

再審査報告書

平成 30 年 8 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL
有 効 成 分 名	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③ 手術不能又は再発乳癌 ④ 悪性神経膠腫 ⑤ 卵巣癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① -1) <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</u> ① -2) <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</u> ② <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</u> ③ <u>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</u> ④ 通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。 ⑤ <u>②と同様</u>
承 認 年 月 日	① -1) <u>平成 19 年 4 月 18 日</u> ① -2) <u>平成 21 年 9 月 18 日</u> ② <u>平成 21 年 11 月 6 日</u> ③ <u>平成 23 年 9 月 26 日</u> ④ 平成 25 年 6 月 14 日 ⑤ <u>平成 25 年 11 月 22 日</u>
再 審 査 期 間	① -1) <u>8 年</u> ① -2) <u>①-1) の残余期間（平成 21 年 9 月 18 日～平成 27 年 4 月 17 日）</u> ② <u>①-1) の残余期間（平成 21 年 11 月 6 日～平成 27 年 4 月 17 日）</u> ③ <u>①-1) の残余期間（平成 23 年 9 月 26 日～平成 27 年 4 月 17 日）</u> ④ 10 年

	⑤ <u>①-1) の残余期間 (平成 25 年 11 月 22 日～平成 27 年 4 月 17 日)</u>
承認条件*	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	*:「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に係る効能・効果、用法・用量の承認時に付された承認条件（国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。）に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、当該承認条件を満たすものと判断されている（平成 22 年 9 月 6 日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アバスチン点滴静注用 100 mg/4mL 及び同点滴静注用 400 mg/16mL（以下、「本剤」）において、今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量にて実施された製造販売後調査等は、医薬品リスク管理計画策定以前より計画・実施された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1～表 3 に示す特定使用成績調査、表 4～表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）の概要

特定使用成績調査 I（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）(ML21334)	
目的	1. 本剤特有であり、重篤症例が報告されている消化管穿孔、腫瘍関連出血等の国内使用実態下における発現状況の把握及び発現に影響を与えと考えられる要因を検討する 2. 本剤 5 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与症例について層別解析を行い、各投与量における副作用発現状況を確認する 3. 開発時及び諸外国にて特定された重要な副作用の国内使用実態下における発現状況を確認する
重点調査項目	消化管穿孔、出血（腫瘍関連出血、粘膜出血）、創傷治癒遅延、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、高血圧、蛋白尿、可逆性後白質脳症症候群（PRES）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を使用した全ての患者
実施期間	平成 19 年 6 月～平成 20 年 12 月
目標症例数	2,500 例
観察期間	・本剤投与が継続されていた場合：本剤投与開始日より 6 カ月間（26 週間） ・6 カ月以内に本剤の投与が中止された場合：本剤投与中止日より 4 週間（28 日間）
実施施設数	730 施設
収集症例数	2,705 例
安全性解析対象症例数	2,696 例
有効性解析対象症例数	2,695 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II（XELOX、XELOX+本剤）の概要

特定使用成績調査 II（XELOX、XELOX+本剤）(XEL0901)	
目的	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する、カペシタピン+オキサリプラチン併用療法（以下、「XELOX 療法」）、並びにこれに本剤を併用する XELOX+本剤療法について、以下を実施する。 ・重点調査事項（手足症候群、末梢神経症状、好中球数減少）

	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用発現状況（発現率、発現時期、Grade の分布） ・投与状況（投与期間／投与サイクル数／累積投与量／相対用量強度、投与中止率と投与中止理由）
重点調査項目	手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）、末梢神経症状（末梢性ニューロパチー）、好中球数減少（好中球減少症、顆粒球数減少を含む）
調査方法	連続事前中央登録方式
対象患者	<p>本調査契約締結施設において、以下を満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ② 登録時点でカペシタビン、オキサリプラチン、本剤のいずれの投与歴もない患者（なお、カペシタビンを術後補助化学療法としてのみ投与した経験のある患者は、カペシタビンの投与歴なしとして扱う） ③ 登録後、カペシタビン及びオキサリプラチンの両剤をそれぞれ一度でも投与した患者（XELOX 療法施行患者）
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 23 年 7 月
目標症例数	350 例
観察期間	XELOX（+本剤）療法開始日より 12 カ月間（カペシタビン、オキサリプラチン、本剤全ての投与を中止した場合には、中止日より 1 カ月間経過時点まで）
実施施設数	148 施設
収集症例数	373 例
安全性解析対象症例数	266 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	調査票回収症例数373 例のうち、本剤未投与症例101 例、調査への登録前の XELOX+本剤の投与開始例3 例、オキサリプラチン投与歴有2 例、調査への登録前の XELOX+本剤の投与開始かつオキサリプラチン及び本剤投与歴有1例、計107例が安全性解析対象から除外された。

表 3 特定使用成績調査Ⅲ（非小細胞肺癌／咯血）の概要

特定使用成績調査Ⅲ（非小細胞肺癌／咯血）（AVA1001）	
目的	非小細胞肺癌患者における本剤の使用実態下での咯血（肺出血を含む）発現状況及び咯血発現に影響を与えらるる要因について把握、検討する。
調査方法	ネステッドケースコントロール調査
対象患者	<p>本調査契約締結施設において、非小細胞肺癌の追加承認日（平成 21 年 11 月 6 日）から平成 23 年 8 月 19 日までに本剤使用のため事前登録が実施され、本剤を使用した非小細胞肺癌患者を対象とする。</p> <p>(1) ケース症例：咯血（Grade 3 以上、または注射止血剤を要する Grade 2）が発現した症例</p> <p>(2) コントロール症例：咯血の非発現症例（Grade 1 の咯血、または経口止血剤を要する Grade 2 の咯血を含む）のうち、ケース症例と性別、年齢、同一施設で規定した選定基準にマッチした症例</p>

実施期間	平成 24 年 1 月～平成 24 年 9 月
目標症例数	105 例（ケース症例 21 例、コントロール症例 84 例）
観察期間	本剤投与開始から 24 週間
実施施設数	48 施設
収集症例数	113 例（ケース症例 23 例、コントロール症例 90 例）
安全性解析対象症例数	113 例（ケース症例 23 例、コントロール症例 90 例）
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 I（JO18158 試験）の概要

