

審議結果報告書

平成 29 年 2 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ザルトラップ点滴静注100mg、同点滴静注200mg
〔一 般 名〕 アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 サノフィ株式会社
〔申 請 年 月 日〕 平成 28 年 4 月 27 日

〔審 議 結 果〕

平成 29 年 2 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 1 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ザルトラップ点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
- [一 般 名] アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 4 月 27 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（4 又は 8 mL）中にアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）100 mg 又は 200 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] アフリベルセプト ベータは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～104 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1 の第 2 免疫グロブリン（Ig）様 C2 ドメイン、105～205 番目はヒト VEGFR2 の第 3 Ig 様 C2 ドメイン、また 206～432 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプト ベータは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプト ベータは、432 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 115,000）である。

Aflibercept Beta is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second immunoglobulin (Ig)-like C2 domain of the human vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1 in positions 1 – 104, the third Ig-like C2 domain of the human VEGFR 2 in positions 105 – 205, and the Fc domain of human IgG1 in positions 206 – 432. Aflibercept Beta is produced in Chinese hamster ovary cells. Aflibercept Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 115,000) composed of 2 subunits consisting of 432 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

SDTGRPFVEM	YSEIPEIIHM	TEGRELVIPC	RVTSPNITVT	LKKFPLDTLI
PDGKRIIWDS	RKGFIISNAT	YKEIGLLTCE	ATVNGHLYKT	NYLTHRQTNT
IIDVVLSPSH	GIELSVGEKL	VLNCTARTEL	NVGIDFNWEY	PSSKHQHKKL
VNRDLKTQSG	SEMKKFLSTL	TIDGVTRSDQ	GLYTCAASSG	LMTKKNSTFV
RVHEKDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD
VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN
GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL
TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTPP	PVLDSGDGFF	LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP	GK	

2

サブユニット内ジスルフィド結合：実線

サブユニット間ジスルフィド結合：C211－C211、C214－C214

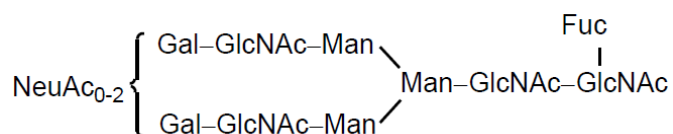
糖鎖結合：N36、N123、N196、N282

部分的糖鎖結合：N68

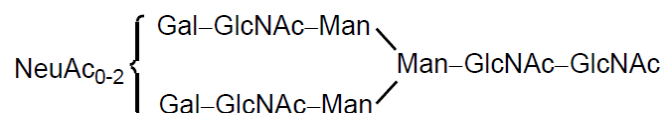
部分的プロセッシング：K432

主な糖鎖構造の推定構造

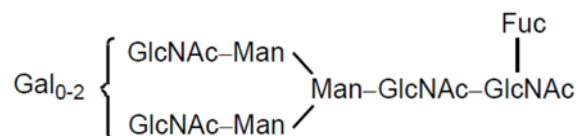
N36、N68



N123、N196



N282



NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂（タンパク部分、2量体）

分子量：約 115,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高血圧、タンパク尿・ネフローゼ症候群、出血、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、血栓性微小血管症、infusion reaction、創傷治癒遅延、好中球減少症・発熱性好中球減少症及び重度の下痢について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 12 月 1 日

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

申請品目

〔販 売 名〕	ザルトラップ点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
〔一 般 名〕	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 4 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 パリアル（4 又は 8 mL）中にアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え） 100 mg 又は 200 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
〔申請時の用法・用量〕	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として 4 mg/kg（体重）を 1 時間かけて点滴静注する。投与間隔は 2 週間とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	79
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	79

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX	anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	医薬品製造のための <i>in vitro</i> 細胞齢を超えて培養された細胞
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDDP	cisplatin	シスプラチン
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CEX	cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
<i>dl</i> -LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFP	enhanced green fluorescent protein	高感度緑色蛍光タンパク
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESI TOF-MS	electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析
ESMO ガイドライン	ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer	
F (ab') ₂ 領域		ヒンジ領域を含む抗原結合性フラグメント領域
Fc 領域	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント領域
FOLFIRI		5-FU、 <i>dl</i> -LV (又は <i>l</i> -LV) 及び CPT-11 の併用
FOLFOX4		5-FU、 <i>dl</i> -LV (又は <i>l</i> -LV) 及び L-OHP の併用投与
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
γ-GTP	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IRR	infusion-related reaction	急性輸液反応
ITT	intention-to-treat	

K _D	dissociation constant	解離定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
<i>l</i> -LV	levofolinate	レボホリナート
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV5FU2-CPT11		<i>dl</i> -LV (又は <i>l</i> -LV)、CPT-11、5-FU (急速静注) 及び 5-FU (22 時間持続静注) の併用投与
MALDI-TOF MS	matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MS	mass spectrometry	質量分析
MSX	L-methionine sulfoximine	L-メチオニンスルホキシミン
NCCN ガイドライン	• National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer • National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not evaluated	評価不能
NZW ウサギ	New Zealand White rabbit	ニュージーランドホワイトウサギ
OS	overall survival	全生存期間
PIGF	placental growth factor	胎盤増殖因子
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD	progressive disease	増悪
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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	基本語
QTcF		Fredericia の式で補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RBC	red blood cell count	赤血球数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RPLS	reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
SCID マウス	severe combined immunodeficiency mouse	重症複合型免疫不全マウス

SCID-beige マウス	severe combined immunodeficiency-beige mouse	重症複合型免疫不全-ベージュマウス
SD	stable disease	安定
SD ラット	Sprague Dawley rat	Sprague Dawley ラット
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SEC-MALLS	size exclusion chromatography multi angle laser light scattering	サイズ排除クロマトグラフィー多角度光散乱検出器
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
S-1	combination drug of Tegafur + Gimeracil + Oteracil potassium	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A ₁₂₀	VEGF-A, 120 amino acid residues	120 アミノ酸残基の VEGF-A
VEGF-A ₁₂₁	VEGF-A, 121 amino acid residues	121 アミノ酸残基の VEGF-A
VEGF-A ₁₆₄	VEGF-A, 164 amino acid residues	164 アミノ酸残基の VEGF-A
VEGF-A ₁₆₅	VEGF-A, 165 amino acid residues	165 アミノ酸残基の VEGF-A
VEGF-B ₁₀₈	VEGF-B, 108 amino acid residues	108 アミノ酸残基の VEGF-B
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VELOUR 試験		EFC10262 試験
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
結合形本薬		VEGF との複合体を形成している本薬
抗アフリベルセプト抗体		アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）に対する抗体
国内診療ガイドライン		大腸癌治療ガイドライン 2014 年版 大腸癌研究会編
申請		製造販売承認申請
ヌードマウス		胸腺欠損マウス
プラセボ/FOLFIRI		プラセボ及び FOLFIRI の併用投与
ベバシズマブ		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
本薬		アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
本薬/FOLFIRI		本薬及び FOLFIRI の併用投与
本薬/LV5FU2-CPT11		本薬及び LV5FU2-CPT11 の併用投与
遊離形本薬		VEGF との複合体を形成していない本薬
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、Regeneron Pharmaceuticals 社により創製された、ヒト VEGFR-1 の第 2 Ig 領域及びヒト VEGFR-2 の第 3 Ig 領域を、ヒト IgG1 の Fc 領域に融合した組換えタンパクであり、VEGF-A、VEGF-B、PlGF-1 及び PlGF-2 と VEGFR-1 及び VEGFR-2 との結合を阻害することで、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、申請者により、2007 年 1 月から進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相試験（TED6115 試験）が実施された。また、2007 年 11 月から、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした第 III 相試験（VELOUR 試験）が実施された。

米国及び EU では、VELOUR 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2012 年 3 月及び 2011 年 11 月に本薬の CRC に関する承認申請が行われ、米国では 2012 年 8 月に「ZALTRAP, in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan-(FOLFIRI), is indicated for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) that is resistant to or has progressed following an oxaliplatin-containing regimen.」、EU では 2013 年 2 月に「ZALTRAP in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) chemotherapy is indicated in adults with metastatic colorectal cancer (MCRC) that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 9 月時点において、本薬は、CRC に関する効能・効果にて、72 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国内第 II 相試験（EFC11885 試験）が 2013 年 7 月から実施された。

今般、VELOUR 試験及び EFC11885 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

から調製された①ヒト VEGFR-1 の第 2 Ig 領域、及び②ヒト VEGFR-1 の第 3 Ig 領域、並びに③ヒト IgG1 の Fc 領域をコードする塩基配列を結合することにより本薬を発現する遺伝子断片が作製された。これを、遺伝子、遺伝子等から構成されるベクターに挿入し、遺伝子発現構成体が構築された。当該構成体を CHO 細胞株に導入し、を含む培地を用いて耐性のクローンが選択された。当該クローンから及び本薬の発現を指標に、種細胞株が調製され、種細胞株から MCB が、MCB から WCB がそれぞれ調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、また、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められるレトロウイルス様粒子が認められたが、実施された試験項目の範囲において、その他のウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて

更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、ウイルス除去ろ過、クロマトグラフィー、濃縮・バッファ交換、充填及び凍結・保管工程からなる。重要工程は、工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株が、MCB 調製時には米国産及びカナダ産ウシ胎児血清が、生物由来原料として使用されている。MCB 調製時に使用されている米国産及びカナダ産ウシ胎児血清については、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の条件を満たしており、使用可能とされているものである。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、微生物限度、マイコプラズマ、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウスマイニームウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウスマイニーム ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	脳心筋炎ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー					
ウイルス不活化					
ウイルス除去ろ過					
総ウイルスクリアランス指数	>19.1	>8.8	>18.9	>13.8	>7.2

*：総ウイルスクリアランス指数算出には用いられなかった。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 2 のとおりである。第 I 相試験では製法 A、B、C 及び D、第 II 相試験では製法 C、D 及び申請製法、並びに第 III 相試験では製法 C 及び D の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。なお、プロセスバリデーションは製法 D で、また、安定性試験は製法 D 及び申請製法で製造した原薬を用いて実施された。

いずれの変更前後においても、品質の解析結果から原薬の同等性/同質性が確認されている。

表2 原薬の開発過程における製造方法の主な変更点

	変更点
製法 A から製法 B	、方式、方式、方式、の追加、方式、からへの変更等
製法 B から製法 C	の変更等
製法 C から製法 D	のの変更等
製法 D から申請製法	の、の変更等

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表3に示す特性解析が実施された。

表3 特性解析における試験項目及び試験方法

項目	試験方法
一次構造	アミノ酸配列
高次構造	ジスルフィド結合
2次構造	赤外吸収スペクトル測定
3次構造	蛍光スペクトル測定
物理的・化学的性質	分子量
分子変化体	MS
吸光係数	SDS-PAGE (非還元及び還元)
糖鎖構造	単糖分析
シアル酸分布及び含量	HPLC (中性糖及びアミノ糖、シアル酸並びにN-グリコシルノイラミン酸)
N結合型糖鎖分布	MS、キャピラリー電気泳動
部位特異的糖鎖プロファイル	及び消化ペプチドマップ (MS/MS)、エドマン分解法
グリコフォーム分析	二次元電気泳動 (等電点電気泳動及び SDS-PAGE (還元))、等電点電気泳動
生物学的性質	複合体形成
結合親和性	法
結合親和性	法
阻害能	in vitro 細胞アッセイ

生物学的性質について、を用いた検討により本薬とが主にの割合で複合体を形成することが確認され、法を用いた動態解析により本薬の及びに対する K_D 値が算出された。また、の領域をコードする遺伝子等を導入した細胞株を用いたアッセイにより、本薬がととの結合を濃度依存的に阻害することが確認された。

本薬は、ADCC 及び CDC 活性を示さなかった (3.1.4 参照)。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項に示す特性解析により得られた結果等に基づき、体が目的物質関連物質とされた。また、体、体及び体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク、宿主細胞由来 DNA、[]、培地・緩衝液等に由来する不純物（元素不純物、[]、[]、[]及び[]）、プロテイン A、微生物、及びエンドトキシンが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法（エンドトキシン）、宿主細胞由来タンパク、宿主細胞由来 DNA 及び微生物は原薬の規格及び試験方法（純度試験及び微生物限度）により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及びウエスタンブロット法）、pH、糖鎖プロファイル、[]、電荷不均一性、純度試験（SDS-PAGE（非還元及び還元）、SEC、類縁物質A*、宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来 DNA）、エンドトキシン、微生物限度、力価（[]及び[]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存容器
長期保存試験	申請製法	3	[] ± °C 及び [] ± °C	[] カ月*1	[] 製 []
	製法 D	3	[] ± °C	[] カ月	
加速試験	製法 D	3	[] ± °C	[] カ月	
苛酷試験	製法 D	3	[] ± °C [] ± %RH	[] カ月	
光安定性試験	製法 D	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、並びに総照度 [] 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー [] W・h/m ² 以上	[] カ月	[] 製 [] 及び [] []*2
[] 試験	製法 D	1	[] 後、[] 保 存を []	[] 及び []	[] 製 []

*1 : [] カ月まで継続中、*2 : [] の []

長期保存試験では、凝集体及び類縁物質A* のわずかな増加が認められたが、他の試験項目では実施期間を通じて明確な変化は認めなかった。

加速試験では、長期保存試験と同様の変化が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、SDS-PAGE（非還元及び還元）における [] の減少及び [] の増加が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[] を用いて、遮光下、[] ~ [] °C で保存するとき、[] カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（4 又は 8 mL）あたり本薬 100 又は 200 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム七水和物、クエン酸ナトリウム水和物、

、 、 、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 、攪拌、 溶液の調製、 溶液の調製、 、ろ過、充填・密封、検査及び表示・包装・保管・試験工程からなる。重要工程は、 及びろ過工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

開発の過程で製剤の製造工程に大きな変更はなかった。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ウェスタンブロット法）、pH、電荷不均一性、 、純度試験（SDS-PAGE（非還元及び還元）、SEC 及び類縁物質A* ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（ ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存容器
長期保存試験	100 mg	3	5±3℃	36 カ月	ゴム製ゴム栓 付きガラスバ イアル
	200 mg	3			
加速試験	100 mg	3	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
	200 mg	3			
苛酷試験	100 mg	3	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
	200 mg	3			
光安定性試験	100 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	200 mg	1			
■試験	100 mg	1	■で	■	
	200 mg	1			

長期保存試験では、両製剤（100 及び 200 mg 製剤）について、凝集体及び類縁物質A* のわずかな増加が認められたが、他の試験項目では実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、両製剤について、長期保存試験で認められた変化に加えて、SDS-PAGE（ ）における の減少及び の増加が認められた。

苛酷試験では、両製剤について、加速試験と同様の変化が認められた。

光安定性試験の結果、両製剤は光に不安定であった。

以上より、両製剤の有効期間は、 ゴム製ゴム栓付きガラスバイアルを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 VEGF ファミリーのリガンドに対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

ヒト、マウス、ラット及びウサギ VEGF ファミリーのリガンド (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、SPR 法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 6 のとおりであった。

表 6 VEGF ファミリーのリガンド (組換えタンパク) に対する本薬の結合性

リガンド	K_D 値 (pmol/L)	リガンド	K_D 値 (pmol/L)
ヒト VEGF-A ₁₆₅	0.497	マウス VEGF-A ₁₆₄	0.585
ヒト VEGF-A ₁₂₁	0.360	マウス VEGF-A ₁₂₀	0.571
ヒト VEGF-B ₁₀₈	1.92	マウス PlGF-2	3.33
ヒト PlGF-1	392	ラット VEGF-A ₁₆₄	0.471
ヒト PlGF-2	38.8	ウサギ VEGF-A ₁₆₅	0.775
ヒト VEGF-C	—		
ヒト VEGF-D	—		

n=1、—：結合せず

3.1.2 VEGF による VEGFR-2 のリン酸化及びカルシウム動員に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

HUVEC を用いて、ヒト VEGF-A₁₆₅ による VEGFR-2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬/VEGF-A₁₆₅ のモル比が 1 以上で、VEGFR-2 のリン酸化の阻害が認められた。

ヒト VEGFR-2 を強制発現させたブタ大動脈内皮細胞を用いて、ヒト VEGF-A 200 ng/mL 及びラット VEGF-C 300 ng/mL による VEGFR-2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、VEGF-A による VEGFR-2 のリン酸化に対する本薬の IC_{50} 値 (n=1) は 3.15 nmol/L であった。一方、VEGF-C によるリン酸化に対しては、本薬 8.7 nmol/L まで阻害は認められなかった。

