次評価項目ではばらつきがあった。

ベースラインからの変化の LS 平均値の差の 90%信頼区間上限は QTcF が 10.9 ms であり、未補正の QT 間隔を除く副次評価項目については 10 ms 未満であった。未補正の QT 間隔のベースラインからの変化の LS 平均値の差は+8.0（7.47）ms であり、90%信頼区間上限は 20.5 ms であった。

EP 集団の心電図の反復測定値のベースラインからサイクル 1 の Day 1 の T1 時間～T3 時間の変化の解析結果を以下の表に示す。

Change from baseline in ECG parameters	Placebo (N=43)		Aflibercept (N=41)			90% CI of LS Mean Difference	
	Number	LS Mean (se)	Number	LS Mean (se)	LS Mean Difference[a] (se)	Lower	Upper
QTcF (ms)	43	2.8 (1.32)	41	3.2 (1.37)	0.4 (1.90)	-2.8	3.6
HR (bpm)	43	-1.1 (1.15)	41	-5.6 (1.19)	-4.4 (1.67)	-7.2	-1.7
QTcN (ms)	43	2.9 (1.25)	41	1.5 (1.30)	-1.4 (1.79)	-4.3	1.6
QTcB (ms)	43	2.9 (1.42)	41	-2.5 (1.47)	-5.4 (2.04)	-8.8	-2.0
QT (ms)	43	2.7 (2.69)	41	12.3 (2.80)	9.6 (3.89)	3.1	16.1

[a] LS Mean Difference = LS mean of Aflibercept - LS mean of placebo. Note: LS = Least Square; CI = Confidence Interval.

サイクル 1 のみについて、Day 1 の T1 時間から T3 時間までの区間のベースラインからの変化の QTcF の LS 平均値の差は+0.4（1.90）ms であり、副次評価項目ではばらつきがあった。

ベースラインからの変化の LS 平均値の差の 90%信頼区間上限は、未補正の QT 間隔を除くすべての評価項目で 10 ms 未満であった。未補正の QT 間隔のベースラインからの変化の LS 平均値の差は+9.6（3.89）ms であり、90%信頼区間上限は 16.1 ms であった。

より長い区間において（T0.5 時間から T6 時間）、Day 1 の QTcF のベースラインからの変化の LS 平均値の差は、サイクル 1 又は 3（ベースライン後）について+2.9（2.96）ms、サイクル 3 のみについて+2.2（4.07）ms、サイクル 1 のみについて+0.2（1.79）ms であった。すべての EP 集団において、ベースラインからの変化の LS 平均値の差の 90%信頼区間上限は、QT 間隔を除くすべての評価項目（主要及び副次）で 10 ms 未満であった。対応する QT 間隔は、ベースライン後で 10.8（5.19）ms、サイクル 3 のみが 7.7（6.94）

治験実施計画書の識別コード：TES10897

ms、サイクル 1 のみが 9.4（3.46）ms であった。ベースラインからの変化の LS 平均値の差の 90%信頼区間上限はすべての QT 間隔で 20 ms 未満であった。

時点別の解析において、QTcF のベースラインからの変化は上記の短い区間及び長い区間における時間差による結果と一致していた。

カテゴリー解析により、全体で 27 名（プラセボ 15 名、aflibercept 12 名）にサイクル 1 又は 3 の間に、異常な QTcF（ボーダーライン又は顕著な上昇）がみられた。QTcF が 500 ms 以上となった又は QTcF のベースラインからの変化が 60 ms を上回った被験者は 1 名のみであった。

安全性：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日の時点で、aflibercept 群では試験薬を合計 179 サイクル（範囲：1～8）投与し、プラセボ群では合計 194 サイクル（範囲：1～9）投与した。試験薬を投与したサイクル数の中央値は、aflibercept 群で 4、プラセボ群で 5 であった。

サイクル期間の延長や用法・用量の変更（減量又は休薬）を行わなかった被験者は合計 70 名（80.5%）であった。Aflibercept 群で aflibercept の減量（0～4.5 mg/kg 未満）を行った被験者は 1 名のみであったが、DOC の減量（52.5 mg/m^2 以上 67.5 mg/m^2 未満）を行った被験者は 7 名であった。

TEAE（試験薬との因果関係の有無を問わない）は、プラセボ群の被験者の 97.7%及び aflibercept 群の全員（100%）に発現し、グレード 3/4 の TEAE が発現した被験者数は試験全体で 60 名（69.0%）、重篤な TEAE が発現した被験者数は試験全体で 44 名（50.6%）、死亡に至った TEAE が発現した被験者数は試験全体で 10 名（11.5%）、全ての試験薬の投与中止又はその一部投与中止に至った TEAE が発現した被験者数は 18 名（20.7%）であった。