進行・再発結腸・直腸癌を対象とした安全性確認試験（JO18158 試験）	
目的	進行・再発結腸・直腸癌に対する本剤+化学療法 [オキサリプラチン/フルオロウラシル/レボホリナートカルシウム療法 [FOLFOX 療法]] の安全性について検討を行う。
安全性に関する検討事項	有害事象の種類、Grade を評価し、有害事象の発現割合及び本剤+併用化学療法との因果関係を確認する。
有効性に関する検討事項	固形癌の効果判定基準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors: RECIST）にて標的病変を有する症例の腫瘍縮小効果：サイクル 1 の Day 1 を基準に 6 週ごとに検査を実施する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験 本試験は初回治療例（5 mg/kg 群）、2 次治療以降例（10 mg/kg 群）を対象に、それぞれが以下のステップを経る 2 段階試験である。 ・ステップ 1：本剤+FOLFOX 療法の 2 サイクルまでの初期安全性を確認する。 ・ステップ 2：ステップ 1 の初期安全性が確認された後、ステップ 2 として被験者を追加登録し、ステップ 1 の被験者を含めた集団で本剤+FOLFOX 療法の安全性を検討する。
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
実施期間	平成 17 年 11 月 10 日（第 1 症例の同意取得日）～平成 19 年 8 月 5 日（最終症例の最終診察日）
用法・用量	本剤 1 回投与量は、初回治療例が 5 mg/kg、2 次治療以降例が 10 mg/kg とし、投与は Day 1 に実施し、これを 2 週間毎（±3 日）に繰り返す。 併用化学療法 オキサリプラチン： 1 回投与量は 85 mg/m ² 、投与は Day 1 に実施し、これを 2 週間毎（±3 日）に繰り返す。 レボホリナートカルシウム（以下、「1-LV」）： 1 回投与量は 100 mg/m ² 、投与は Day 1 と Day 2 に実施し、これを 2 週間毎（±3 日）に繰り返す。 フルオロウラシル（以下、「5-FU」）：

	急速静注の1回投与量は400 mg/m ² 、持続点滴静注の1回投与量は600 mg/m ² とする。I-LV点滴静注終了後（30分以内を目安に）に400 mg/m ² を2～4分間を目安に急速静注し、Day 1は600 mg/m ² を、22時間を目安に、Day 2は600 mg/m ² を、22時間を目安に持続点滴静注する。これを2週間毎（±3日）に繰り返す。
観察期間	各被験者の治験期間は、同意取得日から治験終了時までとする。治験中に医薬品製造販売承認を受けた場合は、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで、又は本剤の開発中止が決定するまで、「被験者の治療又は評価の打切り」に該当しない限り、本剤、オキサリプラチン、I-LV及び5-FUを投与継続することができる。
予定症例数	安全性解析対象集団として、5 mg/kg 投与例、10 mg/kg 投与例でおのおの50例とする。ただし、登録症例数にかかわらず本剤の医薬品製造販売承認前日を登録締切日とする。また、ステップ1に必要な症例数としておのおの12例とする。
評価項目	安全性：有害事象の種類、Grade 血清中ベバシズマブ濃度及びバイオマーカー濃度： ①ベバシズマブ ②Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF） ③血清中抗ベバシズマブ抗体 有効性：RECISTにて標的病変を有する症例の腫瘍縮小効果
投与症例数	64例 5 mg/kg 群 38例 10 mg/kg 群 26例
安全性解析対象症例数	64例
有効性解析対象症例数	63例
備考	本試験は平成17年11月に治験として開始したが、製造販売承認取得（平成19年4月）と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した。製造販売後臨床試験としての実施期間は平成19年4月～8月で、製造販売後臨床試験に移行した症例は41例であった。

表5 製造販売後臨床試験Ⅱ（JO21523試験）の概要

FOLFIRI療法+本剤の進行・再発結腸・直腸癌を対象とした製造販売後臨床試験（JO21523試験）	
目的	初回治療の進行・再発結腸・直腸癌に対する〔イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）／5-FU／I-LV〔FOLFIRI療法〕〕と本剤を併用した際の有効性、安全性、薬物相互作用及びUGT1A1遺伝子多型別の各エンドポイントへの影響の検討を行う。
安全性に関する検討事項	有害事象の種類、Gradeを評価し、有害事象の発現割合及びFOLFIRI療法+本剤との因果関係を確認する。
有効性に関する検討事項	主要エンドポイント：奏効率

	副次的エンドポイント：無増悪生存期間 腫瘍縮小効果は、RECISTにて評価する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験 本試験は Phase I に相当する Step 1 と Phase II に相当する Step 2 の 2 つのパートからなる。
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
実施期間	平成 20 年 1 月 23 日（第 1 症例の同意取得日）～平成 23 年 6 月 24 日（継続症例の最終薬剤投与日）
用法・用量	Step 1 のサイクル 1 は FOLFIRI 療法実施後の Day 3 に本剤を投与する。サイクル 2 はサイクル 1 の開始日から 16 日後（Day 17）に開始し、本剤投与終了後に FOLFIRI 療法を実施する。サイクル 2 以降は、これを 2 週ごとに繰り返す。 Step 2 では、本剤投与終了後に FOLFIRI 療法を実施する。これを 2 週ごとに繰り返す。 本剤 1 回投与量は 5 mg/kg であり、点滴静脈内投与を行う。 FOLFIRI 療法 CPT-11： 初回投与量は 150 mg/m ² であり、90 分以上かけて点滴静注を行う。原則として、I-LV と同時に点滴静脈内投与を行う。 I-LV： 1 回投与量は 200 mg/m ² であり、2 時間かけて点滴静脈内注射を行う。 5-FU： 初回投与量は、I-LV の点滴静注終了直後に 400 mg/m ² を急速静注した後、2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静注する。
観察期間	「減量・休薬、中止基準」に該当しない限り、最後の被験者の投与開始日（平成 22 年 6 月 22 日）から 1 年後（平成 23）年 6 月 24 日）まで、本試験を継続することができる。なお、中止症例の試験期間は、試験終了時検査実施日までとする。
予定症例数	計 20 例 Step 1 を 12 例、Step 2 を 8 例
評価項目	有効性：奏効率、無増悪生存期間 安全性：有害事象の種類、Grade 薬物相互作用：本剤が及ぼす CPT-11 及びその代謝物（SN-38 及び SN-38G）の薬物動態への影響 UGT1A1 遺伝子多型別に本剤併用による CPT-11 の薬物動態への影響及び FOLFIRI 療法+本剤の有効性、安全性の検討
投与症例数	計 21 例 Step 1：13 例、Step 2：8 例
安全性解析対象症例数	21 例