HUVEC を用いて、ヒト VEGF-A₁₆₅ 50 pmol/L と VEGFR-2 との結合に対する本薬の阻害作用が、VEGF-A₁₆₅ による VEGFR-2 の活性化に伴う細胞内カルシウム濃度の変化を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 (幾何平均値 [95%CI]、n=3) は 1.36 [0.802, 2.29] nmol/L であった。

3.1.3 血管内皮細胞の増殖及び血管新生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

ヒト初代培養皮膚微小血管内皮細胞を用いて、ヒト VEGF-A₁₆₅ による細胞増殖に対する本薬の増殖抑制作用が、メチル ¹⁴C 標識したチミジンの取込みを指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 (幾何平均値 [95%CI]、n=3) は 192 [175, 210] pmol/L であった。

ex vivo で培養したラット大動脈を用いて、ヒト VEGF-A の非存在下及び存在下における、本薬の血管新生に対する阻害作用が、微小血管数を計測することにより検討された。その結果、ヒト VEGF-A 存在下における本薬の IC_{50} 値 (幾何平均値 [95%CI]、n=3) は、121 [69, 213] pmol/L であった。一方、ヒト VEGF-A 非存在下における本薬の IC_{50} 値 (幾何平均値 [95%CI]、n=4) は 42 [16, 114] pmol/L であった。

3.1.4 ADCC 及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-10、4.2.1.1-11)

ヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞株、ヒト肺癌由来 Calu-6 細胞株、ヒト CRC 由来 DLD-1 細胞株、ヒト扁平上皮癌由来 A431 細胞株及び HUVEC を用いて、ヒト VEGF-A₁₆₅ の存在下又は非存在下で、本薬の ADCC 及び CDC 活性が、それぞれ細胞からの乳酸脱水素酵素の放出及び生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬は ADCC 及び CDC 活性を示さなかった。

3.1.5 腫瘍血管に対する作用 (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)

ヒト膠芽腫由来 U87、ヒト腎細胞癌由来 786-0 及びラット神経膠腫由来 C6 細胞株を皮下移植した SCID マウスに、腫瘍体積が約 100 mm³ (U87 及び 786-0 細胞株) 又は 70 mm³ (C6 細胞株) に到達した時点で、本薬 25 mg/kg が単回皮下投与され、投与 8、24 及び 72 時間後 (U87 及び 786-0 細胞株) 又は投与 4、8、16、24 及び 72 時間後 (C6 細胞株) の腫瘍組織切片における腫瘍血管密度が CD31 抗体による免疫組織化学染色法により算出された。その結果、対照 (ヒト Fc 領域) 群と比較して、本薬群において、投与 8～72 時間後で統計学的に有意な血管密度の減少が認められた ($p < 0.05$ 、Dunnett 検定)。

3.1.6 血清中遊離形及び結合形本薬濃度 (CTD 4.2.1.1-14、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16、4.2.1.1-17)

C6 及びヒト横紋筋肉腫由来 A673 細胞株を皮下移植した SCID マウスに、移植後 7、10 及び 13 日目 (C6 細胞株) 又は 12 及び 15 日目 (A673 細胞株) に本薬 0.5、1、2.5、10 及び 25 mg/kg が皮下投与され、最終投与 3 日後に血清中の遊離形及び結合形本薬濃度が ELISA 法により検討され、また、腫瘍体積が算出された (表 7)。その結果、C6 細胞株を移植したマウスの本薬 1、2.5、10 及び 25 mg/kg 群並びに A673 細胞株を移植したマウスの本薬 10 及び 25 mg/kg 群において、対照 (5 mmol/L PBS) 群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.05$ (C6 細胞株) 又は 0.01 (A673 細胞株)、Dunnett 検定)。

表 7 SCID マウスにおける血清中遊離形及び結合形本薬濃度

細胞株	投与量 (mg/kg/回)	遊離形本薬濃度 (µg/mL)	結合形本薬* ¹ 濃度 (µg/mL)	結合形本薬* ² 濃度 (µg/mL)
C6	0.5	0.13±0.02	0.38±0.06	—
	1	1.07±0.27	0.65±0.06	—
	2.5	13.4±2.27	0.93±0.09	—
	10	103±10.2	1.20±0.15	—
	25	191±26.7	0.97±0.21	—
A673	0.5	0.09±0.02	0.31±0.07	0.065±0.054
	1	0.72±0.26	0.61±0.11	0.102±0.072
	2.5	9.38±1.93	0.92±0.16	0.108±0.046
	10	79.2±36.3	1.08±0.13	0.086±0.023
	25	183±28.2	1.11±0.16	0.056±0.053

平均値±標準偏差、n=4～6、*1：マウス VEGF との複合体を形成している本薬、*2：ヒト VEGF との複合体を形成している本薬、—：検討せず

上記の結果より、遊離形本薬濃度が結合形本薬濃度を上回る用量において、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められると考えられた、と申請者は説明している。

3.1.7 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.7.1 CRC 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-20、4.2.1.1-22、4.2.1.1-23、4.2.1.1-24、4.2.1.1-25、4.2.1.1-29、4.2.1.1-30、4.2.1.1-31)

マウス CRC 由来 C51 並びにヒト CRC 由来 HT-29、COLO 205 及び HCT 116 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬が皮下投与され、腫瘍体積が算出された（表 8）。その結果、C51 細胞株を移植したマウスの本薬 2.5 及び 10 mg/kg 群並びに HCT 116 細胞株を移植したマウスの本薬 4 mg/kg 群を除く、すべての本薬群において腫瘍増殖抑制作用¹⁾ が認められた。

表 8 CRC 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	投与日（移植後の日数）	投与量（mg/kg/回）	腫瘍増殖遅延値* ¹ （日）	log cell kill 値* ²
C51	3、6、10、13、17、20	2.5	5.4	1.1
		10	15.3	3.1
		40	20.7	4.2
	9、14	2.5	0.9	0.2
		10	0.5	0.1
		25	4.7	1.2
		40	7.9	2.0
HT-29	10、13、17、20、24、27	2.5	8.8	0.7
		10	23.0	1.8
		40	27.2	2.2
COLO 205	13、16、20、23	10	16.0	0.9
		25	19.7	1.1
		40	27.4	1.6
HCT 116	11、14、18、21、25、28	4	8.1	0.6
		10	12.9	0.9
		25	20.2	1.4
		40	22.1	1.6

n=5 又は 8、*¹：腫瘍増殖遅延値＝（本薬群で腫瘍が所定の大きさ（750 又は 1,000 mg）に到達する時間の中央値）－（対照（無処置）群で腫瘍が所定の大きさ（750 又は 1,000 mg）に到達する時間の中央値）、*²：log cell kill 値＝腫瘍増殖遅延値/ {3.32×（腫瘍が 2 倍の大きさに到達する時間の中央値）}

HCT 116 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬が皮下投与され、腫瘍体積が算出された（表 9）。その結果、すべての群において腫瘍増殖抑制作用¹⁾ が認められた。

表 9 CRC 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	投与日（移植後の日数）	投与量（mg/kg/回）	腫瘍増殖遅延値* ¹ （日）	log cell kill 値* ²
HCT 116	4、7、11、14	2.5	13.2	1.3
		10.0	21.9	2.2
		25.0	22.1	2.2
		40.0	25.2	2.5
	13、17、20、24、27、31	2.5	20.5	1.6
		10.0	25.6	2.0
		25.0	39.0	3.0
		40.0	34.1	2.6

n=5～10、*¹：腫瘍増殖遅延値＝（本薬群で腫瘍が所定の大きさ（1,000 mg）に到達する時間の中央値）－（対照（無処置）群で腫瘍が所定の大きさ（1,000 mg）に到達する時間の中央値）、*²：log cell kill 値＝腫瘍増殖遅延値/ {3.32×（腫瘍が 2 倍の大きさに到達する時間の中央値）}

C51 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬と L-OHP との併用投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬（皮下投与）及び L-OHP（静脈内投与）が単独又は併用で投与され、腫瘍体積が算出された（表 10）。その結果、本薬と L-OHP との併用投与により、各単独投与と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

¹⁾ log cell kill 値 $\geq$ 0.7 を腫瘍増殖抑制作用ありと判断した。

表 10 本薬と L-OHP との併用による腫瘍増殖抑制作用

細胞株	投与日 (移植後の日数)	投与量 (mg/kg/回)		腫瘍増殖遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2
		本薬	L-OHP		
C51	10、13	40	—	10.2	1.5
		—	4.8	17.7	2.5
		—	7.8	24.0	3.4
		40	4.8	27.4	3.9
		40	7.8	32.4	4.6

n=6~10、*1：腫瘍増殖遅延値＝（本薬群で腫瘍が所定の大きさ（1,000 mg）に到達する時間の中央値）－（対照（無処置）群で腫瘍が所定の大きさ（1,000 mg）に到達する時間の中央値）、*2：log cell kill 値＝腫瘍増殖遅延値/ {3.32×（腫瘍が2倍の大きさに到達する時間の中央値）}、—：投与せず

HCT 116 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬と CPT-11 との併用投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬（皮下投与）及び CPT-11（静脈内投与）が単独又は併用で投与され、腫瘍体積が算出された（表 11）。その結果、本薬と CPT-11 との併用投与により、各単独投与と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

表 11 本薬と CPT-11 との併用による腫瘍増殖抑制作用

細胞株	投与日 (移植後の日数)	投与量 (mg/kg/回)		腫瘍増殖遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2
		本薬	CPT-11		
HCT 116	12、15、18	10	—	13.5	1.3
		25	—	18.3	1.7
		40	—	18.3	1.7
		—	12.5	19.1	1.8
		2.5	12.5	21.5	2.0
		40	12.5	28.3	2.7
		25	20.2	31.1	2.9
		40	20.2	32.4	3.0

n=8~10、*1：腫瘍増殖遅延値＝（本薬群で腫瘍が所定の大きさ（750 mg）に到達する時間の中央値）－（対照（5 mmol/L PBS（皮下投与）及び 0.5%ブドウ糖液（静脈内投与））群で腫瘍が所定の大きさ（750 mg）に到達する時間の中央値）、*2：log cell kill 値＝腫瘍増殖遅延値/ {3.32×（腫瘍が2倍の大きさに到達する時間の中央値）}、—：投与せず

3.1.7.2 CRC 以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-18、4.2.1.1-19、4.2.1.1-20、4.2.1.1-21、4.2.1.1-26、4.2.1.1-27、4.2.1.1-28）

- CRC 以外の悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植した以下のマウスにおいて、本薬投与による腫瘍増殖抑制作用が認められた。なお、ヒト悪性黒色腫由来 LOX 細胞株及びヒト膵癌由来 PANC-1 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス並びにヒト前立腺癌由来 PC-3 細胞株、ヒト神経芽腫由来 SK-N-AS 細胞株及びヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID マウスにおいては、本薬投与による腫瘍増殖抑制作用が認められなかった。
 - ヒト卵巣癌由来 SK-OV-3、A2780 及び OVCAR-3 細胞株、ヒト胃癌由来 MKN-45、Hs746T 及び SNU-5 細胞株、ヒト肺癌由来 NCI-H460、A549 及び SHP-77 細胞株、ヒトユーイング肉腫由来 TC-71 及び SK-ES-1 細胞株、ヒト前立腺癌由来 DU 145 細胞株、ヒト神経芽腫由来 SK-N-MC 細胞株、ヒト横紋筋肉腫由来 RH-30 細胞株、ヒトバーキットリンパ腫由来 NAMALWA 細胞株、並びにヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来 WSU-DLCL2 細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID マウス。
 - ヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株、ヒト乳癌由来 UISO-BCA-1 細胞株、ヒト膵臓癌由来 BxPC3 細胞株、マウス悪性黒色腫由来 B16 細胞株及びマウス乳癌由来 MA13/C 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス。

- マウス腎癌由来 RENCA 細胞株を腎臓に移植したヌードマウス及び SCID マウスにおいて、本薬投与による腹水産生の抑制及び腫瘍増殖抑制作用が認められた。
- 膵臓のβ細胞にラージ T 抗原を発現させることにより膵島細胞癌を発症する遺伝子改変マウスにおいて、本薬投与による生存期間の延長、腫瘍血管の減少及び腫瘍増殖抑制作用が認められた。
- MA13/C 細胞株を移植したヌードマウスにおいて、本薬又は 5-FU 単独投与と比較して、本薬と 5-FU との併用投与による腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。
- B16 細胞株を移植したヌードマウスにおいて、本薬又は DOC 単独投与と比較して、本薬と DOC との併用投与による腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.3.2-8、4.2.3.2-9、4.2.3.2-10、4.2.3.2-12)

カニクイザル (8~16 例/群) に①本薬 2、10 及び 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、1 カ月間静脈内投与、②本薬 3、10 及び 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、3 カ月間静脈内投与、③本薬 3、10 及び 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、15 週間静脈内投与後 27 週目まで隔週投与、並びに④本薬 1.5、5、15 及び 30 mg/kg が 1 週間に 2 回、3 カ月間皮下投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3 [以上、非 GLP 試験]、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9、4.2.3.2-10、CTD4.2.3.2-12)

カニクイザル (8~16 例/群) に①本薬 2、10 及び 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、1 カ月間静脈内投与、②本薬 3、10 及び 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、3 カ月間静脈内投与、③本薬 3、10 及び 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、15 週間静脈内投与後 27 週目まで隔週投与、並びに④本薬 1.5、5、15 及び 30 mg/kg が 1 週間に 2 回、3 カ月間皮下投与され、心電図及び血圧に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

マウス (4 例/群) に本薬 12.5 及び 25 mg/kg が 1 週間に 2 回、2 週間皮下投与、並びにマウス (6 例/群) に本薬 2.5 及び 25 mg/kg が 1 週間に 2 回、2 及び 4 週間投与され、肝臓、膵臓、甲状腺等の血管密度に対する本薬の影響が、CD31 抗体を用いた免疫組織化学染色法により検討された。その結果、本薬投与により、肝臓、膵臓、甲状腺濾胞、下垂体前葉、下垂体後葉及び脂肪組織内において、微小血管密度の低下が認められた。

マウス (4~6 例/群) に本薬 2.5 及び 25 mg/kg が単回皮下投与され、血圧及び心拍数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による収縮期及び拡張期血圧の上昇並びに一過性の心拍数の減少が認められ、2.5 及び 25 mg/kg 群において、それぞれ 7 及び 21~24 日間の血圧上昇の持続が認められた。また、血清中遊離形本薬濃度と血圧上昇持続時間との間に関連性が認められ、血清中遊離形本薬濃度が約 1 µg/mL 未満に低下するまで血圧上昇の持続が認められた。

ラット (3~9 例/群) に本薬 0.05、0.15、0.5、1、2.5、5、10 及び 25 mg/kg が単回皮下投与され、血圧及び心拍数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による用量依存的な収縮期及び拡張期血圧の上昇並びに一過性の心拍数の減少が認められ、0.5 及び 25 mg/kg 群において、それぞれ 5 及び 16~17 日間の血圧上昇の持続が認められた。また、血清中遊離形本薬濃度と血圧上昇持続時間との間に関連が認められ、血清中遊離形本薬濃度が約 1 µg/mL 未満に低下するまで血圧上昇の持続が認められた。

ラット（4～6 例/群）に本薬 25 mg/kg を 1 週間に 1 回、3 週間皮下投与することによって誘導された血圧上昇に対する各種降圧剤の影響が検討された。その結果、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル及びラミプリル）、カルシウムチャネル拮抗薬（ニフェジピン）、細胞内カルシウム調節薬（ヒドララジン）、 α アドレナリン受容体拮抗薬（プラゾシン）、一酸化窒素供与剤（モルシドミン）及び β アドレナリン受容体作動薬（イソプロテレノール）は、いずれも本薬によって誘導された血圧上昇を低下させた。

血圧上昇（高血圧）について、VEGF/VEGFR 経路の阻害による影響であると考えられること、及び臨床試験において本薬投与による高血圧が認められていること（7.R.3.4 参照）から、添付文書を用いて注意喚起を行う、と申請者は説明している。

3.2.3 血栓形成に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-4）

血栓形成傾向にしたウサギ（6～11 例/群）に本薬 0.3、3 及び 30 mg/kg が静脈内投与され、静脈及び動脈血栓形成に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.4 呼吸器系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-5）

ラット（8 例/群）に本薬 10、50 及び 250 mg/kg が単回 30 分間静脈内持続投与され、投与後 7 日までの呼吸パラメータ（呼吸数、1 回換気量等）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.5 腎・泌尿器系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-6 [非 GLP 試験]）

マウス（6 例/群）に本薬 25 mg/kg が 1 週間に 2 回、4 週間皮下投与され、腎機能（尿アルブミン、尿タンパク等）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.6 創傷治癒に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-7、4.2.1.3-8）