2 つの投与群の全般的な安全性プロファイルは、試験薬との因果関係の有無は問わず本試験全体で発現率が高かった（10%以上）主な TEAE（全グレード：無力症 / 疲労、悪心、下痢、口内炎、便秘、嘔吐、脱毛症、爪の障害、食欲減退、咳漱、呼吸困難、及び発熱）で検討した。

全グレードの TEAE で、aflibercept 群での発現率がプラセボ群より 10%を上回っていた事象は、消化器系事象（悪心、口内炎及び上腹部痛）、食欲減退、発声障害、呼吸困難、咳嗽、高血圧、出血（主に鼻出血）、好中球減少性の併発事象、及び蛋白尿であった。

試験薬との因果関係の有無を問わないグレード 3/4 の TEAE の発現率は aflibercept 群でプラセボ群より高かった（それぞれ 81.4%、56.8%）。これらのうち aflibercept 群での発現率が高かった事象は、好中球減少症 / 発熱性好中球減少症（それぞれ 32.6%、15.9%）、疲労 / 無力症（それぞれ 27.9%、6.8%）及び高血圧（それぞれ 11.6%、0%）であった。

グレード 3/4 の TEAE で両投与群での発現率が 5%以上であった事象は、血液学的事象以外では無力症 / 疲労、血液学的事象では好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）であった。グレード 3/4 の疾患進行、蛋白尿、悪心、口内炎、呼吸困難、高血圧、及び食欲減退は、aflibercept 群での発現率がプラセボ群より高かった。

Aflibercept の薬剤系統で発現する可能性があるグループ用語では、aflibercept 群とプラセボ群の発現率に大きな差がみられたものは、高血圧（aflibercept 群は全グレードで 20.9%、グレード 3/4 は 11.6%に対し、プラセボ群は全グレードで 2.3%、グレード 3/4 は 0%）、及び出血（aflibercept 群は全グレードで 34.9%、グレード 3/4 は 0%に対し、プラセボ群は全グレードで 4.5%、グレード 3/4 は 2.3%）であった。全グレードの出血で差がみられた主な原因は、全グレードの鼻出血が発現した被験者数が aflibercept 群で 9 名であったのに対しプラセボ群では 2 名（グレード 3/4 はいずれの投与群でも発現しなかった）、消化管出血が 5 名に対し 0 名であったことである。

両投与群でグレード 3/4 の ATE は発現しなかった。VTE が発現した被験者数は aflibercept 群でプラセボ群より少なかった。グレード 3/4 の肺塞栓症の発現率は aflibercept 群で 2.3%であったのに対しプラセボ群で

治験実施計画書の識別コード：TES10897

4.5%であり、グレード 3/4 の大静脈血栓症は aflibercept 群では発現しなかったのに対しプラセボ群の発現率は 2.3%であった。

好中球減少性の併発事象の発現率は aflibercept 群で高く（それぞれ 23.3%、9.1%）、両投与群で発現した事象はいずれもグレード 3/4 であった。

胃腸管瘻の発現率は低かった（全グレードの事象の発現率は aflibercept 群で 0%、プラセボ群で 2.3%であり、グレード 3/4 の事象は発現しなかった）。グレード 3/4 の消化管穿孔が aflibercept 群の 1 名に 1 件発現した。この事象は試験薬との因果関係が否定され、治療後に回復した。

全グレードの薬剤反応の事象の発現率は aflibercept 群で 37.2%、プラセボ群で 31.8%であった。グレード 3 の試験薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症反応が aflibercept 群の 1 名に 1 件発現した。この事象は、治療後に回復した。

試験期間中に死亡した被験者数は合計 32 名（aflibercept 群 18 名、プラセボ群 14 名）で、多くは PD によるものであり、試験薬の最終投与から 30 日以内に 9 名が死亡した（aflibercept 群 5 名、プラセボ群 4 名）。

TEAE で試験薬の投与を中止した被験者数は両投与群で同程度であった（試験全体で 16 名［18.4%］、（aflibercept 群 7 名、プラセボ群 9 名）。

本試験の登録時に、高血圧の病歴があった被験者数は 30 名（34.5%、aflibercept 群 13 名、プラセボ群 17 名）であり、うち 25 名（aflibercept 群 9 名、プラセボ群 16 名）は、試験期間中に変化なく持続したが、4 名（aflibercept 群 4 名、プラセボ群 0 名）はグレード 2/3 に悪化した（多くはサイクル 1 での悪化）。ベースラインで高血圧の病歴がなかった被験者のうち（aflibercept 群 30 名、プラセボ群 27 名）、aflibercept 群の 5 名（11.6%）は試験期間中に新たに高血圧が発現した。うちグレード 3 の高血圧が 2 名であり、試験薬の用法・用量の変更に至った被験者はいなかった。グレード 4 の高血圧はどちらの投与群でも発現しなかった。