有効性解析対象症例数	20 例
備考	

表 6 製造販売後臨床試験Ⅲ（MO22907 試験）の概要

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした製造販売後臨床試験（MO22907 試験）	
目的	全生存期間（OS）を指標として、1 回目の病勢進行後の本剤継続投与の有効性を評価する。
安全性に関する検討事項	複数の治療ラインにわたる本剤投与の安全性
有効性に関する検討事項	1 回目の病勢進行後の本剤継続投与の有効性
試験デザイン	本試験は、多施設共同 2 群非盲検ランダム化第Ⅲb 相試験である。本剤と白金製剤ベースの 2 剤併用化学療法を 4～6 サイクルと 2 サイクル以上の本剤（単剤）維持療法の後に PD が確認された被験者を、本剤+標準治療薬（A 群）と標準治療薬単独（B 群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。クロスオーバーは認めなかった。
対象患者	白金製剤と本剤を含む一次化学療法後に病勢進行を認めた非小細胞肺癌患者
実施期間	平成 23 年 6 月 24 日～平成 28 年 6 月 24 日
用法・用量	各サイクルの期間は 21 日間とした。本剤の投与は、被験者ごとに試験期間を通じて、一次治療及び維持療法で採用されたものと同じ用法・用量（承認用量 [7.5 又は 15 mg/kg]（添付文書の記載に従う）を 3 週間に 1 回静脈内投与）で行った。すべての治療ラインを通じて、本剤は同一の用量と投与スケジュールで継続した。 本剤を白金製剤ベースの 2 剤併用化学療法と併用する 4～6 サイクルの一次治療と初回 PD 前の 2 サイクル以上の本剤（単剤）維持療法の後に PD が確認された患者を以下の群（1：1）にランダムに割付けた： <ul style="list-style-type: none"> ・ A 群：本剤 7.5 又は 15 mg/kg を 21 日サイクルの Day 1（±3 日）に静脈内投与するとともに、二次以降の治療に適応がある標準治療薬から試験責任医師が選択した薬剤を投与した。3 回目の PD 以降は、許容できない毒性又は同意の撤回がなければ、試験責任医師の判断で本剤の投与を継続できるものとした。 ・ B 群：二次以降の治療に適応がある標準治療薬から試験責任医師が選択した薬剤を 21 日サイクルで投与した。以降の治療とその投与スケジュールは、各国の臨床診療に準じて選択した。B 群に割り付けられた患者は、本剤の投与を受けられないものとした。
観察期間	平成 23 年 6 月 24 日～平成 28 年 6 月 24 日
予定症例数	500 例（国内症例 50 例）
評価項目	主要評価項目：OS
投与症例数	475 例
安全性解析対象症例数	475 例（A 群：243 例、B 群：232 例）
有効性解析対象症例数	485 例（A 群：245 例、B 群：240 例）

備考	
----	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査 I（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）

安全性解析対象症例 2,696 例における副作用発現割合は 61.9%（1,668/2,696 例）、発現件数は 4,377 件であった。なお、承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合は 100%（82/82 例）であった。器官別大分類別の主な副作用発現割合は、臨床検査 30.4%（820 例）、胃腸障害 20.5%（552 例）で、発現した主な副作用（200 例以上）は、表 7 に示すとおりであり、これらの副作用は承認時までの国内臨床試験においても認められた事象であった。

表 7 特定使用成績調査 I（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）
における主な副作用

副作用名	例数
白血球数減少	431
好中球数減少	383
高血圧	343
鼻出血	212

本剤に特徴的な消化管穿孔、腫瘍関連出血等の要因別発現状況を検討したが、新たな対応が必要な事項は認められなかった（「4.1.1 重点調査項目」の項参照）。また、本剤の初回投与量別の副作用発現率は、「 ≤ 5 mg」群で 61.4%（1,546/2,518 例）、「 $5 < < 10$ mg」群で 66.7%（8/12 例）、「10 mg」群で 68.7%（114/166 例）であり、本剤初回投与量の違いによる統計学的な有意差は認められなかった。

4.1.1 重点調査項目

消化管穿孔：副作用発現割合は 0.9%（25/2,696 例、26 件）であり、いずれも重篤であった。転帰は、回復（9 件）、軽快及び未回復（各 5 件）、死亡（7 件）であった。

出血（腫瘍関連出血、粘膜出血）：副作用発現割合は 11.8%（318/2,696 例、409 件）で、うち 41 件が重篤であった。粘膜出血として鼻出血（212 例）、歯肉出血（12 例）、口腔内出血（2 例）及び粘膜出血（1 例）が認められた。腫瘍出血は 25 例に認められた。転帰は、回復（291 件）、軽快（78 件）、未回復（28 件）、後遺症（1 件）、死亡（6 件）、未記載（5 件）であった。転帰死亡（6 件）の内訳は、胃腸出血（2 件）、腫瘍出血、脳出血、気管出血、出血（各 1 件）であった。

創傷治癒遅延：副作用発現割合は 1.5%（40/2,696 例、45 件）であり、うち 12 件が重篤であった。転帰は、回復（26 件）、軽快（16 件）、未回復（1 件）、未記載（2 件）であった。

動脈血栓塞栓症：副作用発現割合は 0.4%（10/2,696 例、10 件）であり、うち 9 件が重篤であった。転帰は、回復（5 件）、軽快（3 件）、未回復（1 件）、死亡（1 件）であった。

静脈血栓塞栓症：副作用発現割合は 1.3% (36/2,696 例、39 件) であり、いずれも重篤であった。転帰は、回復 (8 件)、軽快 (15 件)、未回復 (8 件)、死亡 (6 件)、不明 (2 件) であった。

高血圧：副作用発現割合は 13.5% (363/2,696 例、445 件) であり、うち 12 件が重篤であった。転帰は、回復 (217 件)、軽快 (180 件)、未回復 (37 件)、不明 (5 件)、未記載 (6 件) であった。

蛋白尿：副作用発現割合は 4.6% (124/2,696 例、142 件) であり、うち 3 件が重篤であった。転帰は、回復 (87 件)、軽快 (24 件)、未回復 (28 件)、不明 (3 件) であった。ネフローゼ症候群が 1 例に認められ、当該事象の転帰は未回復であった。

可逆性後白質脳症症候群 (PRES)：1 例 1 件 (重篤) 認められ、転帰は回復であった。

以上より、安全性について特段の対応が必要となるような問題点は認められなかった。

4.2 特定使用成績調査 II (XELOX、XELOX+本剤)

安全性解析対象症例 266 例における副作用発現割合は 45.5% (121/266 例)、発現件数は 253 件であった。なお、安全性解析対象除外症例 107 例のうち、本剤未投与症例を除いた 6 例において、血小板数減少、白血球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿 (各 1 例) の副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。

安全性解析対象症例で発現した器官別大分類別の主な副作用発割合は、胃腸障害 15.0% (40 例)、血管障害 12.4% (33 例)、臨床検査 12.0% (32 例) で、発現した主な副作用 (15 例以上) は、表 8 に示すとおりで既知の副作用であった。

表 8 特定使用成績調査 II (XELOX、XELOX+本剤)
における主な副作用

副作用名	例数
高血圧	25
末梢性ニューロパチー	18
手掌・ 足底発赤知覚不全症候群	15

4.2.1 重点調査項目

手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群)：副作用発現割合は 5.6% (15/266 例)、発現件数は 15 件であり、いずれも非重篤であった。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する用法・用量の一部変更承認時までの臨床試験 (JO19380 試験) での手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は 77.6% (45/58 例) であり、本調査において発現割合が増加する傾向は認められなかった。