背部を切開したウサギ（12 例/群）に本薬 0.3、3 及び 10 mg/kg が切開日を 1 日目として、-2、3、7 及び 11 日目に静脈内投与され、切開箇所創傷治癒に対する本薬の影響が検討された。その結果、用量依存的な血管密度の低下及び創傷引っ張り強度の低下が認められた。

背部を切除したウサギ（9 例/群）に本薬 0.3、3 及び 10 mg/kg が切除日を 1 日目として、-2、5、11 及び 17 日目に静脈内投与され、切除箇所創傷治癒に対する本薬の影響が検討された。その結果、用量依存的な線維化反応及び血管新生の減少が認められた。

創傷治癒遅延について、VEGF/VEGFR 経路の阻害による影響であると考えられること、及び臨床試験において本薬投与による創傷治癒遅延が認められていること（7.R.3.10 参照）から、添付文書を用いて注意喚起を行う、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序、薬理学的特性等について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬は、ヒト VEGFR-1 の細胞外第 2 Ig 領域及び VEGFR-2 の第 3 Ig 領域を、ヒト IgG1 の Fc 領域に融合した組換えタンパクであり、VEGF-A、VEGF-B、PlGF-1 及び PlGF-2 と VEGFR-1 及び VEGFR-2 との結合を阻害することにより、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示す（3.1.1、3.1.5 及び 3.1.7 参照）と考える。

また、申請者は、CRC に係る効能・効果で承認されている、血管新生阻害作用を有するベバシズマブ及びラムシルマブと本薬との間での薬理学的特性等の異同について、以下のように説明している。

本薬、ベバシズマブ及びラムシルマブについては、VEGF/VEGFR 経路を阻害し、腫瘍における血管新生を抑制することで腫瘍増殖抑制作用を示す点で同じである。

一方、本薬、ベバシズマブ及びラムシルマブ間で標的分子が異なっており（表 12）、PlGF の腫瘍増殖への関与が示唆されていること（Science Signaling 2009; 2: 1-11）を踏まえると、本薬は、VEGF-A 及び VEGF-B に加えて、PlGF と VEGFR との結合を阻害することから、ベバシズマブ及びラムシルマブと比較して強い腫瘍増殖抑制作用を示す可能性があると考ええる。

表 12 本薬とベバシズマブ及びラムシルマブの薬理学的特性等

		標的分子
本薬	組換えタンパク	VEGF-A、VEGF-B、PlGF
ベバシズマブ	ヒト化モノクローナル抗体	VEGF-A
ラムシルマブ	ヒト型モノクローナル抗体	VEGFR-2（リガンドは VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ベバシズマブ及びラムシルマブと比較して本薬が強い腫瘍増殖抑制作用を示す可能性がある旨の申請者の考察を裏付ける試験成績は得られておらず、また、本薬とベバシズマブ及びラムシルマブとの間での薬理学的特性等の異同に関する情報については、本薬の患者選択に有益な情報となる可能性があること（7.R.4.1 参照）から、今後も情報収集することが望ましいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。

4.1 抗アフリベルセプト抗体の測定法

サル血清中の抗アフリベルセプト抗体の検出は、固相化した本薬及びサル IgG に交差反応する HRP 標識したマウス抗ヒト IgG F (ab')₂ 領域抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

以下の①～③の検討が行われた（表 13）。①及び③の検討において、遊離形本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、②及び③の検討において、検討された用量範囲で遊離形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} に用量比を上回る増加が認められた。当該理由について、②の検討において、用量の増加に伴い結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} が概ね一定となったことを考慮すると、本薬の用量増加に伴い VEGF への結合を介した消失経路が飽和したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

- ① 雌雄マウス及び雌雄ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内若しくは皮下投与又は雌雄サルに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与した際の血清中遊離形本薬濃度。
- ② 雄性マウスに本薬 0.5～25 mg/kg を単回皮下投与した際の血清中遊離形及び結合形本薬濃度。
- ③ 雌雄ラット及び雌雄サルに本薬 0.75～15 mg/kg を単回皮下投与した際の血清中遊離形本薬濃度。

表 13 各動物種における遊離形及び結合形本薬の PK パラメータ (単回静脈内又は皮下投与)

動物種	投与量 (投与経路)	測定 対象	性別	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
マウス	1 mg/kg (静脈内)	遊離形	雌	4	18.0±3.43	0.42 (0.08, 3)	290±35.0	45±4	3.49±0.39	77±7
			雄	5	20.6±0.82	0.08 (0.08, 0.08)	320±41.4	49±8	3.17±0.45	77±19
	1 mg/kg (皮下)		雌	5	7.43±1.15	24 (24, 24)	341±47.5	43±3	—	—
			雄	5	4.87±0.35	24 (24, 24)	236±27.4	38±5	—	—
	0.5 mg/kg (皮下)	遊離形	雄	6	3.10±1.61	24 (6, 24)	190±108	33±3	—	—
		結合形	雄	6	0.54±0.13	72 (72, 72)	140±33	114±18	—	—
	1 mg/kg (皮下)	遊離形	雄	6	4.50±0.79	24 (6, 24)	286±49.9	25±3	—	—
		結合形	雄	6	0.77±0.11	120 (72, 168)	235±13	149±13	—	—
	2.5 mg/kg (皮下)	遊離形	雄	6	11.7±2.19	24 (6, 24)	989±166	26±8	—	—
		結合形	雄	6	1.60±0.84	168 (168, 168)	614±460	163±25	—	—
	10 mg/kg (皮下)	遊離形	雄	6	82.0±49.4	24 (24, 24)	8,817±4,789	61±3	—	—
		結合形	雄	6	1.79±0.10	168 (168, 240)	779±112	169±16	—	—
25 mg/kg (皮下)	遊離形	雄	6	169±16.3	24 (24, 24)	22,623±2,808	62±4	—	—	
	結合形	雄	6	2.04±0.26	336 (240, 336)	1,061±163	185±48	—	—	
ラット	1 mg/kg (静脈内)	遊離形	雌	5	21.0±2.85	0 (0, 1)	448±89.5	55±9	2.31±0.46	48±5
			雄	5	20.6±2.28	0 (0, 1)	477±29.0	52±11	2.10±0.12	55±8
	1 mg/kg (皮下)		雌	5	3.17±1.17	24 (24, 24)	174±55.5	45±9	—	—
			雄	5	2.03±0.54	24 (24, 24)	130±27.8	45±9	—	—
	0.75 mg/kg (皮下)		雌	5	1.88±0.54	24 (24, 24)	96.8±28.5	47±13	—	—
			雄	5	1.97±0.55	24 (24, 48)	130±24.9	45±7	—	—
	1.5 mg/kg (皮下)		雌	5	5.64±1.78	24 (24, 48)	375±96.4	32±2	—	—
			雄	5	3.62±0.86	48 (24, 72)	314±76.4	31±8	—	—
	5 mg/kg (皮下)		雌	5	30.9±7.74	48 (24, 48)	2,881±615	46±10	—	—
			雄	4	19.3±1.83	48 (48, 48)	1,982±338	39±7	—	—
	15 mg/kg (皮下)		雌	5	56.6±9.93	24 (24, 48)	7,033±1,126	46±11	—	—
			雄	5	36.6±13.1	48 (24, 48)	5,016±2,229	53±21	—	—
サル	5 mg/kg (静脈内)	遊離形	雌	3	145±27.1	—	10,221±2,075	111±40	0.50±0.10	65±17
			雄	3	218±25.1	—	10,249±1,249	85±16	0.49±0.06	60±2
	0.75 mg/kg (皮下)		雌	3	2.96±2.22	48 (8, 72)	423±165	59±21	—	—
			雄	3	4.34±1.79	48 (10, 48)	599±259	51±18	—	—
	1.5 mg/kg (皮下)		雌	3	7.00±2.80	48 (48, 72)	1,117±325	41±5	—	—
			雄	3	5.98±2.96	96 (24, 96)	1,061±520	48±14	—	—
	5 mg/kg (皮下)		雌	3	39.8±17.5	24 (12, 72)	9,324±3,635	120±14	—	—
			雄	3	32.7±8.8	48 (12, 72)	8,084±1,525	116±26	—	—
	15 mg/kg (皮下)		雌	3	89.9±25.8	48 (12, 72)	22,839±4,400	113±32	—	—
			雄	3	112±6.44	24 (10, 24)	25,919±6,428	90±49	—	—

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）、遊離形：遊離形本薬、結合形：結合形本薬、—：算出せず

4.2.2 反復投与

雌雄サルに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 1 週間に 1 回、13 週間反復静脈内投与し、血漿中遊離形本薬濃度が検討された（表 14）。本薬の C_{max} 及び AUC_{7days} は、1 及び 13 回目投与時のいずれにおいても、検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加した。また、13 回目投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{7days} は、1 回目投与時と比較して高値を示した。本薬の C_{max} 及び AUC_{7days} に明確な性差は認められなかった。

抗アフリベルセプト抗体は、本薬投与開始後に 10 mg/kg 群の 2 例及び 30 mg/kg 群の 3 例の血清中で検出された。

表 14 遊離形本薬の PK パラメータ（雌雄サル、反復静脈内投与）

投与回	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{7days} (µg·h/mL)
1	3	雌	4	80.7±3.12	4,160±215
		雄	4	79.8±24.0	4,060±723
	10	雌	8	227±38.0	12,600±2,250
		雄	8	232±39.0	14,500±2,520
	30	雌	8	791±138	44,600±5,820
		雄	8	973±156	51,200±6,220
13	3	雌	3	150±29.2	8,240±1,380
		雄	4	118±27.2	7,000±1,980
	10	雌	8	400±98.3	24,200±7,380
		雄	6	479±110	30,600±4,520
	30	雌	7	1,260±313	80,000±21,300
		雄	6	1,370±250	87,100±15,900

平均値±標準偏差

4.3 分布

申請者は、マウス、ラット及びサルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の V_{ss}（4.2.1 参照）について、マウス、ラット及びサルの血漿容積（それぞれ 50、31.2 及び 44.8 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であったこと等から、本薬は、組織移行性が低く、主に循環血中に分布すると考える旨を説明している

また、申請者は、ヒト IgG が新生児型 Fc 受容体を介して胎盤を通過すること（日薬理誌 2010; 136: 280-4）等から、ヒト IgG1 の Fc 領域を有する本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考え旨を説明している。

4.4 代謝

申請者は、本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路等を介して消失することから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝に関する検討を実施していない旨を説明している。

4.5 排泄

腎摘出²⁾又は疑似手術を施した雌性ラットに、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中遊離形本薬濃度が検討された（表 15）。その結果、腎摘出²⁾群と疑似手術群との間で遊離形本薬の PK に明確な差異は認められなかった。当該結果、及び本薬はタンパク分解経路等を介して消失することを考慮すると、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

表 15 遊離形本薬の PK パラメータ（腎摘出又は疑似手術後の雌性ラット、単回静脈内投与）

処置	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{10h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
腎摘出	10	26.9±3.52	164±17.3	11±3
疑似手術	7	27.3±4.82	164±14.2	17±10

平均値±標準偏差

²⁾ 腎臓の血流を結紮により遮断することによる機能的摘出。

また、申請者は、ヒト IgG1 モノクローナル抗体が乳汁中に移行すること (Breastfeed Med 2016; 11: 100-1) から、ヒト IgG1 の Fc 領域を有する本薬はヒト乳汁中に排泄される可能性があると考えを説明している。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験では、特記した試験を除き、本薬は 6.67%精製白糖及び 0.033%ポリソルベート 20 を含有する生理食塩液 (pH6.0) を溶媒として投与された。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回静脈内投与毒性試験

SD ラット (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒: ■%精製白糖及び ■%ポリソルベート 20 を含有する生理食塩液 (pH■))、50、150 及び 500 mg/kg が単回静脈内投与された。投与後 2 週間の観察期間が設定され、死亡例は認められなかった。50 mg/kg 以上の群の雄で投与 8 日目まで平均体重増加量及び平均摂餌量の減少が認められたが、試験終了時までには回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 500 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験ではマウス、ラット及びサルが用いられたが、マウス及びラットでは抗アフリペルセプト抗体産生が認められたこと、並びにラット反復皮下投与毒性試験において抗アフリペルセプト抗体産生に起因すると考えられる糸球体腎炎による一般状態の悪化や死亡例が認められたことから、マウス及びラットは本薬の長期投与毒性評価に用いる動物種として適さないと判断された。したがって、マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験の記載は省略する。

5.2.1 サル 13 週間反復皮下投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 4~6 例/群) に本薬 0 (溶媒: ■%精製白糖及び ■%ポリソルベート 20 を含有する生理食塩液 (pH■))、1.5、5、15 及び 30 mg/kg/回が 1 週間に 2 回、13 週間 (計 26 回) 皮下投与され、一部の動物では 13 週間の投与終了後に 6 週間の回復期間が設けられた。

1.5 mg/kg 以上の群で赤血球系パラメータ (RBC、Hb 及び Ht) の高値、血清総タンパク、アルブミン及び A/G 比の低値、腎臓の糸球体メサンギウム基質の増加、尿細管の再生、副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、軟骨基質の変性、軟骨細胞柱の崩壊、骨端軟骨の肥厚並びに横行性の軟骨下骨板形成、5 mg/kg 以上の群でグロブリン、血清 BUN、コレステロール及びトリグリセリドの高値、尿中タンパクの高値、並びに尿細管内のタンパク円柱、30 mg/kg 群で ALT、AST 及び γ -GTP の高値、胆管過形成並びに慢性胆管炎が認められた。うち、15 mg/kg 以上の群で認められた赤血球系パラメータの高値及び卵巣の所見、並びに 30 mg/kg 群で認められた腎臓、骨及び副腎の所見は 6 週間

の回復期間中に完全には回復せず、回復期間が設けられた群の 30 mg/kg 群の雄 1/2 例では ALP の高値が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 1.5 mg/kg/回未満と判断された。

5.2.2 サル 4 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5～8 例/群）に本薬 0（溶媒）、2、10 及び 30 mg/kg/回が 1 週間に 1 回、4 週間（計 4 回）静脈内投与され、一部の動物では 4 週間の投与終了後に 6 週間の回復期間が設けられた。

2 mg/kg 以上の群で赤血球系パラメータ（RBC、Hb 及び Ht）の高値、腎臓の糸球体メサンギウム基質の増加、大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、骨端軟骨の肥厚、横行性の軟骨下骨板形成及び副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、10 mg/kg 以上の群で血清総タンパク、血清アルブミン及び A/G 比の低値、BUN 高値、尿中タンパクの高値、大腿骨における軟骨基質の変性並びに卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、30 mg/kg 群で総コレステロールの高値及び大腿骨における軟骨細胞柱の崩壊が認められた。うち、30 mg/kg 群で認められた腎臓及び骨の所見は 6 週間の回復期間中に完全には回復しなかった。

申請者は、本試験で認められた糸球体の所見について、以下のように説明している。

- 糸球体における IgG、IgM 及び補体の沈着が免疫組織化学染色法により認められなかったことから、抗アフリベルセプト抗体産生に関連する変化ではないと考える。
- VEGF はメサンギウム細胞の生存及び分化等に関連していると考えられること（J Am Soc Nephrol 2006; 17: 724-35 等）から、糸球体メサンギウム基質の増加は、本薬投与による VEGF の欠乏に起因して生じた可能性があると考ええる。

以上より、本試験における無毒性量は 2 mg/kg/回未満と判断された。

5.2.3 サル 13 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 4～8 例/群）に本薬 0（溶媒）、3、10 及び 30 mg/kg/回が 1 週間に 1 回、13 週間（計 13 回）静脈内投与され、一部の動物では 13 週間の投与終了後に 13 週間の回復期間が設けられた。

10 mg/kg 群の雄 1/8 例及び 30 mg/kg 群の雌雄各 1/8 例がそれぞれ胃炎、急性膵炎及び良性骨腫瘍のため瀕死状態となり、切迫屠殺されたが、本薬投与との関連はないと判断されている。生存例では、3 mg/kg 以上の群で円背位、赤色鼻分泌物、鼻の浮腫、大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、軟骨基質の変性、軟骨細胞柱の崩壊及び横行性の軟骨下骨板形成、両側腎蒼白、腎臓の糸球体メサンギウム細胞の増加、副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、子宮及び卵巣の重量低値、卵巣の成熟卵胞の減少及び黄体の消失、並びに腸の粘膜下組織の限局性血管炎、10 mg/kg 以上の群で、摂餌量の減少、体重及び体重増加量の低値、赤血球系パラメータ（RBC、Hb 及び Ht）の高値、アルブミン及び A/G 比の低値、尿中タンパク及びミクロアルブミンの高値、脊柱後弯症、大腿骨における骨端軟骨の肥厚、卵巣の顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、並びに心臓の限局性血管炎、30 mg/kg 群で血清リンの低値、トリグリセリドの高値、副腎重量の低値及び膀胱の限局性血管炎が認められた。うち、10 mg/kg 以上の群で認められた腎臓、骨及び卵巣の所見は 13 週間の回復期間中に完全には回復しなかった。また、回復期間終了時に脊柱後弯症が認められた動物で胸部及び腰部の傍脊椎骨格筋の筋線維の萎縮、変性及び壊死が認められた。