Aflibercept 群の 1 名にグレード 3/4 の駆出率減少が発現したが、プラセボ群では発現しなかった。この被験者には肺塞栓症の既往歴があり、これは肺の左下葉の区域動脈の閉塞であり、アントラサイクリンの投与歴はなかった。この事象は、治療後に回復した。

試験期間中に蛋白尿が発現した被験者数は本試験全体で合計 28 名（32.2%、aflibercept 群 19 名、プラセボ群 9 名、多くはグレード 1 の事象）であった。グレード 2/3 の蛋白尿は試験薬との因果関係が否定できず、2 名では aflibercept の投与を延期し、別の 2 名では試験薬の投与を中止した。Aflibercept の投与中に蛋白尿が発現した被験者の半数以上で発現時期は投与開始から 2 サイクル以内であった。グレード 4 の蛋白尿（ネフローゼ症候群）は本試験では発現しなかった。

両投与群で可逆性後白質脳症症候群や TMA は発現しなかった。SMQ 事象では、失神が本試験中に 3 名（aflibercept 群 2 名、プラセボ群 1 名）に、サイクル 1 又は 2 で発現した。3 名全員（乳癌 2 名、甲状腺癌 1 名）に高血圧の病歴があり（2 名は合併症、1 名は既往症）、試験登録の 2～3 年前に QT 間隔を延長させる作用のある薬（主にエピルビシン）を投与していた。失神はいずれも発現当日に治療を行うことなく回復し、試験薬に対する対策を講じる必要はなかった。

試験期間中に発現したグレード 3/4 の血液学的異常の主なものは好中球減少症であり、グレード 3/4 の好中球減少症は aflibercept 群での発現率が高く、グレード 1/2 の貧血はプラセボ群での発現率が高かった。

免疫原性については試験全体で aflibercept 群の 30 名及びプラセボ群の 32 名で評価可能であった。プラセボ群では免疫反応はみられなかった。Aflibercept 群の 1 名に薬剤特異的免疫反応がみられたが、aflibercept の投与終了後に陰性化した。抗体は中和抗体ではなかった。

本試験全体で免疫反応がみられた被験者数は 43 名中 1 名（2.3%）であった。

治験実施計画書の識別コード：TES10897

薬物動態：

Aflibercept 6 mg/kg を投与した集団で、サイクル 1 及び 3 の遊離形 aflibercept の C_{max} の平均値は、それぞれ 132 ± 39 µg/mL 及び 125 ± 45 µg/mL であった。結合形 aflibercept の C_{max} の平均値は、サイクル 1 から 3 までの間に 0.058 ± 0.0381 µg/mL から 3.42 ± 0.91 µg/mL に上昇した。

薬物動態 / 薬力学の関係：

QT 間隔の延長と遊離形 aflibercept 曝露量との因果関係をサイクル 1 及び 3 において算出した。サイクル 1 において、因果関係の推定勾配（95%信頼区間）は-0.013（-0.044～0.019）であったのに対し、サイクル 3 においては＋0.048(0.013～0.082)であったことから､ベースラインからの QTcF の変化と遊離形 aflibercept の濃度との間の薬物動態 / 薬力学の関係がこの試験により確立された。

結論：

Aflibercept の QT 間隔の延長の潜在的可能性に関する評価を E14 ガイダンスに従って実施した。TES10897 臨床試験において、aflibercept 6 mg/kg 投与後、ベースライン－調整後 QTc の変化の両側 90%信頼区間上限はサイクル 1 及び 3 とも 20 msec 未満であり、抗癌剤の許容できる QTc 延長の起こりやすさの最大推定水準を下回っていた。曝露量と QT 間隔の関係は、遊離形 aflibercept が 100 µg/mL 増加するたびにゼロ又はわずか（5 msec）に QTcF 延長が生じた。CSR で示したデータから、aflibercept は十分なリスク･ベネフィットの考察が必要な程にはヒトの心室再分極に影響を及ぼさないと結論づけることができる。なお、前臨床 *in vivo* 評価においても aflibercept は有意な影響を及ぼさなかった。

追加の安全性データ：

主解析のカットオフ日時点で、46 名が追跡調査中であり（プラセボ 23 名、aflibercept 23 名）、14 名（プラセボ 9 名、aflibercept 5 名）が試験薬の投与を継続中であった。CSR 初版への追補として、試験薬の投与を継続中であった 14 名の安全性データを追加するとともに、追跡調査中であった 46 名における持続中の SAE や因果関係が否定できない AE などの安全性データを更新し、CSR 最終版とした。最後の被験者の最後の来院は 2010 年 11 月 [redacted] 日であり、最終 DBL は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行われた。CSR 最終版の作成時に得られた追加の安全性データは、前述の安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。本項は CSR 最終版に基づいて記載した。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日