末梢神経症状 (末梢性ニューロパチー)：副作用発現割合は 6.8% (18/266 例)、発現件数は 19 件であり、うち 1 例が重篤だったが転帰は軽快であった。JO19380 試験の 93.1% (54/58 例) と比較して、発現割合が増加する傾向は認められなかった。

好中球数減少 (好中球減少症、顆粒球数減少を含む)：副作用発現割合は 5.3% (14/266 例)、発現件数は 20 件であり、いずれも非重篤であった。JO19380 試験の 51.7% (30/58 例) と比較して、発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、安全性について特段の対応が必要となるような問題点は認められなかった。

4.3 特定使用成績調査Ⅲ（非小細胞肺癌／咯血）

本調査における咯血（Grade 3 以上又は注射止血剤を要する Grade 2）の副作用発現割合は 0.3%（23/6,774 例）であり、承認時までの臨床試験（JO19907 試験）における Grade 3 以上の咯血の発現割合 0.8%（1/119 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本薬投与による咯血発現のリスク因子について、解析対象症例 113 例（ケース症例 23 例、コントロール症例 90 例）を対象に 2 つのモデルを用いて多変量解析を実施した結果、中心性病変「有」、胸部放射線療法による前治療「有」、胸部放射線療法の併用「有」及び区域枝までの中枢軌道への腫瘍の露出「有」がリスク因子として抽出された。このうち、中心性病変「有」は、区域枝までの中枢軌道への腫瘍の露出「有」と同様の内容であった。以上より、以下の 3 つが本剤投与による咯血発現のリスク因子と考えられた。なお、これらのリスク因子については、医療現場に対して調査結果報告書により情報提供を行い、以下に示すように注意喚起している。

- ① 胸部放射線療法の併用有の患者：本剤投与中の放射線照射は避けるよう依頼。
- ② 区域枝までの中枢気道への腫瘍の露出有の患者：中枢病変を有する患者へ本剤の投与を検討する際は、気管支内視鏡にて中枢気道への腫瘍の露出の有無の確認を依頼。腫瘍の露出がある場合は、投与回避の検討を依頼。
- ③ 胸部放射線療法による前治療有の患者：ベネフィット・リスクを考慮の上、本剤投与の可否の検討を依頼。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅰ（JO18158 試験）

安全性解析対象症例 64 例全例に有害事象が認められた。5 mg/kg 投与群 38 例における主な有害事象の発現割合は、食欲不振 97.4%（37/38 例）、好中球数減少 92.1%（35/38 例）、悪心 86.8%（33/38 例）、白血球数減少 78.9%（30/38 例）、下痢 76.3%（29/38 例）で、10 mg/kg 投与群 26 例における主な有害事象の発現割合は、白血球数減少 100%（26/26 例）、好中球数減少 96.2%（25/26 例）、食欲不振 88.5%（23/26 例）、悪心 84.6%（22/26 例）、血小板数減少 80.8%（21/26 例）であり、本試験で発現した有害事象は既存の試験で認められているものであった。

4.5 製造販売後臨床試験Ⅱ（JO21523 試験）

安全性解析対象症例 21 例全例に有害事象が認められ、主な有害事象の発現割合は、悪心及び下痢各 95.2%（20/21 例）、食欲減退、好中球数減少及び白血球数減少各 90.5%（19/21 例）、口内炎 71.4%（15/21 例）であった。

また、*UGT1A1* 遺伝子多型別の有害事象は、野生型例で 11 例 217 件、多型例で 10 例 183 件であり、有害事象の発現割合や発現した有害事象について、*UGT1A1* 遺伝子多型の有無により大きな差は認められなかった。

4.5.1 薬物動態

被験者ごとに、CPT-11 及びその代謝物（SN-38 及び SN38G）それぞれの AUC_{0-last} の比（FOLFIRI 療法+本剤/FOLFIRI 療法のみ）を算出し、その値の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の間に収まれば「薬物相互作用なし」と判定した。結果、CPT-11、SN-38 及び SN-38G の AUC_{0-last} の比の 90%信頼区

間は 0.8～1.25 の間にほぼ収まり、CPT-11、SN-38 及び SN-38G の薬物動態は本剤の影響を受けないと考えられた。

遺伝子多型の頻度には民族差はあるものの、日本人被験者を対象とした本試験における本剤と CPT-11 及びその代謝物との薬物相互作用の検討結果は、海外臨床薬理試験 (AVF3135g) と同様であり、本剤による CPT-11 及びその代謝物の薬物動態への影響は認められなかった。

4.6 製造販売後臨床試験Ⅲ (MO22097 試験)

有害事象発現割合は、A 群 97.5% (237/243 例)、B 群 96.1% (223/232 例) で同程度であった。A 群で多く報告された有害事象は下痢 37.4% (91/243 例)、食欲減退 35.0% (85/243 例) で、B 群では、疲労 31.9% (74/232 例)、下痢 31.0% (72/232 例) であり、A 群の安全性プロファイルは、過去の試験で認められていたものと同様であった。

4.7 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は、9,045 例 22,459 件 (特定使用成績調査：1,886 例 6,544 件、製造販売後臨床試験：64 例 1,995 件、自発報告：7,095 例 13,920 件) であった。

再審査期間中に収集した重篤な副作用は、4,054 例 6,774 件 (特定使用成績調査：491 例 815 件、製造販売後臨床試験：13 例 21 件、自発報告：3,550 例 5,938 件) であった。

再審査期間中に収集した現行の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,992 例 2,758 件であり、主な副作用は表 9 のとおりであった。詳細な情報が不足しており本剤との関連性について評価困難な症例も含まれていたが、原疾患、併用化学療法、合併症等の患者側の要因が疑われる症例が多く、本剤との関連性を強く示唆する情報は得られていないことから、添付文書改訂等の新たな対応を講ずる必要はないと判断し、今後も通常の安全性監視活動を継続することとした。なお、網膜剥離等の眼障害については、適応外疾患に対する硝子体内投与例において多く報告されていることから、「その他の注意」の項に記載し注意喚起した (平成 24 年 4 月)。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,992	2,758	1,114	1,537	968	1,221
感染症および寄生虫症	284	323	228	247	63	76
腹膜炎	130	135	130	135	0	0
憩室炎	17	19	11	11	6	8
肺感染	15	16	11	11	4	5
一般・全身障害および投与部位の状態	256	284	101	107	156	177
悪寒	36	55	5	8	31	47
浮腫	39	40	5	5	34	35
多臓器不全	26	26	26	26	0	0
胃腸障害	206	235	95	106	113	129
虚血性大腸炎	24	24	21	21	3	3
腹部不快感	15	19	1	1	14	18
腹水	15	16	4	4	11	12
消化管壊死	10	10	10	10	0	0
口の感覚鈍麻	10	10	0	0	10	10
眼障害	167	236	102	124	96	112
網膜剥離	23	23	23	23		