申請者は、本試験で認められた糸球体の所見について、以下のように説明している。

- 腎臓の電子顕微鏡検査において、ポドサイト（上皮細胞）の終末足突起間の濾過スリット膜の減少又は喪失並びに細胞質小孔形成の不規則性を伴った内皮細胞の肥大及び腫脹が認められたことから、本薬は糸球体の濾過機能に影響を及ぼす可能性がある。
- 糸球体における IgG、IgM 及び補体の沈着が免疫組織化学染色法により認められており、糸球体の損傷により当該成分が糸球体内に蓄積した可能性がある。

以上より、本試験における無毒性量は 3 mg/kg/回未満と判断された。

5.2.4 サル 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒）、3、10 及び 30 mg/kg/回が 1～15 週目は 1 週間に 1 回、16～27 週目は 2 週間に 1 回、6 カ月間（計 21 回）静脈内投与され、一部の動物では 6 カ月間の投与終了後に 5 カ月間の回復期間が設けられた。

3 mg/kg 群の雄 1/6 例が本薬投与に関連した一般状態の悪化に伴い試験 182 日目に切迫屠殺された。屠殺例では鼻出血に伴う著しい貧血、白血球数、網状赤血球数及び好中球数の増加、血小板数の減少、壊死性炎症を伴う鼻中隔及び鼻甲介の萎縮及び消失等が認められた。10 及び 30 mg/kg/回群では切迫屠殺例及び死亡例は認められなかった。生存例では 3 mg/kg 以上の群でくしゃみ、鼻口部及び下顎の腫脹、痂皮形成又は発赤、被毛赤色化、皮膚乾燥、異常姿勢、円背位、食欲減退、削瘦、活動性低下及び体重低値、フィブリノーゲンの高値、血小板数、網状赤血球数及び赤血球系パラメータ（RBC、Hb 及び Ht）の高値、コレステロール及び C-反応性タンパクの高値、 γ -GTP、AST、ALP 及び ALT の高値、尿タンパク及びミクログロブリンの高値、全身及び大腿骨の骨塩量の低下、骨代謝マーカー（C-及び N-テロペプチド）の低値、椎骨関節面の変形性関節症、大腿骨及び腸骨の骨膜反応の頻度増加、軟骨細胞層の肥厚及び血管の増生及び変性、大腿骨及び脛骨の骨軟骨性外骨腫、軸性筋の筋線維萎縮を伴う脊柱（頸椎、胸椎及び腰椎）の骨軟骨性外骨腫及び脊柱の骨軟骨性外骨腫に惹起されたと考えられる脊柱後弯症、脊柱の軟骨性化生、腎臓の糸球体症、糸球体係蹄における過ヨウ素酸シッフ反応陽性物質増加、副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、卵巣重量の低値、卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、子宮内膜及び筋層の萎縮、鼻中隔及び鼻甲介の萎縮及び消失、鼻腔の壊死性炎症、鼻腔の軟骨細胞の活性化、鼻腔粘膜呼吸上皮の変性、鼻腔の出血、化膿性滲出物、血管の増生及び血栓、並びに脳脈絡叢のマクロファージ浸潤、10 mg/kg 以上の群で十二指腸粘膜の萎縮及び潰瘍、心臓、脾臓、十二指腸及び胆嚢における血管の増生、変性及び線維化、子宮重量の低値、並びに膈上皮萎縮、30 mg/kg で脳の血管変性及び線維化、肝臓の門脈域の炎症並びに門脈周囲の壊死が認められた。うち、骨軟骨性外骨腫、鼻腔及び脳の所見、脾臓及び胆嚢における血管の増生及び変性、並びに十二指腸及び肝臓の所見は回復期間中に完全には回復しなかった。なお、回復期間中に 10 mg/kg 群の雄 1/2 例で眼底検査では異常は認められなかったが、瞳孔拡大、垂直眼振、機能的盲目状態、脳神経（第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ）の神経膠症を伴う神経線維変性及び慢性神経周囲炎が認められた。当該所見について、副鼻腔の炎症が視神経炎等を誘発することが知られていること（Am J Neuroradiol 1996; 17: 669-75 等）から、鼻腔及び副鼻腔の炎症に起因する二次的変化と考えられる、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は 3 mg/kg/回未満と判断された。なお、3 mg/kg/回群における AUC (348 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)³⁾ は、臨床曝露量⁴⁾ の約 1.3 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 受胎能に関する試験

受胎能に関してはサル 6 カ月静脈内投与試験 (5.2.4 参照) において評価された。カニクイザル (雌雄各 6 例/群、うち、雌雄各 2 例/群で回復性を検討) に本薬 0 (溶媒)、3、10 及び 30 mg/kg/回が 1~15 週目は 1 週間に 1 回、16~27 週目は 2 週間に 1 回、6 カ月間 (計 21 回) 静脈内投与され、一部の動物では 6 カ月間の投与終了後に 5 カ月間の回復期間が設けられた。

雌では 3 mg/kg 以上の群でプロゲステロン及びインヒビン B の減少、FSH の増加を伴う無月経及び不規則な月経、卵巢重量の低値、卵巢の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、並びに子宮内膜及び筋層の萎縮、10 mg/kg 以上の群でエストラジオールの減少、子宮重量低値及び膈上皮萎縮が認められた。なお、卵巢の所見は投与後 18 週間以内に回復した。

雄では 3 mg/kg 以上の群で精子の運動性低下及び形態異常が認められたが、いずれも投与終了後 13 週間以内に回復した。なお、雄性生殖ホルモン (FSH、LH 及びテストステロン) に対する本薬の影響は認められなかった。

以上より、本試験における受胎能に関する無毒性量は 3 mg/kg/回未満と判断された。

申請者は、本試験で認められた雌の卵巢及びホルモンへの影響について、以下のように説明している。

本試験及びサル反復投与毒性試験 (5.2.1~5.2.4 参照) で認められた卵巢の成熟卵胞の減少等の所見は、VEGF/VEGFR 経路の阻害により内皮細胞増殖及び莢膜血管の新生が阻害されることと関連した所見であると考え (PNAS 2013; 110: 12018-23、J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 768-72 等)。また、雌で認められたホルモンの変化については、卵胞の発育阻害に起因する二次的変化として生じたものとする (Anim Reprod Sci 2011; 124: 229-36、J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5811-8)。したがって、本薬の臨床使用時に排卵機能に影響を及ぼす可能性があるため、女性患者に本薬を投与する場合には、本薬による治療中及び本薬最終投与後一定期間、避妊する必要があることについて注意喚起する必要があると考える。

また、申請者は、本試験で認められた雄の精子への影響について、以下のように説明している。

³⁾ 臨床試験における本薬を Q2W で投与した際の AUC_{last} と比較するために、27 週間の投与期間中に得られたすべての $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ の平均値を 2 倍した値。

⁴⁾ 日本人の癌患者に本薬 4 mg/kg を Q2W で投与した際の初回投与後の AUC_{last} は 269 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった (TCD10794 試験)。

VEGF が精子形成及び精子運動能に関与することが示唆されていること (Mol Cell Endocrinol 1997; 131: 9-20、Reproductive BioMedicine Online 2009; 19: 784-8 等)、並びに本試験において雄性ホルモンに対する影響が認められなかったことを踏まえると、本試験において本薬が精子形成及び精子の運動能に直接影響を与えた可能性がある。したがって、本薬の臨床使用時に精子形態異常等が発現する可能性があるため、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に本薬を投与する場合には、本薬による治療中及び本薬最終投与後一定期間、避妊する必要があることについて注意喚起する必要があると考える。

5.5.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

雌性 NZW ウサギ (22~26 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、15 及び 60 mg/kg/回を妊娠 6~18 日目に 3 日に 1 回 (計 5 回) 静脈内投与され、3 例が流産のため切迫屠殺された。生存例の母動物では 3 mg/kg 以上の群で体重増加量の減少、15 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量の減少、60 mg/kg 群で流産、早期吸収胚数の高値、着床後死亡数の高値及び生存胎児数の低値が認められた。3 mg/kg 群で認められた体重増加量の減少は一過性 (妊娠 21 日まで) であったこと、妊娠 21 日以降の平均体重増加量は対照群と同程度であったこと等から毒性学的意義は低いと判断された。

胎児では 3 mg/kg 以上の群で全身浮腫、肺動脈及び大動脈弓拡張並びに不完全骨化 (肋骨、距骨等)、15 mg/kg 群で無指、60 mg/kg 群で腹壁破裂、鎖肛、短尾、片側性小眼球、腸閉塞及び尿管拡張、心臓の奇形 (心室中隔欠損、房室弁欠損及び心室狭小又は拡大)、大血管及び動脈の奇形 (肺動脈閉鎖又は狭小、大動脈騎乗、肺動脈枝減少、大動脈管の欠損又は狭小等) 並びに骨格奇形 (頭頂間骨の欠損及び小型化、腰椎弓及び腰椎体の過剰、仙椎弓及び仙椎体の欠損、尾椎癒合、肋骨癒合及び胸骨分節癒合等) が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物に対して 3 mg/kg/回、胚胎児発生に対して 3 mg/kg/回未満と判断された。なお、3 mg/kg 群における AUC_{last} ($80.6 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) は、臨床曝露量の 0.3 倍⁴⁾であった。

5.5.3 幼若サルを用いた反復静脈内投与毒性試験

2~2.5 歳の幼若カニクイザル (雌雄各 3~5 例/群) に本薬 0、0.5、3、30 mg/kg/回が 1 週間に 1 回、3 カ月間 (計 13 回) 静脈内投与され、一部の動物では 3 カ月間投与終了後に 5 カ月間の回復期間が設けられた。

0.5 mg/kg 以上の群で鼻腔の呼吸上皮の変性及び再生、嗅上皮の変性、再生及び壊死、並びに鼻腔における出血及び化膿性滲出物、3 mg/kg 以上の群で鼻口部の赤色分泌物、被毛の赤色化、皮膚発赤、血清総タンパク、アルブミン、クレアチニン及びコレステロールの高値、骨吸収マーカー (C-及び N-テロペプチド) の低値、骨密度の低下、骨端軟骨の肥厚、鼻腔の好酸性軟骨及び活性化軟骨細胞、脊柱の骨軟骨性外骨腫、卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、脳における脈絡叢におけるマクロファージ浸潤、脳脈絡叢内の慢性血管変性及び線維化、腎臓の糸球体係蹄における過ヨウ素酸シッフ反応陽性物質の増加並びに副腎皮質の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、30 mg/kg で活動性低下、円背位、くしゃみ、グロブリン高値、A/G 比低値及び尿中ミクロアルブミンの高値、雌で下垂体相対重量の高値、鼻中隔の軟骨細胞の肥大、篩骨甲介の破骨細胞性吸収の増加、大腿骨の骨軟骨性外骨腫、軸性筋の筋線維萎縮、腎臓の糸球体症、肝門脈周囲の壊死及び炎症、十二指腸並びに胆嚢及び注射部位の血管の増生及び変性が認められた。回復群において、30 mg/kg 群で頸椎の癒合、並びに ALP 及び血清リンの高値が認

められた。30 mg/kg 群の脊柱の骨軟骨性外骨腫、軸性筋の筋線維萎縮、並びに鼻腔の呼吸上皮及び嗅上皮の変性及び再生については回復性が認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は 0.5 mg/kg/回未満と判断された。

5.6 局所刺激性試験

申請者は、サル 4 週間、13 週間及び 6 カ月間反復静脈内投与試験（5.2.2～5.2.4 参照）において本薬の局所刺激性を評価した結果、注射部位の病理組織学的所見が認められなかった旨を説明している。

また、ウサギ局所刺激性試験が実施された。

5.6.1 ウサギ局所刺激性試験

NZW ウサギ（雌 3 例/群）に臨床試験用製剤 0（溶媒：■ mmol/L リン酸ナトリウム、■ mmol/L クエン酸ナトリウム、■ mmol/L 塩化ナトリウム、■ % 精製白糖及び ■ % ポリソルベート 20 を含有する水溶液（pH ■））及び 24.4 mg/mL、■ 製剤 0（溶媒：■ mmol/L ■、■ % ■、■ % ■ 及び ■ % ■ を含有する水溶液（pH ■））、25 及び 100 mg/mL 並びに生理食塩液が静脈内に 1 mL、筋肉内及び皮下に 0.5 mL 投与され、注射部位の反応の評価、8 日間の観察期間後に注射部位の病理組織学的検査等が実施された結果、本薬の投与に関連した所見は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 ヒト組織交差反応性試験

35 種のヒト組織パネルを用いて、ビオチン標識した本薬の組織結合性が検討された結果、いずれの組織においても本薬の特異的な結合は認められなかった。

5.7.2 溶血に対する影響に関する試験

サル及びヒトの全血、血漿及び血清に本薬 0.69～8.00 mg/mL が添加され、全血の溶血誘発能、血漿及び血清における凝集誘発能の有無が検討された結果、溶血及びタンパク沈殿物は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の妊婦等への投与を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦への投与について

機構は、申請時に提出された添付文書（案）において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与する旨の注意喚起が設定されていたことから、当該注意喚起の設定の理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の標的分子である VEGF は胎児発生に関与すること（Organogenesis 2008; 4: 247-56 等）、並びに妊娠維持及び羊水量の調節に重要な役割を果たしていること（J Soc Gynecol Invest 1997; 4: 169-77）等から、器官形成期における VEGF/VEGFR 経路の阻害により胎児への影響が生じる可能性があると考ええる。また、本薬のウサギ胚・胎児試験において、臨床曝露量以下の用量から催奇形性を含む胎児への影響が認められている（5.5.2 参照）。

以上より、本薬の臨床使用時において胚胎児に対して影響を及ぼす可能性があると考えことから、上記の注意喚起を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記のウサギ胚・胎児試験成績等を踏まえると、本薬投与により催奇形性を含む発生毒性が生じる可能性があると考えことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではなく、当該患者に対する本薬の投与については禁忌とする必要があると判断した。

5.R.2 骨への影響について

機構は、サル反復投与毒性試験（5.2.1～5.2.4 及び 5.5.3 参照）で認められた骨への影響（①骨成長板の変化及び②骨軟骨性外骨腫）のヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①骨成長板の変化については、本薬が VEGF による成長軟骨帯における骨幹端毛細血管侵入（血管新生）を阻害することにより、成長軟骨帯の軟骨増殖及び肥大軟骨細胞の消失のバランスが障害された結果、認められたものとする（J Toxicol Pathol 1999; 27: 78-86、J Toxicol Pathol 2006; 34: 131-47）。しかしながら、本薬の長骨成長板への影響は骨端線が閉鎖していない個体のみで認められており、本申請における本薬の投与対象となる成人では骨端線が閉鎖していることから、本薬の臨床使用時において骨成長板の変化が発現する可能性は低いと考える。

②骨軟骨性外骨腫については、VEGF は骨芽細胞の分化を刺激すること、破骨細胞に作用すること並びに軟骨再吸収及び骨の代謝回転を刺激すること（Immunol Ther Exp 2014; 62: 363-8 等）から、本薬投与による VEGF 枯渇により軟骨吸収等が阻害された結果、認められたものとする。しかしながら、国内外で実施された 17 の臨床試験（国内試験である EFC11885 試験、TCD10794 試験、TED10091 試験及び TED10089 試験を含む）及び海外の製造販売後の使用経験（20 年 月 日データカットオフ）において、外骨腫及び外骨腫に惹起されると考えられる脊柱後弯症（5.2.4 参照）の報告はなされていないことから、本薬の臨床使用時において骨軟骨性外骨腫が発現する可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

骨軟骨性外骨腫に関しては、本薬の臨床使用時において発現する可能性がある重要な潜在的なリスクであると考えことから、サル反復投与毒性試験において骨軟骨性外骨腫が認められたことについては、添付文書を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

結合形本薬の濃度は、遊離形換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 遊離形本薬の測定法

ヒト血漿中の遊離形本薬の定量は、固相化したヒト VEGF-A₁₆₅、マウス抗ヒト VEGFR-1 抗体及び HRP 標識したヤギ抗マウス IgG Fc 領域抗体を用いた ELISA 法により行われ、定量下限値は 15.6 又は 31.3⁵⁾

⁵⁾ 海外第 I 相試験（TED6115 試験及び TED6116 試験）の検体が測定された。

ng/mLであった。

6.1.1.2 結合形本薬の測定法

ヒト血漿中の結合形本薬の定量は、固相化したヤギ抗ヒトVEGF-A₁₆₅抗体、マウス抗ヒトVEGFR-1抗体及びHRP標識したヤギ抗マウスIgG Fc領域抗体を用いたELISA法により行われ、定量下限値は31.5 ng/mLであった。