視力低下	18	19	9	9	9	10
視力障害	11	11	3	3	8	8
呼吸器・胸郭および縦隔障害	194	226	157	179	40	47
気胸	39	43	36	38	3	5
呼吸不全	26	26	26	26	0	0
胸水	19	20	8	8	11	12

MedDRA/J version (17.1)

再審査期間中に収集した副作用のうち、副作用により死亡に至った症例は 479 例 797 件で、主な副作用は、間質性肺疾患（41 件）、腹膜炎（33 件）、敗血症（32 件）、消化管穿孔（30 件）であった。死亡症例については、添付文書の「重大な副作用」の項等に致死的な転帰となる旨を含めて注意喚起を行っている事象や、先行して発現した事象から続発、又は病勢進行や全身状態の悪化等による死亡した症例が主であったから、死亡症例に特化した添付文書改訂等の新たな対応を講ずる必要はないと判断し、今後も通常の安全性監視活動を継続することとした。

なお、再審査期間中に、感染症報告の情報はなく、また、薬物相互作用によると思われる副作用発現症例の報告もなかった。

また、再審査期間終了時から平成 30 年 3 月末までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 2,925 例 5,032 件であった。報告が多かった副作用は、高血圧（486 件）、好中球数減少（385 件）、白血球数減少（184 件）、蛋白尿（122 件）、消化管穿孔（108 件）であり、その他の副作用も含めて新たな対応の要否について検討したが、新たな安全性の懸念を示す有害事象は認められなかった。

4.7.1 「脳転移」を有する患者における脳出血の発現状況

本剤の添付文書の「脳転移」を有する患者に対する注意喚起の記載箇所を、平成 24 年 6 月 12 日に「原則禁忌」の項から「慎重投与」の項に変更したことから、当該添付文書改訂後における「脳転移」を有する患者における脳出血の発現状況を評価した。承認取得から評価対象期間終了（平成 19 年 4 月 18 日～平成 27 年 4 月 17 日）までに、本剤との関連が否定できない脳出血関連事象は 172 例 179 件であった（添付文書改訂前：81 例 86 件、添付文書改訂後：91 例 93 件）。添付文書改訂後に発現した 91 例（悪性神経膠腫：43 例、悪性神経膠腫以外の原疾患：48 例）について、患者背景、本剤投与開始日から発現日までの期間、本剤最終投与日から発現日までの期間、転帰等に特段の傾向は認められなかった。また、添付文書改訂前後における脳出血関連事象の推定発現比 $\frac{91}{179}$ を算出したところ、添付文書改訂前後の推定発現比は、それぞれ 0.17 及び 0.15 であり、添付文書改訂後において増加傾向は認められなかった。評価対象期間中に脳出血に関連する研究報告が 1 件（Seidel, C., et al. J. Neurol. 260(3): 847-855, 2013）あったが、本剤投与による脳出血の発現についての新たな知見はなく、また、本剤と関連のある脳出血に関連した外国措置報告はなかった。以上より、現時点において脳出血関連事象に対する更なる安全対策及び新たな調査等の実施の必要性はないと考えるが、引き続き脳出血関連事象の情報収集及び評価を行い、本事象について注視していく。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）

本剤の有効性について、主治医による最良効果判定（治療期間中に記録された最良の効果）、病勢増悪及び転帰を評価した。

有効性解析対象症例 2,695 例のうち、主治医による最良効果判定（「有効」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 区分で評価）で判定不能であった 215 例及び未記載・不明であった 16 例を除いた 2,464 例における有効率（主治医による最良効果判定が「有効」と報告された症例割合）は 50.3%（1,239/2,464 例）であった。Kaplan-Meier 法による本剤投与開始 6 カ月、9 カ月及び 12 カ月の推定無増悪率は、それぞれ 64%、53% 及び 46% であり、病勢進行までの期間（TTP: Time to progression）の中央値は 316 日であった。また、Kaplan-Meier 法による本剤投与開始 6 カ月、9 カ月及び 12 カ月の推定生存率は、それぞれ 90%、82% 及び 71% であった。なお、国内 I 相試験（JO18157 試験）での 6 カ月、9 カ月及び 12 カ月生存率は、それぞれ 100%、100% 及び 88% であり、患者背景や判定基準等が異なるため直接比較は困難であるが、当該結果より、本調査における有効性に問題は無いと考えられた。

5.2 製造販売後臨床試験 I（JO18158 試験）

安全性解析対象症例 64 例から、有効性の評価がされていない 1 例を除いた 63 例を最大の解析対象集団（FAS: Full analysis set）とした。FAS のうち、RECIST に基づく標的病変を有する 57 例を腫瘍縮小効果判定の対象とした。初回治療例を対象とした 5 mg/kg 群及び 2 次治療以降例を対象とした 10 mg/kg 群の奏効率（治験責任医師又は治験分担医師判定）は、それぞれ 79.4%（27/34 例）及び 47.8%（11/23 例）であり、初回治療例、2 次治療以降例ともに腫瘍縮小効果が認められた。

5.3 製造販売後臨床試験 II（JO21523 試験）

安全性解析対象症例 21 例から、有効性評価がされていない 1 例を除いた 20 例を FAS とした。効果安全性評価委員会の判定による奏効率は 65.0%（95%CI：40.8-84.6%）であった。また、効果安全性評価委員会判定の基づく *UGT1A1* 遺伝子多型別の奏効率は、*UGT1A1* 野生型例で 81.8%（95%CI：48.2-97.7%）、*UGT1A1* 多型例で 44.4%（95%CI：13.7-78.8%）であり、奏効率の点推定値に差はあったが、両群間に有意差は認められなかった。Kaplan-Meier 法による *UGT1A1* 遺伝子多型別の無増悪生存期間の中央値は、*UGT1A1* 野生型例で 16.4 カ月、*UGT1A1* 多型例で 7.1 カ月であり、無増悪生存期間の点推定値に差はあったが、両群間に有意差は認められなかった。

以上より、*UGT1A1* 遺伝子多型の有無による有効性への影響は、本試験においては認められなかった。

5.4 製造販売後臨床試験 III（MO22097 試験）

有効性の主要解析では、初回病態進行後のランダム化日から死亡までの期間の OS を A 群と B 群で比較した。その結果、OS 中央値は、A 群 11.9 カ月、B 群 10.2 カ月で、統計学的な有意差は認められなかったが（HR [90%CI]：0.84 [0.71, 1.00]、 $p=0.1044$ ）、A 群でわずかに長かった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤は、平成 28 年 12 月末時点で、フランス、ドイツ等の EU 加盟国、米国等の世界 132 の国と地域で承認されている。