6.1.1.3 抗アフリベルセプト抗体の測定法

ヒト血清中の抗アフリベルセプト抗体は、以下のいずれかの測定法により定量又は検出された。

- ① 固相化したヒトVEGFR由来の遺伝子組換えタンパク⁶⁾ 及びHRP標識したマウス抗ヒトIgG F (ab')₂ 領域抗体を用いたELISA法（定量下限：238.4 ng/mL）
- ② 固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光法（検出感度：5.4 ng/mL）

上記①の測定法は、海外第Ⅰ相試験（PDY6655試験、PDY6656試験、TCD6117試験、TCD6118試験、TCD6119試験、TCD6120試験、TCD6121試験、TED6115試験及びTED6116試験）、上記②の測定法は、海外第Ⅰ相試験（TES10897試験）、国内第Ⅰ相試験（TCD10794試験）、並びにすべての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において用いられた。

ヒト血清中の抗アフリベルセプト中和抗体の検出は、ヒト血清に、本薬及びVEGFを添加し、それぞれ20及び1時間、4℃でインキュベートした後に、固相化したマウス抗ヒトVEGF抗体、ビオチン標識したヤギ抗ヒトVEGF抗体及びHRP標識したストレプトアビジンを用いたELISA法により行われ、検出感度は940 ng/mLであった。

申請者は、検体中の本薬が抗アフリベルセプト抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

臨床試験における抗アフリベルセプト抗体の検出は、各サイクルの投与前に行われた。上記①の測定法については、抗アフリベルセプト抗体の測定に影響を及ぼさない本薬濃度が検討されなかったことから、検体中の本薬が抗アフリベルセプト抗体の測定に影響を及ぼした可能性は不明である。一方、上記②の測定法については、当該測定法が用いられた臨床試験のうち、海外第Ⅲ相試験（VELOUR試験）及び国内第Ⅰ相試験（TCD10794試験）における本薬のC_{min}の最高値（それぞれ127.0及び33.2 µg/mL）が、抗アフリベルセプト抗体の検出に影響を及ぼさないことが確認されている本薬濃度（20 µg/mL）を上回っていた。したがって、当該臨床試験において、検体中の本薬が抗アフリベルセプト抗体の測定に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4参照）。今般の申請において提出された臨床試験で使用された製剤は、表16のとおりであった。

⁶⁾ ヒト VEGFR-1 の第 2 Ig 領域及びヒト VEGFR-2 の第 3 Ig 領域を含有する遺伝子組換えタンパク。

製法Aから申請製法に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、それぞれの製法の変更前後で原薬は同等/同質であると判断された（2.1.4参照）。

表16 各臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	試験名
A	国内第Ⅰ相試験（TCD10794試験及び TED10089試験）、海外第Ⅰ相試験（TCD6117試験、TCD6118試験、TED6115試験及び TED6116試験）
B	国内第Ⅰ相試験（TCD10794試験及び TED10089試験）、海外第Ⅰ相試験（PDY6655試験、PDY6656試験、TCD6118試験、TCD6120試験、TED6115試験及び TED6116試験）
C	国内第Ⅰ相試験（TCD10794試験）、海外第Ⅰ相試験（TCD6118試験、TCD6119試験、TCD6120試験及び TCD6121試験）、海外第Ⅱ相試験（EFC6125試験）、海外第Ⅲ相試験（VELOUR 試験）
D	国内第Ⅰ相試験（TCD10794試験）、国内第Ⅱ相試験（EFC11885試験）、海外第Ⅰ相試験（TCD6118試験、TCD6119試験、TCD6120試験、TCD6121試験及び TES10897試験）、海外第Ⅱ相試験（ARD6122試験、ARD6123試験、ARD6772試験及び EFC6125試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EFC11338試験）、海外第Ⅲ相試験（VELOUR 試験）
申請製法	国内第Ⅱ相試験（EFC11885試験）

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤（①FOLFIRI、②LV5FU2-CPT11 及び③DOC）との併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2-2：TCD10794 試験＜2009 年 6 月～2012 年 6 月＞）

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、FOLFIRI との併用で、本薬 2 又は 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、遊離形及び結合形本薬の血漿中濃度が検討された。

初回投与時の遊離形本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。検討された用量範囲において、 C_{max} 、 AUC_{14days} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した。4 mg/kg 群において、第 1 及び 4 サイクルにおける遊離形本薬の C_{min} （幾何平均値（変動係数%））はそれぞれ 7.09（39） $\mu\text{g/mL}$ 及び 14.5（36） $\mu\text{g/mL}$ であり、第 4 サイクル以降に概ね一定となったことから、遊離形本薬濃度は、第 4 サイクルまでに定常状態に達すると考える、と申請者は説明している。また、4 mg/kg 群において、第 1 及び 4 サイクルの結合形本薬の C_{min} （幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ 1.85（14） $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.46（15） $\mu\text{g/mL}$ であり、第 4 サイクル以降に概ね一定となった。

抗アフリペルセプト抗体の測定が実施された 16 例において、本薬投与後の血清中に抗アフリペルセプト抗体は検出されなかった。

表 17 初回投与時の遊離形本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (day)	AUC_{14days} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_d (L)
2	3	40.5 (18)	0.09 (0.08, 0.09)	139 (17)	161 (18)	4.81 (28)	0.71 (24)	4.38 (17)
4	13	69.7 (28)	0.08 (0.04, 0.17)	251 (36)	366 (27) ^{*2}	5.54 (14) ^{*2}	0.66 (19) ^{*2}	4.68 (20) ^{*2}

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=8

6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：EFC11885 試験＜2013 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2015 年 8 月 ■ 日]）

L-OHPを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者62例(PK解析対象は62例)を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、FOLFIRIとの併用で、本薬4mg/kgをQ2Wで静脈内投与することとされた。初回投与時の血漿中遊離形本薬のPKパラメータは表18のとおりであった。

抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された62例において、本薬投与後の血清中に抗アフリベルセプト抗体は検出されなかった。

表18 初回投与時の遊離形本薬のPKパラメータ

C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (day)	AUC _{14days} (μg・day/mL)	AUC _{inf} (μg・day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
89.3 (18)	0.07 (0.04, 0.09)	308 (17)	349 (17)	4.42 (15)	0.69 (28)	3.37 (31)

幾何平均値(変動係数%)、n=10、*：中央値(範囲)

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第I相試験(CITD 5.3.3.2-1：TED6115試験<2011年11月～2012年12月>)

進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫患者57例(PK解析対象は57例)を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬0.3～7.0mg/kgを第1及び15日目に静脈内投与することとされ、遊離形及び結合形本薬の血漿中濃度が検討された(表19)。

0.3～2mg/kgの用量範囲において、用量の増加に伴い遊離形本薬のCLは低下し、遊離形本薬のAUC_{last}及びAUC_{inf}は用量比を上回って増加した。当該理由について、結合形本薬のAUC_{last}が0.3～2mg/kgの用量範囲で増加し、2～7mg/kgの用量範囲で概ね一定となったことを考慮すると、本薬の用量増加に伴いVEGFへの結合を介した消失経路が飽和したことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。2～7mg/kgの用量範囲において、遊離形本薬のAUC_{last}及びAUC_{inf}は概ね用量に比例して増加した。また、検討された用量範囲において、遊離形本薬のC_{max}は概ね用量に比例して増加した。

抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された57例において、本薬投与後の血清中に抗アフリベルセプト抗体は検出されなかった。

表 19 初回投与時の遊離形及び結合形本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	測定 対象	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{last} (μg・day/mL)	AUC _{inf} (μg・day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
0.3	遊離形	3	3.99 (9)	0.04 (0.04, 0.13)	8.90 (15)	9.27 (15)	1.68 (21)	1.84 (42)	4.40 (29)
	結合形	3	0.57 (5)	9.96 (7.03, 9.98)	5.53 (5)	—	—	—	—
1.0	遊離形	7	17.2 (31)	0.04 (0.04, 0.12)	43.2 (47)	45.6 (54)	2.35 (50)	1.64 (51)	5.75 (22)
	結合形	7	1.18 (29)	9.98 (7.0, 14.0)	9.67 (30)	—	—	—	—
2.0	遊離形	6	34.3 (11)	0.04 (0.04, 0.08)	105 (30)	117 (35)	3.45 (42)	1.09 (31)	5.47 (21)
	結合形	6	1.51 (32)	13.5 (9.01, 13.9)	11.8 (41)	—	—	—	—
3.0	遊離形	7	46.7 (30)	0.08 (0.04, 0.13)	174 (30)	210 (34)	5.54 (38)	1.05 (48)	7.40 (33)
	結合形	7	1.68 (23)	13.9 (7.08, 23.0)	15.3 (38)	—	—	—	—
4.0	遊離形	7	90.6 (43)	0.05 (0.04, 0.21)	199 (31)	291 (15)	5.42 (18)	1.04 (38)	7.43 (38)
	結合形	7	1.16 (45)	9.99 (3.04, 14.0)	10.0 (38) ^{*2}	—	—	—	—
5.0	遊離形	4	82.4 (34)	0.05 (0.02, 0.09)	265 (69)	362 (64)	6.99 (38)	1.08 (65)	9.50 (31)
	結合形	4	1.90 (25)	10.5 (6.98, 21.8)	12.7 (18) ^{*3}	—	—	—	—
7.0	遊離形	12	155 (21)	0.08 (0.04, 0.38)	458 (44) ^{*4}	557 (46) ^{*4}	4.87 (37) ^{*4}	0.85 (39) ^{*4}	5.88 (29) ^{*4}
	結合形	13	2.20 (37)	14 (7.02, 27.9)	20.3 (26) ^{*5}	—	—	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=5、*3: n=2、*4: n=11、*5: n=10、遊離形: 遊離形本薬、結合形: 結合形本薬、—: 算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2: TED6116 試験<20 年 月～20 年 月>)

進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫患者 43 例 (PK 解析対象は 43 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.3～7.0 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、遊離形及び結合形本薬の血漿中濃度が検討された。その結果、結合形本薬に対する遊離形本薬の C_{min} の比⁷⁾ (算術平均値) は、本薬 0.3、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 及び 7.0 mg/kg 投与時にそれぞれ 0、0.26、0.84、2.17、3.88、4.09 及び 4.68 であった。

抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された 36 例において、本薬投与後の血清中に抗アフリベルセプト抗体は検出されなかった。

6.2.2.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: VELOUR 試験<2007 年 11 月～実施中 [データカットオフ日: 2011 年 2 月 日]>)

L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 1,226 例 (PK 解析対象は 500 例) を対象に、FOLFIRI との併用投与時の本薬の有効性及び安全性等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、FOLFIRI との併用で、本薬 4 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与することとされ、遊離形及び結合形本薬の血漿中濃度が検討された。その結果、第 1 及び 4 サイクルにおける血漿中遊離形本薬の C_{min} (算術平均値 (変動係数%)) は、それぞれ 5.1

⁷⁾ 本薬投与開始 2 週間後から投与終了までの期間における、遊離形及び結合形本薬の C_{min} の中央値に基づき算出された。

(37.2) $\mu\text{g/mL}$ 及び 9.8 (50.9) $\mu\text{g/mL}$ であり、第 4 サイクル以降に概ね一定となった。また、第 1 及び 6 サイクルにおける血漿中結合形本薬の $C_{\min}$ (算術平均値 (変動係数%)) は、それぞれ 1.6 (39.3) $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.9 (26.4) $\mu\text{g/mL}$ であり、第 6 サイクル以降に概ね一定となった。

本薬群において抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された 591 例のうち、4 例 (0.7%) の血清中で本薬投与後に抗アフリベルセプト抗体が検出された。なお、中和抗体は検出されなかった。

6.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : TES10897 試験<2009 年 4 月~2010 年 11 月>)

進行固形癌患者 88 例 (PK 解析対象は 87 例) を対象に、QTcF に対する本薬の影響を検討することを目的とした二重盲検プラセボ対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 6 mg/kg 又はプラセボと DOC 75 mg/m² (最大量) を Q3W で静脈内投与することとされた。なお、進行固形癌患者を対象に DOC との併用投与時の本薬の PK 等を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (TCD6120 試験) において、本薬 4 mg/kg を初回投与した際の遊離形本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ (幾何平均値 (変動係数%)、n=3) はそれぞれ 124 (36) $\mu\text{g/mL}$ 及び 270 (34) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、本薬 4 mg/kg を単独投与した際の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ (6.2.2.1 参照) と同程度であったこと等から、本試験結果に基づき、本薬の QT/QTc 評価を行うことは可能と考える、と申請者は説明している。

血漿中遊離形本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、第 1 サイクルにおける血漿中遊離形本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。第 3 サイクルにおける血漿中遊離形本薬濃度と ΔQTcF との間に有意な関連が認められ、血漿中遊離形本薬濃度が 100 $\mu\text{g/mL}$ 上昇することに伴い QTcF が 5 ms 延長することが推定されたものの、当該関連に臨床的な意義はないと考える、と申請者は説明している。また、プラセボ群の値で調整した ΔQTcF の最小二乗平均値 [90%CI] (ms) は、3.8 [-1.6, 9.2] であった。

以上より、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

本薬群において抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された 43 例のうち、1 例 (2.3%) の血清中で本薬投与後に抗アフリベルセプト抗体が検出された。なお、中和抗体は検出されなかった。

6.2.4 PPK 解析

国内臨床試験 (TED10089 試験、TCD10794 試験及び EFC11885 試験) 及び海外臨床試験 (TED6115 試験、TED6116 試験、TCD6120 試験、TCD6118 試験、ARD6122 試験、ARD6123 試験、EFC6125 試験、EFC10547 試験、EFC10261 試験及び VELOUR 試験) で得られた本薬の PK データ (1,598 例、8,670 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM version 7.1.2)。なお、遊離形本薬の PK は、2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、4つの PPK 解析⁸⁾の結果に基づき構築された基本モデル⁹⁾に、遊離形本薬の①CL 及び②V1 に対する共変量として、それぞれ①人種（白人及び白人以外、黒人及び黒人以外、アジア人及びアジア人以外、並びに日本人及び日本人以外）及び FOLFIRI との併用、並びに②年齢、アルブミン及び人種を組み込んだモデルを構築した。当該モデルにおいて、遊離形本薬の①CL 及び②V1 に対する有意な共変量が変数減少法により検討された結果、それぞれ①アルブミン、体重、ALP、CrCL、総タンパク、性別及び LV5FU2-CPT11 との併用、並びに②性別、体重及び人種（日本人及び日本人以外）が選択された。

最終モデルにおいて共変量として含まれた、①アルブミン、体重、ALP、CrCL、総タンパク、性別及び LV5FU2-CPT11 との併用、並びに②性別、体重及び人種（日本人及び日本人以外）が遊離形本薬の①CL 又は②V1 に及ぼす影響については、いずれも CL 及び V1 の個体間変動（それぞれ 27.3 及び 20.5%）の範囲内であったこと等から、当該共変量が遊離形本薬の PK に及ぼす影響は限定的である、と申請者は説明している。

また、上記の PPK 解析に基づき、本薬 4 mg/kg を Q2W で投与した際の AUC を推定した結果、初回投与時に対する定常状態の AUC の比は 1.2 であったことから、反復投与により本薬が蓄積する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（VELOUR 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

PPK 解析¹⁰⁾により推定された遊離形本薬の曝露量（第 1 サイクルにおける C_{max} 及び AUC_{336h} 、 AUC_{inf} 、並びに累積 AUC ¹¹⁾）と、OS 及び PFS（IRC 判定）との関連について、比例ハザード回帰モデルを用いて検討された。その結果、検討されたすべての PK パラメータと OS との間、及び第 1 サイクルにおける C_{max} 以外の PK パラメータと PFS との間でそれぞれ有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、OS 又は PFS が延長することが示唆された。

⁸⁾ ①海外臨床試験（TED6115 試験、TED6116 試験、TCD6120 試験、TCD6118 試験、ARD6122 試験、ARD6123 試験及び EFC6125 試験）で得られた本薬の PK データ（433 例、4,005 測定時点）を基に実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version VI）

②上記①の解析で対象とされた 7 試験及び海外臨床試験（EFC10547 試験）で得られた本薬の PK データ（637 例、4,629 測定時点）を基に実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version VI）

③上記②の解析で対象とされた 8 試験及び海外臨床試験（EFC10261 試験）で得られた本薬の PK データ（1,007 例、5,888 測定時点）を基に実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version VI）

④上記③の解析で対象とされた 9 試験及び海外臨床試験（VELOUR 試験）で得られた本薬の PK データ（1,507 例、7,882 測定時点）を基に実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version VI）

なお、上記①～④の PPK 解析において、年齢、ALT、AST、総ビリルビン、身長、人種（白人及び白人以外、黒人及び黒人以外、並びにアジア人及びアジア人以外）、GEM との併用及び FOLFIRI との併用は、遊離形本薬の CL 又は V1 に対する有意な共変量として選択されなかった。

⁹⁾ 遊離形本薬の（i）CL 及び（ii）V1 に対する共変量として、それぞれ（i）アルブミン、体重、ALP、CrCL、総タンパク、性別、LV5FU2-CPT11 との併用及び DOC との併用、並びに（ii）体重、CrCL 及び性別の影響が組み込まれた PPK モデル。

¹⁰⁾ 脚注 8④の PPK 解析。

¹¹⁾ 本薬投与開始から、（i）投与終了後 90 日、（ii）死亡、（iii）疾患進行、（iv）データカットオフ日又は（v）第 2 サイクル終了のいずれか早い時点までの AUC。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

PPK 解析¹⁰⁾により推定された遊離形本薬の曝露量(第1サイクルにおける C_{max} 及び AUC_{336h} 、 AUC_{inf} 、並びに累積 $AUC^{11)}$ と、PK 解析対象集団において第2サイクルまでに少なくとも5イベント以上発現した有害事象(高血圧、発声障害、Grade 2以上のタンパク尿、静脈血栓塞栓症、出血、Grade 3及び4の腎不全、Grade 3及び4の下痢、口内炎及び潰瘍形成、並びに感染症及び寄生虫症)の発現との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、検討されたすべての PK パラメータと高血圧との間、並びに第1サイクルにおける AUC_{inf} 及び累積 $AUC^{11)}$ と出血との間でそれぞれ有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、高血圧又は出血の発現リスクが増加することが示唆された。また、累積 $AUC^{11)}$ と Grade 2以上のタンパク尿との間に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、タンパク尿の発現リスクが低下することが示唆された。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は、高分子化合物(分子量：約 115,000)であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析¹⁰⁾により、本薬 4 mg/kg を Q2W で投与した際の遊離形本薬の AUC_{14days} に及ぼす腎機能¹²⁾の影響を検討した。その結果、腎機能が正常な患者(562例)、軽度腎機能障害患者(322例)、中等度腎機能障害患者(55例)及び重度腎機能障害患者(4例)における遊離形本薬の AUC_{14days} の算術平均値(変動係数%)はそれぞれ 246 (22.4) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、235 (21.5) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、233 (20.5) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 及び 198 (28.0) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ と推定され、腎機能障害患者と腎機能が正常な患者で同程度であったことから、腎機能障害が遊離形本薬の AUC_{14days} に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、ALT、AST 及び総ビリルビンは、遊離形本薬の CL に対する有意な共変量として選択されなかったこと(6.2.4 参照)。

6.2.7 本薬の PK における国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬単独投与時、並びに 5-FU、*dl*-LV 又は *l*-LV 及び CPT-11 との併用投与時における本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 進行固形癌患者を対象に本薬の単独投与又は S-1 との併用投与における本薬の PK 等を検討することを目的とした国内第 I 相試験(TED10089 試験)及び海外第 I 相試験(TED6115 試験)(6.2.2.1 参照)で得られた本薬 2 及び 4 mg/kg 投与時の遊離形本薬の PK パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと(表 20)。
- 国内臨床試験(TCD10794 試験及び EFC11885 試験)(6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照)及び進行固形癌患者を対象に LV5FU2-CPT11 との併用投与における本薬の PK 等を検討することを目的とした海外第

¹²⁾ 正常腎機能：CrCL>80 mL/分、軽度腎機能障害：50<CrCL≤80 mL/分、中等度腎機能障害：30≤CrCL≤50 mL/分、重度腎機能障害：CrCL<30 mL/分に分類。

I 相試験（TCD6118 試験）で得られた本薬 4 mg/kg 投与時の遊離形本薬の PK パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 20）。

表 20 初回投与時の遊離形本薬の PK パラメータ

		試験名	用量 (mg/kg)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・day/mL)	CL (L/day)
本薬単独	日本人	TED10089	2	10	48.0 (46.8)	163 (21.1) *1	0.73 (33.3) *1
	外国人	TED6115	2	6	34.3 (11)	117 (35)	1.09 (31)
	日本人	TED10089	4	3	70.0 (8.5)	263 (25.2)	0.90 (21.3)
	外国人	TED6115	4	7	90.6 (43)	291 (15)	1.04 (38)
FOLFIRI との併用	日本人	TCD10794	4	13	69.7 (28)	366 (27) *1	0.66 (19) *1
	日本人	EFC11885	4	10	89.3 (18)	349 (17)	0.69 (28)
LV5FU2-CPT11 との併用	外国人	TCD6118	4	12	60.4 (36)	274 (34) *2	0.9 (53) *2

幾何平均値（変動係数%）、*1：n=8、*2：n=10

6.2.8 FOLFIRI との薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬と FOLFIRI との併用投与により薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 国内臨床試験（TED10089 試験、TCD10794 試験及び EFC11885 試験）（それぞれ 6.2.7、6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照）で得られた本薬 2 及び 4 mg/kg 投与時の遊離形本薬の PK パラメータに、本薬単独投与時と FOLFIRI との併用投与時との間で明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析において、遊離形本薬の CL に対する有意な共変量として FOLFIRI との併用投与は選択されなかったこと（6.2.4 参照）。
- 本薬、5-FU、dl-LV 又は l-LV 及び CPT-11 の消失経路はそれぞれ異なること（6.2.6 及び「5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg 添付文書」参照、Clin Cancer Res 2001; 7: 2182-94 等）から、本薬が 5-FU、dl-LV 又は l-LV 及び CPT-11 の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗アフリベルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗アフリベルセプト抗体の発現状況が、すべての臨床試験において検討された。抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された外国人患者（1,671例）のうち、63例（3.8%）で抗アフリベルセプト抗体が検出され、17例（1.3%）で中和抗体が認められた。また、抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された日本人患者（91例）において、本薬投与後に抗アフリベルセプト抗体が検出された患者は認められなかった。

申請者は、以下の点を考慮すると、抗アフリベルセプト抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 抗アフリベルセプト抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった海外第Ⅲ相試験（VELOUR 試験）において、抗アフリベルセプト抗体検出例における抗アフリベルセプト抗体の測定時点での血漿中遊離形本薬濃度の範囲は、非検出例における血漿中遊離形本薬濃度の範囲内であったこと（表 21）。

- PPK 解析¹⁰⁾において推定された遊離形本薬の CL（算術平均値（変動係数%））は、抗アフリベルセプト抗体検出例（0.0457（23.3）L/h）と非検出例（0.0434（32.7）L/h）で同程度であったこと。

表 21 本薬 4 mg/kg 投与時の遊離形本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

サイクル	抗アフリベルセプト抗体検出例		抗アフリベルセプト抗体非検出例	
	n	C _{min}	n	C _{min}
1	1	5.45	42	0.08～9.03
2	4	0.27～9.68	290	0.06～127
6	1	7.98	175	0.02～21

最小値～最大値（n=1 の場合は個別値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①本薬の PK に対する抗アフリベルセプト抗体の影響を検討するための試験成績は限られていること、及び②海外第Ⅲ相試験（VELOUR 試験）で用いられた抗アフリベルセプト抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗アフリベルセプト抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性が否定できないこと（6.1.1.3 参照）を考慮すると、現時点において、抗アフリベルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考ええる。したがって、抗アフリベルセプト抗体の発現が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 22 に示す国内第Ⅰ相試験 2 試験、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 22 に示す海外第Ⅰ相試験 10 試験、海外第Ⅱ相試験 4 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の計 15 試験が提出された。

表 22 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	TED10089	I	進行固形癌患者	13	S-1（1回 40 mg/m ² 1日 2回経口投与）との併用で、本薬 2 又は 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		TCD10794	I	化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	16	FOLFIRI との併用で、本薬 2 又は 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		EFC11885	II	L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	62	FOLFIRI との併用で、本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	VELOUR	III	L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	1,226 ①612 ②614	FOLFIRI との併用で、 ①本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	TED6115	I	進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫患者	57	本薬 0.3、1、2、3、4、5 若しくは 7 mg/kg を Q2W で静脈内投与、又は本薬 4 mg/kg を Q2W で皮下投与	安全性 PK
		TED6116	I	進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫患者	43	本薬 0.3、1、2、3、4、5 若しくは 7 mg/kg を Q2W で静脈内投与、又は本薬 4 mg/kg を Q2W で皮下投与	安全性 PK
		TCD6117	I	進行固形癌患者	37	FOLFOX4 との併用で、本薬 2、4 又は 5 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		TCD6118	I	進行固形癌患者	パート 1 48 パート 2 28	パート 1： LV5FU2-CPT11 との併用で、本薬 2、4、5 又は 6 mg/kg を Q2W で静脈内投与 パート 2： LV5FU2-CPT11 との併用で、1 日目に本薬 4 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与し 15 日目以降は本薬 4.0 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		TCD6119	I	進行固形癌患者	46	DOC（75 mg/m ² ）、CDDP（75 mg/m ² ）及び 5-FU（750 mg/m ² ）との併用で、本薬 2、4 又は 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 PK
		TCD6120	I	進行固形癌患者	134 ①54 ②30 ③31 ④19	①DOC（75 mg/m ² ）との併用で、本薬 2、4、5、6、7 又は 9 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②DOC（75 mg/m ² ）及び CDDP（75 mg/m ² ）との併用で、本薬 4、5 又は 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ③DOC（100 mg/m ² ）との併用で、本薬 4、5 又は 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ④PEM（500 mg/m ² ）との併用で、本薬 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 PK
		TCD6121	I	進行固形癌患者	75 ①43 ②32	①GEM（1,000 mg/m ² ）との併用で、本薬 4 又は 6 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②GEM（1,000 mg/m ² ）及びエルロチニブ（100 mg/day）との併用で、本薬 2 又は 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		PDY6655	I	健康成人	40	本薬 2 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与	PK
		PDY6656	I	健康成人	48	本薬 1、2 若しくは 4 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与	PK
		TES10897	I	進行固形癌患者	88 ①43 ②45	DOC（75 mg/m ² ）との併用で ①本薬 6 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②プラセボを Q3W で静脈内投与	安全性 PK
		ARD6122	II	再発又は難治性の卵巣癌患者	218 ①109 ②109	①本薬 2 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		ARD6772	II	再発又は難治性の卵巣癌患者	16	本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
		EFC6125	II	再発又は難治性の卵巣癌患者	55 ①29 ②26	①本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
		ARD6123	II	化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	98	本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	EFC11338	III	L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	332 ①223 ②109	FOLFIRI との併用で、 ①本薬 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、7.3 に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.4-1：TED10089 試験＜2007 年 3 月～2011 年 1 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：32 例）を対象に、本薬と S-1 との併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目に本薬 2 又は 4 mg/kg を単回静脈内投与し、15 日目以降は、S-1（1 回 40 mg/m² を 1 日 2 回 4 週間経口投与 2 週間休薬）との併用で、本薬 2 又は 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 13 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：TCD10794 試験＜2009 年 6 月～2012 年 6 月＞）

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者（目標症例数：22 例）を対象に、本薬/FOLFIRI の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRI との併用で、本薬 2 又は 4 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 16 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

本薬投与開始 28 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、2 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群のいずれにおいても DLT は認められず、本薬 4 mg/kg と FOLFIRI の併用投与の忍容性が確認された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 60 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.3 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：EFC11885 試験＜2013 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2015 年 8 月 ■ 日]＞）

L-OHPを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者を対象（目標症例数：60例）に、本薬/FOLFIRIの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内19施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRIとの併用で、本薬4mg/kgをQ2Wで静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された62例全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。なお、IRCにより標的病変がないとされた2例を除く60例を対象に最良総合効果が検討された。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた中央判定によるRECIST ver1.1に基づく奏効率の結果は、表23のとおりであった。

表 23 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、中央判定、標的病変を有する患者集団、2015年8月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%) 60例
CR	0
PR	5 (8.3)
SD	43 (71.7)
PD	11 (18.3)
NE	1 (1.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%) *1)	5 (8.3 [1.3,15.3])

*1: Wald型の正規近似、閾値奏効率は設定されなかった。

安全性について、治験薬投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: VELOUR 試験<2007年11月～実施中 [データカットオフ日: 2011年2月 日] >)

L-OHPを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者（目標症例数：1,200例）を対象に、本薬/FOLFIRIとプラセボ/FOLFIRIの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外176施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRIとの併用で、本薬4mg/kg又はプラセボをQ2Wで静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された1,226例（本薬/FOLFIRI群612例、プラセボ/FOLFIRI群614例）全例がITT集団として有効性の解析対象集団とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった10例を除く1,216例（本薬群611例、プラセボ群605例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目はOSと設定され、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。また、最終解析に必要なOSのイベント数（863件）の65%（561件）のイベントが観察された時点において、有効性の評価を目的とした中間解析が1回計画された。しかしながら、本薬/FOLFIRI群の有効性及び安全性をより早期に確認することがIRCから提言され、36.5%（315件）のOSイベントが観察された時点で、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が1回追加された（治験実施計画書改訂3版（20 年 月 日付け））。なお、有意水準はOSに両側4.99%、PFSに両側0.01%が割り当てられ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。1及び2回目の中間解析の結果から、IRCにより試験の継続が勧告された。

2011年2月 日をデータカットオフ日として、OSの最終解析が行われ、OSの最終解析の結果及びKaplan-

Meier曲線は、それぞれ表24及び図1のとおりであった。

表 24 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2011 年 2 月 日データカットオフ)

	本薬/FOLFIRI 群	プラセボ/FOLFIRI 群
例数	612	614
死亡数 (%)	403 (65.8)	460 (74.9)
中央値 [95.34%CI] (カ月)	13.5 [12.5, 14.9]	12.1 [11.1, 13.1]
ハザード比 [95.34%CI] *1	0.817 [0.713, 0.937]	
p 値 (両側) *2	0.0032	

*1 : ECOG PS (0、1、2) 及びベバシズマブによる治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰。*2 : ECOG PS (0、1、2) 及びベバシズマブによる治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0466

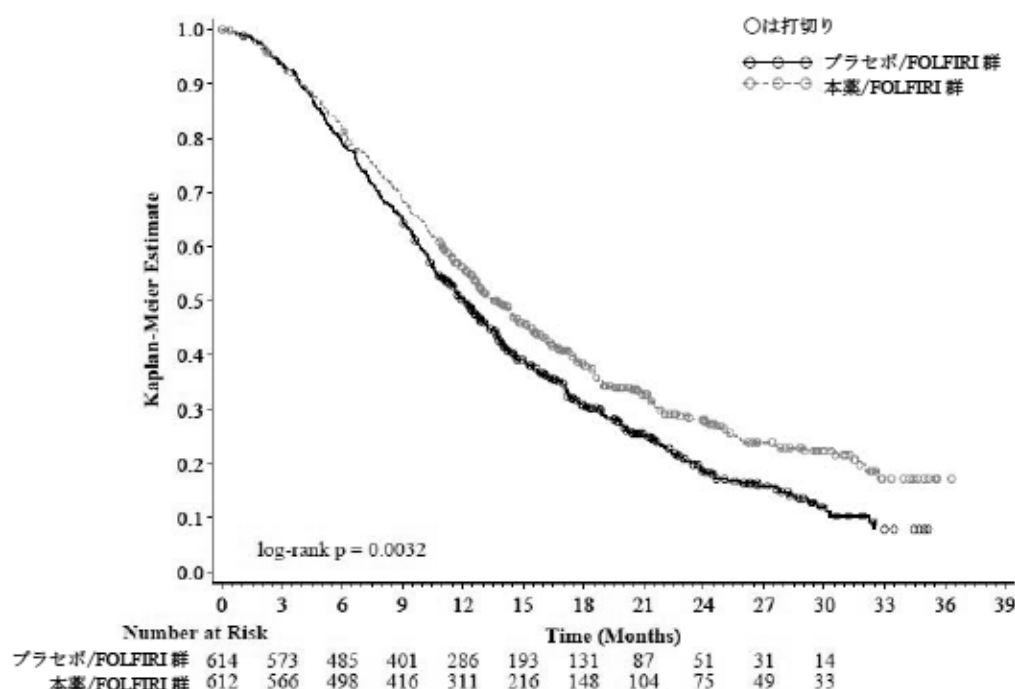


図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2011 年 2 月 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/FOLFIRI 群 30 例、プラセボ/FOLFIRI 群 19 例に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬/FOLFIRI 群 14 例、プラセボ/FOLFIRI 群 13 例) を除く患者の死因は、本薬/FOLFIRI 群では、脱水及び死亡各 2 例、大腸閉塞、血液量減少性ショック、誤嚥性肺炎、胃腸の炎症、急性呼吸不全、代謝性脳症、敗血症、好中球減少性敗血症、直腸膿瘍、敗血症性ショック、出血性十二指腸潰瘍及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ/FOLFIRI 群では、敗血症、好中球減少性感染、大葉性肺炎、ILD、死亡及び突然死各 1 例であり、うち、本薬/FOLFIRI 群の死亡、血液量減少性ショック、胃腸の炎症、直腸膿瘍、出血性十二指腸潰瘍及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ/FOLFIRI 群の好中球減少性感染、大葉性肺炎及び ILD 各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の試験が提出されている (6.2.2 参照)。健康成人及び進行固形癌を対象とした以下の 3 試験について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、TES10897 試験で本