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に機構に報告した措置報告は 111 件（安全性：98 件、有効性：13 件）、研究報告は 50 件（安全性：42 件、有効性：8 件）であった。措置報告及び研究報告の概要を表 10 に示す。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行った。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置措置	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシート (CCDS) の改訂 (18 件) : 気管食道瘻の発現に対する注意喚起の追記 (平成 19 年 7 月) 等 ② 米国添付文書の改訂 (12 件) : ADVERSE REACTIONS の項に、硝子体内投与による失明及び全身性の副作用の追記等 (平成 23 年 12 月) 等 ③ 欧州添付文書の改訂 (27 件) : Contraindications の項から「未治療の脳転移を有する患者」に関する記載を削除 (平成 21 年 4 月) 等 ④ その他の地域における添付文書改訂及び当局からの注意喚起 (8 件) : オーストラリア Product Information に「壊死性筋膜炎」を追記 (平成 25 年 8 月) 等 ⑤ 医療従事者向けレター発出 (11 件) : 気道食道瘻に関する注意喚起 (平成 19 年 4 月) 等 ⑥ 安全性上の理由による試験の中止 (6 件) : 肺出血発現による、扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした安全性確認試験 (BO19734 ; AVASQ) の中止 (平成 19 年 7 月) 等 ⑦ バイアル異常 (1 件) : Genentech 社の製造過程における乾熱滅菌後のバイアルの破損について (平成 19 年 5 月) ⑧ 眼科用製剤への小分け等に関する情報 (10 件) : Walgreens Pharmacy dba Chroniscript 社及びフロリダの薬局が製造した本剤小分け製剤の微生物汚染による回収 (平成 23 年 9 月) 等 ⑨ 偽造及び盗難医薬品に関する情報 (5 件) : 米国における本剤の偽造医薬品について (平成 24 年 2 月) 等 ⑩ 乳癌の効能取り下げに関する情報 (9 件) : 本剤の乳癌に対する承認取り下げについて、米国食品医薬品局 (FDA) の勧告通知公開 (平成 22 年 12 月) 等 ⑪ 結腸癌に対する試験の有効性欠如に関する情報 (4 件) : 主要評価項目である無病生存期間の延長が達成されなかったことによる、結腸癌術後補助化学療法を対象とした第Ⅲ相試験 (BO17920 ; AVANT) のプロトコルと同意説明文書案の変更 (平成 22 年 12 月) 等
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 血栓塞栓症に関する情報 (4 件) : ランダム化比較試験のメタアナリシスにおいて、化学療法に本剤を併用した群で動脈血栓塞栓症のリスクが増加した (平成 19 年 8 月) 等 ② 出血リスクに関する情報 (3 件) : ランダム化比較試験のメタアナリシスにおいて、化学療法に本剤を併用することで重度の出血リスクが増加した (平成 23 年 2 月) 等 ③ 消化管障害に関する情報 (4 件) : ランダム化比較試験の系統的レビュー及びメタアナリシスにおいて、本剤併用群で消化管穿孔の発現リスクが上昇した (平成 21 年 6 月) 等 ④ 硝子体内投与に関する情報 (8 件) : 近視性脈絡膜新生血管に対する本剤の硝子体内投与 (IVB) の治療において、視野感度の低下が起こる可能性が示唆された (平成 22 年 1 月) 等 ⑤ カテーテル関連情報 (4 件) : 肝動注化学療法 (HAI) リザーバーカテーテルによる治療において、本剤併用によりカテーテルを血栓閉塞させる可能性が示唆された (平成 22 年 9 月) 等 ⑥ 腎障害リスクに関する情報 (2 件) : ランダム化比較試験の系統的レビュー及びメタアナリシスにおいて、化学療法に本剤を追加することにより、重度の蛋白尿及びネフローゼ症候群発現のリスクが増加した (平成 22 年 6 月) 等 ⑦ 高血圧リスクに関する情報 (2 件) : ランダム化比較試験の系統的レビュー及びメタアナリシスにおいて、本剤投与は重度の高血圧発現リスクを増加させる可能性が示唆された (平成 22 年 3 月) 等 ⑧ うっ血性心不全に関する情報 (2 件) : ランダム化比較試験のメタアナリシスにおいて、本剤投与により乳癌患者のうっ血性心不全発現のリスクが増加した (平成 23 年 1 月) 等

	<p>⑨ その他、安全性に関する情報（13件）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺高血圧症に関する情報（平成19年8月） ・高齢者におけるリスク上昇に関する情報（平成20年2月） ・相互作用に関する情報（平成20年9月） ・顎骨壊死に関する情報（平成21年4月） ・皮膚障害に関する情報（平成21年12月） ・創傷治癒遅延に関する情報（平成23年2月） ・治療関連死の情報（平成23年2月） ・卵巣機能不全に関する情報（平成23年4月） ・心臓障害に関する情報（平成24年3月） ・英国による査察情報（平成24年8月） ・二次性神経肉腫に関する情報（平成24年11月） ・手掌・足底発赤知覚不全症候群に関する情報（平成25年9月） ・虚血性脳卒中に関する情報（平成26年1月）（各1件） <p>⑩ 有効性に関する情報（8件）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結腸直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相ランダム化比較試験（CAIRO2試験）において、本剤併用化学療法にセツキシマブを追加することにより無増悪生存期間（PFS）が短縮した（平成21年2月） ・結腸直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相ランダム化比較試験（PACCE試験）において、本剤併用化学療法にパニツムマブを追加することによりPFSが短縮し有害事象の発現率が増加した（平成21年4月） ・術後結腸直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相ランダム化比較試験（NSABP C-08試験）において、化学療法に本剤を併用することにより無病生存期間（DFS）に統計学的な有意差は認められなかった（平成21年4月） ・結腸直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験において、化学療法に本剤を追加することによる全生存期間に有意差が認められなかった（平成22年11月）等
備考	

再審査期間終了時から平成30年3月末までに機構に報告した安全性に関する措置報告は24件であった。再審査期間中の措置報告も含めて検討した結果、動脈血栓塞栓症のリスク因子として糖尿病が追記された措置報告、本剤投与後の胎児異常の追記及び避妊法に関する記載を変更した措置報告、小児における顎以外の部位の骨壊死が追記された措置報告については、再審査申請後の平成27年12月に、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に胎児異常等について、「小児等への投与」の項に顎以外部位の骨壊死について追記し、平成29年11月に、「慎重投与」の項に糖尿病の患者を追記し注意喚起を行った。それ以外の措置報告の内容については、国内で流通していない眼科用小分け製品や偽造医薬品に関する内容等であり、特段の対応は不要と判断した。

一方、再審査期間中の有効性に関する措置報告は、乳癌の承認取り下げ及び試験の有効性欠如に関する内容であった。国内においては、乳癌に対し、パクリタキセル（以下、「PTX」）との併用における用法・用量にて平成23年9月に承認を取得しているが、この承認取得のための審査に際して提出した試験成績に加えて新たに評価すべき成績が得られたうえでの各国の承認取り下げではないことから、特段の対応は不要と考える。

また、前治療歴のない局所再発又は転移性のHER2陰性乳癌患者を対象にPTX+本剤併用療法（以下、「本剤群」）の有効性及び安全性を評価する国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験（MERiDiAN試験）の結果について、申請者は以下のように説明した。

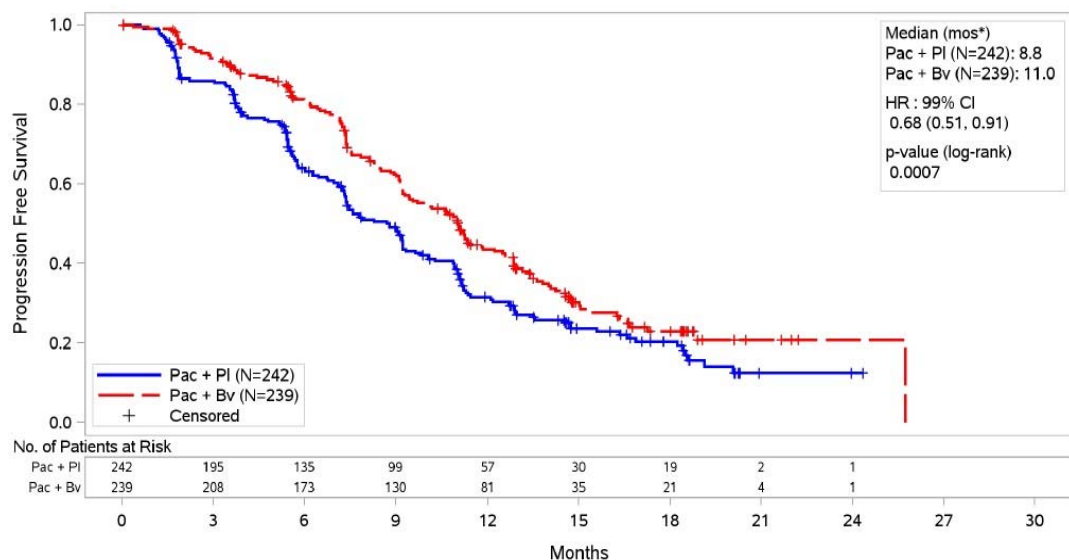
用法・用量は、本薬又はプラセボは10mg/kgを2週ごとに投与する、PTXは90mg/m²を週1回3週間投与後1週間休薬することとした。

MERiDiAN 試験に登録された 481 例 (PTX+プラセボ群 (プラセボ群) : 242 例、本剤群 : 239 例) 全例を ITT 集団とし、有効性解析対象集団とした。このうち、試験薬が投与された 471 例 (プラセボ群 : 233 例、本剤群 : 238 例) を安全性解析対象集団とした。

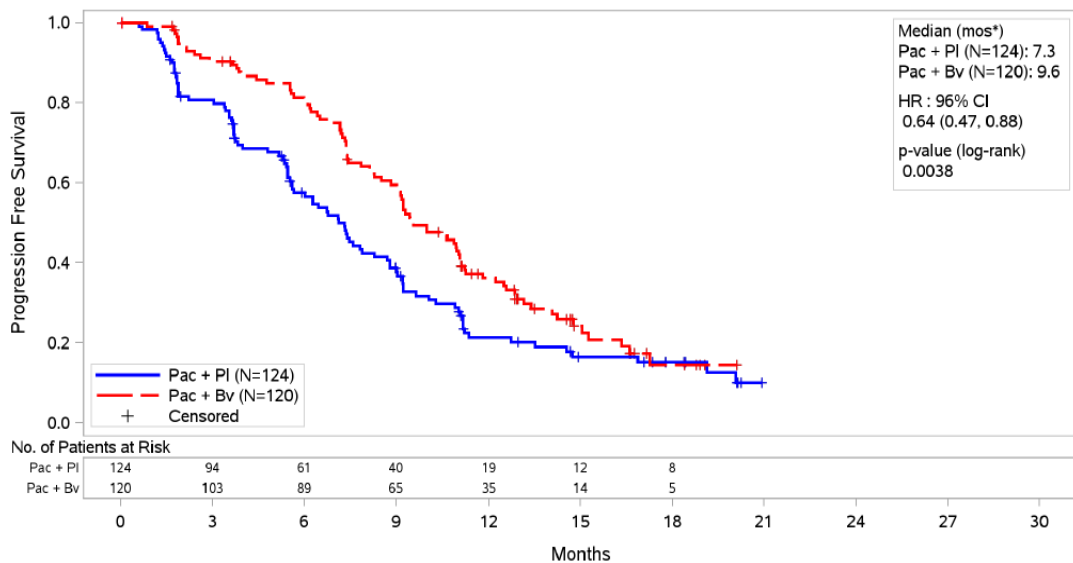
主要評価項目は、ITT 集団における無増悪生存期間 (以下、「PFS」) (主治医評価)、及び血漿中の血管内皮細胞増殖因-A (以下、「pVEGF-A」) high 集団 (5.05pg/mL 以上) における PFS (主治医評価) とした。その結果、いずれの主要評価項目においてもプラセボ群に対する本薬群の優越性が示された (表 11)。

表 11 PFS (ITT 集団及び pVEGF-A high 集団) の成績の要約 (主治医評価)

	ITT 集団		pVEGF-A high 集団	
	プラセボ群 (n=242)	本剤群 (n=239)	プラセボ群 (n=124)	本剤群 (n=120)
中央値 (カ月)	8.8	11.0	7.3	9.6
HR [CI]	0.68 [99%CI : 0.51, 0.91]		0.64 [96%CI : 0.47, 0.88]	
P 値	P=0.0007		P=0.0038	