薬/DOC 群 5/43 例、プラセボ/DOC 群 4/44 例に認められ、疾患進行による死亡例（本薬/DOC 群 4 例、プラセボ/DOC 群 2 例）を除く患者の死因は、本薬/DOC 群では肺炎 1 例で、プラセボ/DOC 群では敗血症性ショック及び突然死各 1 例であり、本薬群の肺炎 1 例及びプラセボ群の敗血症性ショック 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-1：PDY6655 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-2：PDY6656 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.2-1：TES10897 試験＜2009 年 4 月～2010 年 11 月＞）

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：TED6115 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫の患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬の静脈内投与又は皮下投与に対する安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 57 例（静脈内投与群：47 例、皮下投与群：10 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は静脈内投与群で 1 例に認められ、死因は疾患進行 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：TED6116 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫の患者（目標症例数：50 例）を対象に、本薬の静脈内投与又は皮下投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 43 例（静脈内投与群：36 例、皮下投与群：7 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3：TCD6117 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：23～32 例）を対象に、FOLFOX4 と本薬との併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 32 例（2 mg/kg 群：4 例、4 mg/kg 群：18 例、5 mg/kg 群：10 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2 mg/kg 群で 1 例、4 mg/kg 群で 1 例、5 mg/kg 群で 1 例に認められた。死因は、2 mg/kg 群で肝不全 1 例、4 mg/kg 群で出血性卒中 1 例、5 mg/kg 群で可逆性後白質脳症症候群 1 例であり、うち、本薬 4 mg/kg 群の出血性卒中 1 例、本薬 5 mg/kg 群の可逆性後白質脳症症候群 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-4：TCD6118 試験＜20 年 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

進行固形癌患者（目標症例数：57～66 例（パート 1：33～42 例、パート 2：24 例））を対象に、本薬と LV5FU2-CPT11 との併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 65 例（パート 1：38 例、パート 2：27 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与後 30 日以内の死亡はパート 1 で 1 例、パート 2 の本薬群で 1 例及びプラセボ群で 2 例に認められた。疾患進行による死亡例（パート 1 の 1 例、パート 2 の本薬群 1 例及びプラセボ群 1 例）を除く患者の死因は、パート 2 のプラセボ群で脳出血 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-5：TCD6119 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：45 例）を対象に、本薬と DOC、CDDP 及び 5-FU との併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 44 例（2 mg/kg：9 例、4 mg/kg：14 例、6 mg/kg：21 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 6 mg/kg 群で 2 例に認められ、死因は、肺塞栓症及び胃腸出血各 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-6：TCD6120 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：134 例）を対象に、本薬と①DOC 75 mg/m² との併用投与（目標症例数：54 例）、②CDDP 75 mg/m² 及び DOC 75 mg/m² との併用投与（目標症例数：30 例）、③DOC 100 mg/m² との併用投与（目標症例数：31 例）、並びに④PEM 500 mg/m² との併用投与（目標症例数：19 例）の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 134 例（DOC 75 mg/m² 併用群：54 例、CDDP 75 mg/m² 及び DOC 75 mg/m² 併用群：30 例、DOC 100 mg/m² 併用群：31 例、PEM 500 mg/m² 併用群：19 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は DOC 75 mg/m² 併用群で 2 例、CDDP 75 mg/m² 及び DOC 75 mg/m² 併用群で 2 例、PEM 500 mg/m² 併用群で 1 例に認められた。疾患進行による死亡例（DOC 75 mg/m² 併用群 2 例、CDDP 75 mg/m² 及び DOC 75 mg/m² 併用群 2 例）を除く患者の死因は、PEM 500 mg/m² 併用群で肺出血 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.7 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-7：TCD6121 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：52～104 例）を対象に、本薬と GEM との併用投与（目標症例数：26～52 例）、並びに本薬と GEM 及びエルロチニブとの併用投与（目標症例数：26～52 例）の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 61 例（GEM 併用群：32 例、GEM 及びエルロチニブ併用群：29 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は GEM 併用群で 5 例、GEM 及びエルロチニブ併用群で 1 例に認められた。疾患進行による死亡例（GEM 併用群 4 例、GEM 及びエル

ロチニブ併用群 1 例)を除く患者の死因は、GEM 併用群で肺塞栓症 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.8 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : ARD6122 試験<2006 年 5 月～2010 年 3 月>)

再発又は難治性の卵巣癌患者 (目標症例数 : 200 例) を対象に、本薬 2 mg/kg と本薬 4 mg/kg との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化試験が、海外 49 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 215 例 (本薬 2 mg/kg 群 : 106 例、本薬 4 mg/kg 群 : 109 例) が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は本薬 2 mg/kg 群 11 例、本薬 4 mg/kg 群 14 例に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬 2 mg/kg 群 4 例、本薬 4 mg/kg 群 4 例) を除く患者の死因は、本薬 2 mg/kg 群で貧血、悪性胸水、腸閉塞、肺塞栓症、急性呼吸窮迫症候群、消化管壊死及び心肺停止各 1 例、本薬 4 mg/kg 群で中枢神経系転移 2 例、腸閉塞、全身健康状態低下、胃腸出血、熱性感染症、肺水腫、突然死、誤嚥性肺炎及び細菌性腹膜炎各 1 例であり、うち、本薬 2 mg/kg 群の消化管壊死 1 例、本薬 4 mg/kg 群の突然死 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.9 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-3 : ARD6772 試験<2006 年 10 月～2008 年 11 月>)

再発又は難治性の卵巣癌患者 (目標症例数 : 15 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 16 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 5 例に認められ、疾患進行による死亡 4 例を除く患者の死因は、全身健康状態低下 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.10 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-4 : EFC6125 試験<2006 年 7 月～2009 年 10 月>)

再発又は難治性の卵巣癌患者 (目標症例数 : 54 例) を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 23 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 55 例 (本薬群 30 例、プラセボ群 25 例) が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は本薬群で 22 例、プラセボ群 11 例に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 16 例、プラセボ群 9 例) を除く患者の死因は、本薬群で呼吸困難 2 例、腸管穿孔、死亡、肺炎及び誤嚥性肺炎各 1 例、プラセボ群で誤嚥及び敗血症各 1 例であり、うち、本薬群の呼吸困難、腸管穿孔、死亡及び肺炎各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.11 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-5 : ARD6123 試験<2006 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2008 年 7 月 ■ 日] >)

化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (目標症例数 : 94 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 23 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 96 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 13 例に認められた。疾患進行による死亡 7 例を除く患者の死因は、喀血及び呼吸不全各 2 例、心肺停止及び心房粗動各 1 例であり、うち、喀血 2 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.3 国際共同試験

7.2.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：EFC11338 試験＜2012 年 7 月～2015 年 3 月＞）

L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者（目標症例数：330 例）を対象に、本薬/FOLFIRI とプラセボ/FOLFIRI の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 5 カ国の 37 施設で実施された。

本試験には 332 例（本薬/FOLFIRI 群 223 例、プラセボ/FOLFIRI 群 109 例）が登録されたが、うち、本薬とプラセボの割付けミスにより 188 例（本薬/FOLFIRI 群の 112 例、プラセボ/FOLFIRI 群の 76 例）で、本薬及びプラセボのいずれもが投与されたことから、本薬/FOLFIRI 群 111 例、プラセボ/FOLFIRI 群 33 例、及び本薬/プラセボ/FOLFIRI 群 188 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/FOLFIRI 群 2 例、プラセボ/FOLFIRI 群 1 例、並びに本薬/プラセボ/FOLFIRI 群 5 例に認められた。疾患進行による死亡例（本薬/プラセボ/FOLFIRI 群 1 例）を除く患者の死因は、本薬/FOLFIRI 群では、骨髓機能不全及び胃腸出血各 1 例、プラセボ/FOLFIRI 群で意識消失 1 例、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で心肺不全、急性左室不全、好中球減少性敗血症及び自殺既遂各 1 例であり、うち、本薬/FOLFIRI 群の骨髓機能不全及び胃腸出血各 1 例、プラセボ/FOLFIRI 群の意識消失 1 例、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群の好中球減少性敗血症及び心肺不全各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VELOUR 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（EFC11885 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、VELOUR 試験の対照群としてプラセボ/FOLFIRI を設定した理由について、以下のように説明している。

VELOUR 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（ver1.2007）において、VELOUR 試験の対象とされた患者に対して、CPT-11 単独投与と比較して FOLFIRI の有効性が示された旨の報告（Eur J Cancer 1999; 35: 1343-7）等に基づき FOLFIRI が推奨されていたことから、VELOUR 試験の対照群としてプラセ

ボ/FOLFIRI を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、VELOUR 試験の主要評価項目として OS を設定したことは適切であったと考える。

また、VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で OS の優越性が検証されたこと（7.1.2 参照）から、VELOUR 試験の対象患者に対する本薬/FOLFIRI 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.3 日本人患者における有効性について

VELOUR 試験の RECIST v1.0 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬/FOLFIRI 群及びプラセボ/FOLFIRI 群でそれぞれ 19.8 [16.4, 23.2] 及び 11.1 [8.5, 13.8] であったことに対して、EFC11885 試験における主要評価項目とされた RECIST v1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 8.3 [1.3, 15.3] であった。

なお、EFC11885 試験における副次評価項目とされた OS 及び PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 15.6 [11.2, 19.8] 及び 5.4 [4.1, 6.7] であった。

機構は、日本人患者に対する本薬/FOLFIRI の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

奏効率に影響を及ぼす予後因子を探索するため、VELOUR 試験のデータを利用し、多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施した結果、ECOG PS、ベバシズマブによる前治療及び年齢が予後因子であることが示唆された。当該因子に関して、EFC11885 試験と同様の分布となる標本集団を VELOUR 試験より傾向スコアマッチング法を用いて 2,000 回抽出し、ブートストラップ法により奏効率の中央値 [95%CI] (%) を算出した結果、本薬/FOLFIRI 群及びプラセボ/FOLFIRI 群の標本集団でそれぞれ 13.4 [11.0, 16.3] (172 例) 及び 9.7 [8.0, 11.4] (175 例) であった。EFC11885 試験における奏効率はこれらの値を下回った。なお、標本集団の大きさは抽出可能な最大規模とした。

また、①OS 及び②PFS に関しても同様に探索するため、VELOUR 試験のデータを利用し、多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施した結果、それぞれ①ECOG PS、ベバシズマブによる前治療、年齢、高血圧の既往歴及び転移臓器数、②ECOG PS、ベバシズマブによる前治療、高血圧の既往歴及び転移臓器数が予後因子であることが示唆された。当該因子に関して、EFC11885 試験と同様の分布となる標本集団を VELOUR 試験より傾向スコアマッチング法を用いて 2,000 回抽出し、ブートストラップ法により OS の中央値 [95%CI] (カ月) を算出した結果、本薬/FOLFIRI 群及びプラセボ/FOLFIRI 群の標本集団でそれぞれ 14.5 [12.5, 14.9] (176 例) 及び 11.7 [10.7, 12.3] (183 例) であった。また、同様に PFS の中央値 [95%CI] (カ月) を算出した結果、本薬/FOLFIRI 群及びプラセボ/FOLFIRI 群の標本集団でそれぞれ 6.97 [6.64, 7.33] (186 例) 及び 4.2 [4.0, 4.3] (186 例) であった。EFC11885 試験における上記の OS 及び PFS の中央値は、VELOUR 試験より抽出されたプラセボ/FOLFIRI 群の標本集団の値をいずれも上回った。加えて、EFC11885 試験及び VELOUR 試験から抽出したプラセボ/FOLFIRI 群の標本

集団に基づき、ブートストラップ法により OS 及び PFS のハザード比の中央値 [95%CI] を算出した結果、それぞれ 0.72 [0.67, 0.79] 及び 0.86 [0.77, 0.96] であり、ハザード比の中央値及び 95%CI の上限値はいずれも 1.0 を下回った。

以上の結果、EFC11885 試験における奏効率は VELOUR 試験における本薬/FOLFIRI 群及びプラセボ/FOLFIRI 群の奏効率を下回ったものの、CRC 患者に対する治療効果の指標として最も重要な OS、及び PFS について、EFC11885 試験及び当該試験と予後因子の分布が同様となるように VELOUR 試験から抽出したプラセボ/FOLFIRI 群の標本集団に基づき、ブートストラップ法により算出したハザード比の中央値及び 95%CI の上限値が 1.0 を下回ったこと等から、日本人患者においても本薬/FOLFIRI の有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について、未知の予後因子が結果に影響を及ぼしている可能性は否定できないものの、下記の点等を考慮すると申請者の説明は一定の理解は可能であり、日本人患者においても本薬/FOLFIRI の有効性は期待できると判断した。

- 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
- がんは遺伝子変異の蓄積によって進展する疾患であり、CRC の進展に関与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、好中球減少症・発熱性好中球減少症、高血圧、出血、IRR、タンパク尿・ネフローゼ症候群、血栓塞栓症、消化管穿孔・瘻孔、創傷治癒遅延及び RPLS であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

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

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

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

VELOUR試験における安全性の概要は、表25のとおりであった。

表 25 安全性の概要 (VELOUR 試験)

	例数 (%)	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例	プラセボ/FOLFIRI 群 605 例
全有害事象	606 (99.2)	592 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	510 (83.5)	378 (62.5)
死亡に至った有害事象	37 (6.1)	29 (4.8)
重篤な有害事象	294 (48.1)	198 (32.7)
投与中止に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	244 (39.9)	82 (13.6)
FOLFIRI	185 (30.3)	77 (12.7)
休薬に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	56 (9.2)	17 (2.8)
FOLFIRI	10 (1.6)	15 (2.5)
減量に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	92 (15.1)	15 (2.5)
FOLFIRI	259 (42.4)	155 (25.6)

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢(本薬/FOLFIRI 群:423 例(69.2%)、プラセボ/FOLFIRI 群:342 例(56.5%)、以下、同順)、口内炎 (306 例 (50.1%)、199 例 (32.9%))、疲労 (292 例 (47.8%)、236 例 (39.0%))、高血圧 (252 例 (41.2%)、65 例 (10.7%))、好中球減少症 (238 例 (39.0%)、205 例 (33.9%))、食欲減退 (195 例 (31.9%)、144 例 (23.8%))、体重減少 (195 例 (31.9%)、87 例 (14.4%))、鼻出血 (169 例 (27.7%)、45 例 (7.4%))、発声障害 (155 例 (25.4%)、20 例 (3.3%))、頭痛 (136 例 (22.3%)、53 例 (8.8%))、無力症 (112 例 (18.3%)、80 例 (13.2%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (67 例 (11.0%)、26 例 (4.3%))、タンパク尿 (63 例 (10.3%)、9 例 (1.5%))、脱水 (55 例 (9.0%)、18 例 (3.0%)) 及び皮膚色素過剰 (49 例 (8.0%)、17 例 (2.8%)) であった。プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (153 例 (25.0%)、133 例 (22.0%))、下痢 (118 例 (19.3%)、47 例 (7.8%))、高血圧 (117 例 (19.1%)、9 例 (1.5%))、口内炎 (78 例 (12.8%)、28 例 (4.6%))、疲労 (77 例 (12.6%)、47 例 (7.8%))、無力症 (31 例 (5.1%)、18 例 (3.0%))、腹痛 (27 例 (4.4%)、14 例 (2.3%))、発熱性好中球減少症 (26 例 (4.3%)、10 例 (1.7%))、脱水 (26 例 (4.3%)、8 例 (1.3%))、タンパク尿 (18 例 (2.9%)、0 例) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (17 例 (2.8%)、3 例 (0.5%)) であった。プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、下痢 (44 例 (7.2%)、14 例 (2.3%))、脱水 (24 例 (3.9%)、7 例 (1.2%)) 及び発熱性好中球減少症 (19 例 (3.1%)、6 例 (1.0%)) であった。プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、高血圧 (14 例 (2.3%)、0 例) であった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、EFC11885 試験及び VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群の成績を基に、以下のように説明している。