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

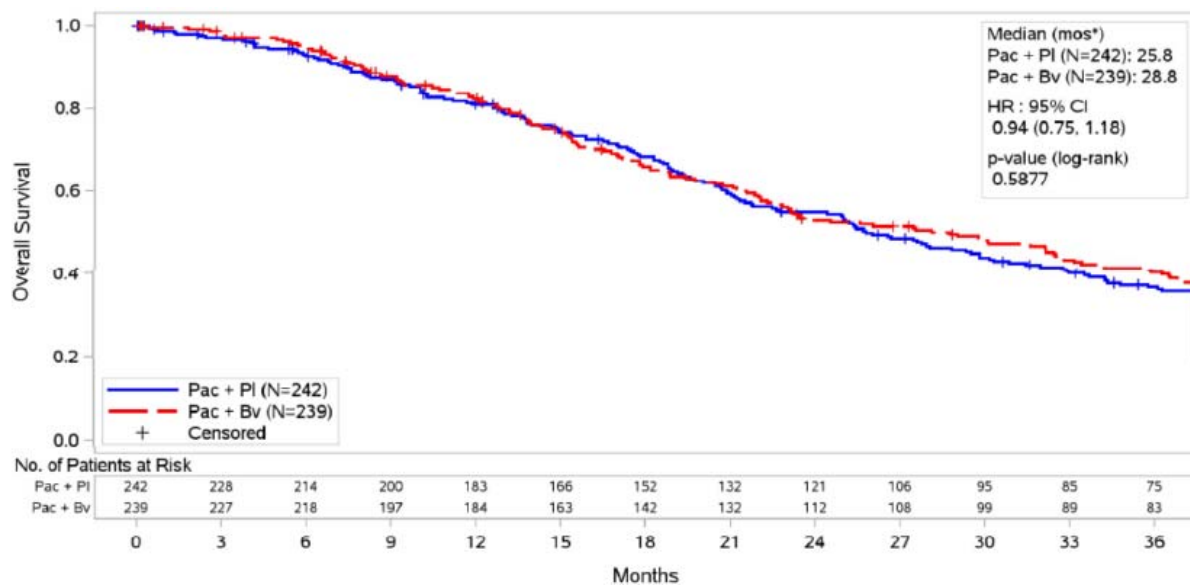


PFSのKaplan-Meier曲線 (pVEGF-A high集団)

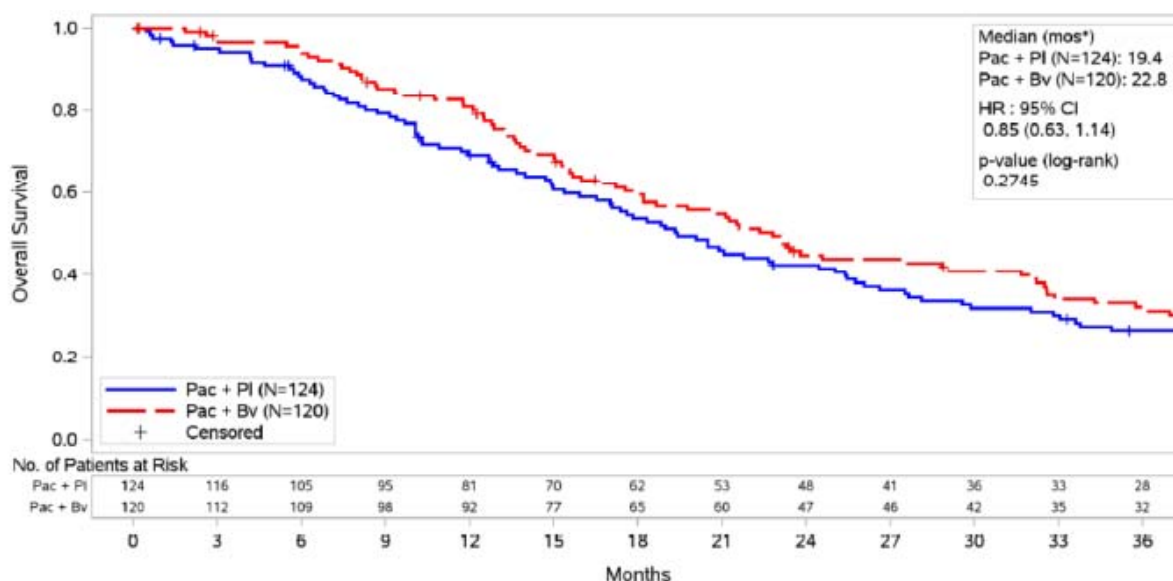
また、副次評価項目とされた全生存期間 (以下、「OS」) の最終解析結果は下記のとおりであり、本剤群において OS を短縮する懸念は認められなかった (表 12)。

表 12 OS (ITT 集団及び pVEGF-A high 集団) の成績の要約

	ITT 集団		pVEGF-A high 集団	
	プラセボ群 (n=242)	本剤群 (n=239)	プラセボ群 (n=124)	本剤群 (n=120)
中央値 (カ月)	25.8	28.8	19.4	22.8
HR [95%CI]	0.94 [0.75, 1.18]		0.85 [0.63, 1.14]	
P 値	P=0.5877		P=0.2745	



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



OS の Kaplan-Meier 曲線 (pVEGF-A high 集団)

安全性について、有害事象はプラセボ群 98.3% (229 例)、本剤群 97.9% (233 例) に認められ、いずれかの群で発現割合 20%以上であった有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率 20%以上の有害事象の発現状況

副作用等の種類	プラセボ群 (発現割合、%)	本剤群 (発現割合、%)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	141 (60.5%)	136 (57.1%)
発疹	30 (12.9%)	53 (22.3%)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	84 (36.1%)	91 (38.2%)
末梢性ニューロパチー	49 (21.0%)	47 (19.7%)
胃腸障害		
悪心	71 (30.5%)	96 (40.3%)
下痢	68 (29.2%)	86 (36.1%)
便秘	50 (21.5%)	66 (27.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	70 (30.0%)	86 (36.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	47 (20.2%)	94 (39.5%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	51 (21.9%)	51 (21.4%)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	48 (20.6%)	76 (31.9%)
血管障害		
高血圧	29 (12.4%)	71 (29.8%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	40 (17.2%)	53 (22.3%)

Grade 3 以上の有害事象は、プラセボ群 41.2% (96 例)、本剤群 60.9% (145 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、好中球減少症 (プラセボ群 9.0% (21 例)、本剤群 19.7% (47 例) (以下、同順)) 及び高血圧 (3.9% (9 例)、10.9% (26 例)) であった。死亡は、プ

ラセボ群 24.8% (60 例)、本剤群 27.2% (65 例) に認められ、内訳は、プラセボ群について病勢進行 54 例、呼吸困難 2 例、並びに肺炎、突然死、股関節部骨折及び不明各 1 例、本剤群について病勢進行 59 例、肝不全及び不明 2 例、並びに高ビリルビン血症及び敗血症各 1 例であった。

本剤群の安全性プロファイルは、これまで実施された転移・再発乳癌の臨床試験及び他の癌腫で認められたものと同様であると考えられた。

以上より、MERiDiAN 試験の結果、承認時に実施された海外第Ⅲ相試験 (E2100 試験) と同様の結果が得られており、手術不能又は再発乳癌に対する本剤の PTX との併用におけるベネフィット・リスクバランスは維持されているものと判断した。

なお、再審査期間終了時から平成 30 年 3 月末までに機構に報告した研究報告は 6 件であり、悪性神経膠腫の臨床試験における有効性、悪性神経膠腫のレトロスペクティブ研究における安全性、卵巣癌の臨床試験における安全性及び非臨床の安全性に関する内容であったが、本剤の有効性及び安全性に関わる問題は認められていないことから、添付文書改訂等の新たな対応は不要と判断した。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上