VELOUR試験の本薬/FOLFIRI群及びEFC11885試験の安全性の概要は表26のとおりであった。

表 26 安全性の概要 (VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験)

	例数 (%)	
	VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群 611 例	EFC11885 試験 62 例
全有害事象	606 (99.2)	62 (100)
Grade 3 以上の有害事象	510 (83.5)	56 (90.3)
死亡に至った有害事象	37 (6.1)	0
重篤な有害事象	294 (48.1)	20 (32.3)
投与中止に至った有害事象		
本薬	244 (39.9)	15 (24.2)
FOLFIRI	185 (30.3)	11 (17.7)
休薬に至った有害事象		
本薬	56 (9.2)	17 (27.4)
FOLFIRI	10 (1.6)	0
減量に至った有害事象		
本薬	92 (15.1)	19 (30.6)
FOLFIRI	259 (42.4)	41 (66.1)

VELOUR 試験と比較して、EFC11885 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球減少症（日本人：46 例（74.2%）、外国人 238 例（39.0%）、以下、同順）、食欲減退（46 例（74.2%）、195 例（31.9%））、疲労（39 例（62.9%）、292 例（47.8%））、脱毛症（30 例（48.4%）、164 例（26.8%））、鼻出血（25 例（40.3%）、169 例（27.7%））及びタンパク尿（19 例（30.6%）、63 例（10.3%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（38 例（61.3%）、153 例（25.0%））、高血圧（17 例（27.4%）、117 例（19.1%））、食欲減退（8 例（12.9%）、21 例（3.4%））、タンパク尿（6 例（9.7%）、18 例（2.9%））及びイレウス（4 例（6.5%）、2 例（0.3%））であった。

VELOUR 試験と比較して、EFC11885 試験で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は食欲減退（4 例（6.5%）、3 例（0.5%））及びイレウス（4 例（6.5%）、4 例（0.7%））であった。

VELOUR 試験と比較して、EFC11885 試験で発現率が 5%以上高かった投与中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等が認められたものの、当該事象の大部分は 5-FU 又は CPT-11 を単独投与した際に認められる既知の有害事象であることに加え、本薬及び FOLFIRI の休薬・減量等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/FOLFIRI は忍容可能と判断した。ただし、VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が高かった事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

また、本薬の安全性の国内外差について、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の事象の発現率が高かった事象には注意が必要と考えるが、休薬・減量等により管理可能であり、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを踏まえると、日本人患者に対しても本薬/FOLFIRI は忍容可能と考える。

機構は、以下の項では、VELOUR 試験のプラセボ群/FOLFIRI 群と比較して、EFC11885 試験及び

VELOUR 試験の本薬群/FOLFIRI 群で発現率が高かった有害事象等に着目して検討した。

7.R.3.2 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的な炎症及び機能障害」、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における消化管障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかで 3%以上発現が認められた消化管障害の発現状況 (VELOUR 試験及び EFC11885 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	571 (93.5)	232 (38.0)	521 (86.1)	141 (23.5)	56 (90.3)	18 (29.0)
下痢	423 (69.2)	118 (19.3)	342 (56.5)	47 (7.8)	42 (67.7)	12 (19.4)
悪心	326 (53.4)	11 (1.8)	327 (54.0)	18 (3.0)	36 (58.1)	2 (3.2)
口内炎	306 (50.1)	78 (12.8)	199 (32.9)	28 (4.6)	29 (46.8)	5 (8.1)
嘔吐	201 (32.9)	17 (2.8)	202 (33.4)	21 (3.5)	17 (27.4)	0
腹痛	164 (26.8)	27 (4.4)	143 (23.6)	14 (2.3)	9 (14.5)	0
便秘	137 (22.4)	5 (0.8)	149 (24.6)	6 (1.0)	10 (16.1)	0
上腹部痛	66 (10.8)	7 (1.1)	48 (7.9)	6 (1.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
消化不良	50 (8.2)	1 (0.2)	56 (9.3)	1 (0.2)	0	0
痔核	35 (5.7)	0	13 (2.1)	0	2 (3.2)	0
肛門周囲痛	32 (5.2)	2 (0.3)	11 (1.8)	2 (0.3)	3 (4.8)	0
直腸出血	32 (5.2)	4 (0.7)	15 (2.5)	3 (0.5)	0	0
アフタ性口内炎	30 (4.9)	4 (0.7)	14 (2.3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	21 (3.4)	2 (0.3)	9 (1.5)	2 (0.3)	0	0
口内乾燥	20 (3.3)	0	21 (3.5)	0	0	0
歯痛	19 (3.1)	0	5 (0.8)	0	2 (3.2)	0
腹部膨満	15 (2.5)	0	18 (3.0)	0	2 (3.2)	0
非心臓性胸痛	15 (2.5)	0	8 (1.3)	1 (0.2)	2 (3.2)	0
歯肉出血	9 (1.5)	0	1 (0.2)	0	2 (3.2)	0
痔出血	7 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	2 (3.2)	0
イレウス	4 (0.7)	2 (0.3)	5 (0.8)	5 (0.8)	4 (6.5)	4 (6.5)
肛門出血	3 (0.5)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (4.8)	0

VELOUR 試験において、死亡に至った消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 5/611 例 (0.8% : 出血性十二指腸潰瘍、胃腸の炎症、回腸穿孔、腸閉塞及び大腸閉塞各 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/605 例 (0.3% : 腸閉塞及びイレウス各 1 例) に認められた。重篤な消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 123/611 例 (20.1% : 下痢 44 例、腹痛 12 例、腸閉塞及び嘔吐各 10 例、口内炎 8 例、便秘及び直腸出血各 6 例、小腸閉塞 5 例、上腹部痛、大腸炎、イレウス及び悪心各 4 例、腹水、小腸炎、胃腸出血、胃腸の炎症、大腸閉塞及び肛門周囲痛各 3 例、痔核、非心臓性胸痛及び重イレウス各 2 例、下腹部痛、アフタ性口内炎、虚血性大腸炎、出血性十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、腸炎、腸管皮膚瘻、胃炎、胃腸管閉塞、胃食道逆流性疾患、回腸穿孔、大腸出血、下部消化管出血、マロリー・ワイス症候群、機械的イレウス、腸間膜静脈血栓症、好中球減少性大腸炎、直腸閉塞及び小腸穿孔各 1 例 (重複あり))、プラセボ/FOLFIRI 群で 69/605 例 (11.4% : 下痢 14 例、腸閉塞 11 例、腹痛及び嘔吐各 7 例、イレウス 5 例、便秘、直腸出血及び腹水各 4 例、上腹部痛及び悪心各 3 例、小腸閉塞、胃腸管閉塞、機械的イレウス及び吐血各 2 例、大腸炎、小腸炎、下腹部痛、穿孔性十二指腸潰瘍、小腸穿孔、肛門出血、結腸瘻、十二指腸閉塞、便失禁、

消化管運動低下、消化管穿孔、膵炎、非心臓性胸痛及び直腸狭窄各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 74/611 例（12.1%：下痢 39 例、口内炎及び嘔吐各 8 例、大腸炎及び悪心各 4 例、小腸炎、胃腸出血及び胃腸の炎症各 3 例、腹痛及び直腸出血各 2 例、下腹部痛、アフタ性口内炎、虚血性大腸炎、便秘、出血性十二指腸潰瘍、腸炎、イレウス、大腸出血、下部消化管出血、腸間膜静脈血栓症、非心臓性胸痛及び好中球減少性大腸炎各 1 例（重複あり））、プラセボ/FOLFIRI 群の 30/605 例（5.0%：下痢 11 例、嘔吐 7 例、悪心 3 例、イレウス 2 例、大腸炎、小腸炎、腹痛、直腸出血、便秘、上腹部痛、結腸瘻、穿孔性十二指腸潰瘍、消化管穿孔、吐血、腸閉塞及び小腸穿孔各 1 例（重複あり））は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 62/611 例（10.1%：下痢 21 例、口内炎 11 例、腹痛、胃腸出血、胃腸の炎症、食道炎、非心臓性胸痛及び直腸出血各 2 例、上腹部痛、肛門潰瘍、大腸炎、虚血性大腸炎、出血性十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、嚥下性障害、小腸炎、腸膀胱瘻、胃潰瘍、痔核、イレウス、腸管瘻、腸閉塞、大腸閉塞、下部消化管出血、機械的イレウス、悪心、好中球減少性大腸炎、嚥下痛、歯周病、直腸閉塞及び嘔吐各 1 例（重複あり））、プラセボ/FOLFIRI 群で 19/605 例（3.1%：下痢 7 例、口内炎、腹痛、直腸出血、小腸炎、イレウス、嘔吐、バレット食道、結腸瘻、十二指腸閉塞、消化管穿孔、胃排出不全、小腸閉塞及び小腸穿孔各 1 例）に認められた。減量に至った消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 168/611 例（27.5%：下痢 99 例、口内炎 73 例、悪心 8 例、アフタ性口内炎 6 例、腹痛及び嘔吐 4 例、上腹部痛 3 例、裂肛、小腸炎、胃腸の炎症、痔出血及び直腸炎各 2 例、肛門の炎症、大腸炎、口内乾燥、腸炎、腸出血、口腔内潰瘍形成、食道炎及びレッチング各 1 例（重複あり））、プラセボ/FOLFIRI 群で 73/605 例（12.1%：下痢 39 例、口内炎 30 例、嘔吐 9 例、悪心 8 例、口腔内潰瘍形成、レッチング及びイレウス各 1 例（重複あり））に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は 5/62 例（8.1%：イレウス 4 例、下痢及び食道炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち、下痢及び食道炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は 2/62 例（3.2%：腹痛及び腸膀胱瘻各 1 例）に認められた。減量に至った消化管障害は 19/62 例（30.6%：下痢 13 例、口内炎 8 例、悪心 2 例、歯肉痛及びメレナ各 1 例（重複あり））に認められた。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における消化管障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 4.0 日（0～383 日）及び 3.0 日（1～117 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で消化管障害の発現率が高く、特に発現率の高い下痢については脱水に至るような重度の下痢も認められたことから、本薬の投与に際して重度の下痢等の消化管障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.3 好中球減少症・発熱性好中球減少症について

申請者は、本薬投与による好中球減少症・発熱性好中球減少症について、以下のように説明している。

好中球減少症・発熱性好中球減少症として、MedDRA PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」及び「発熱性好中球減少症」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現状況（VELOUR 試験及び EFC11885 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症・発熱性好中球減少症	257 (42.1)	176 (28.8)	218 (36.0)	142 (23.5)	48 (77.4)	39 (62.9)
好中球減少症	238 (39.0)	153 (25.0)	205 (33.9)	133 (22.0)	46 (74.2)	38 (61.3)
発熱性好中球減少症	26 (4.3)	26 (4.3)	10 (1.7)	10 (1.7)	5 (8.1)	5 (8.1)
好中球数減少	13 (2.1)	9 (1.5)	10 (1.7)	5 (0.8)	2 (3.2)	1 (1.6)

VELOUR 試験において、死亡に至った好中球減少症・発熱性好中球減少症は認められなかった。重篤な好中球減少症・発熱性好中球減少症は本薬/FOLFIRI 群で 31/611 例 (5.1%: 発熱性好中球減少症 19 例、好中球減少症 11 例、好中球数減少 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 10/605 例 (1.7%: 発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症 4 例) に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 28/611 例 (4.8%: 発熱性好中球減少症 17 例、好中球減少症 10 例、好中球数減少 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群の 9/605 例 (1.5%: 発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症 4 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った好中球減少症・発熱性好中球減少症は本薬/FOLFIRI 群で 11/611 例 (1.8%: 好中球減少症 9 例、発熱性好中球減少症 2 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 5/605 例 (0.8%: 好中球減少症 5 例) に認められた。減量に至った好中球減少症・発熱性好中球減少症は本薬/FOLFIRI 群で 75/611 例 (12.3%: 好中球減少症 60 例、発熱性好中球減少症 11 例、好中球数減少 6 例 (重複あり))、プラセボ/FOLFIRI 群で 66/605 例 (10.9%: 好中球減少症 56 例、発熱性好中球減少症及び好中球数減少各 5 例 (重複あり)) に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った好中球減少症・発熱性好中球減少症は認められなかった。重篤な好中球減少症・発熱性好中球減少症は 1/62 例 (1.6%: 発熱性好中球減少症 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った好中球減少症・発熱性好中球減少症は 1/62 例 (1.6%: 発熱性好中球減少症 1 例) に認められた。減量に至った好中球減少症・発熱性好中球減少症は 29/62 例 (46.8%: 好中球減少症 28 例、発熱性好中球減少症 4 例 (重複あり)) に認められた。

VELOUR 試験 (本薬/FOLFIRI 群、プラセボ/FOLFIRI 群、以下、同順) 及び EFC11885 試験における好中球減少症・発熱性好中球減少症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 29.0 日 (6~344 日)、29.0 日 (8~533 日) 及び 16.0 日 (8~157 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現率が高く、重篤な事象も認められていることから、本薬の投与に際して好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現状況及び発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.4 高血圧について

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ の「高血圧 (狭義)」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における高血圧の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 高血圧の発現状況（VELOUR 試験及び EFC11885 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	253 (41.4)	118 (19.3)	65 (10.7)	9 (1.5)	29 (46.8)	17 (27.4)
高血圧	252 (41.2)	117 (19.1)	65 (10.7)	9 (1.5)	29 (46.8)	17 (27.4)
進行性高血圧	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0
本態性高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0

VELOUR 試験において、死亡に至った高血圧は認められなかった。重篤な高血圧は本薬/FOLFIRI 群で 10/611 例（1.6%：高血圧 10 例）に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められず、本薬/FOLFIRI 群の 10/611 例（1.6%：高血圧 10 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った高血圧は本薬/FOLFIRI 群で 29/611 例（4.7%：高血圧 29 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例（0.2%：高血圧 1 例）に認められた。減量に至った高血圧は本薬/FOLFIRI 群で 38/611 例（6.2%：高血圧 38 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/605 例（0.3%：高血圧 2 例）に認められた。また、本薬による高血圧に対しては降圧剤を用いてコントロールする旨が臨床試験において規定されており、本薬/FOLFIRI 群の 241/253 例（95.3%）、プラセボ/FOLFIRI 群の 55/65 例（84.6%）で降圧剤が併用された。

EFC11885 試験において、死亡、重篤及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。減量に至った高血圧は 6/62 例（9.7%：高血圧 6 例）に認められた。また、本薬による高血圧に対して 28/29 例（96.6%）に降圧剤の併用が認められた。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における高血圧の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 28.0 日（0～305 日）及び 38.0 日（1～295 日）であった。

なお、高血圧クリーゼについて、VELOUR 試験及び EFC11885 試験では発現が認められなかったが、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない 30 例が報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で高血圧の発現率が高く、重篤な事象も認められていることから、本薬の投与に際して高血圧の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.5 出血について

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血（狭義）」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における出血の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかで 1%以上発現が認められた出血の発現状況 (VELOUR 試験及び EFC11885 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	231 (37.8)	18 (2.9)	115 (19.0)	10 (1.7)	30 (48.4)	0
鼻出血	169 (27.7)	1 (0.2)	45 (7.4)	0	25 (40.3)	0
直腸出血	32 (5.2)	4 (0.7)	15 (2.5)	3 (0.5)	0	0
血尿	10 (1.6)	1 (0.2)	18 (3.0)	2 (0.3)	0	0
喀血	10 (1.6)	0	1 (0.2)	0	0	0
ストーマ部出血	9 (1.5)	4 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.6)	0
挫傷	8 (1.3)	0	7 (1.2)	0	0	0
血便排泄	8 (1.3)	0	6 (1.0)	0	0	0
痔出血	7 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	2 (3.2)	0
歯肉出血	6 (1.0)	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)	0
膣出血	6 (1.0)	0	2 (0.3)	0	0	0
肛門出血	3 (0.5)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (4.8)	0
メレナ	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	1 (1.6)	0

VELOUR 試験において、死亡に至った出血は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例 (0.2% : 出血性十二指腸潰瘍 1 例) に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。重篤な出血は本薬/FOLFIRI 群で 21/611 例 (3.4% : 直腸出血 6 例、胃腸出血 3 例、鼻出血及びストーマ部出血各 2 例、出血性十二指腸潰瘍、大腸出血、下部消化管出血、マロリー・ワイス症候群、肝出血、出血性膀胱炎、血尿及び硬膜下血腫各 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 11/605 例 (1.8% : 直腸出血 4 例、吐血及び血尿各 2 例、頭蓋内出血、肛門出血及びストーマ部出血各 1 例) に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 13/611 例 (2.1% : 胃腸出血 3 例、鼻出血、直腸出血及びストーマ部出血各 2 例、出血性十二指腸潰瘍、大腸出血、下部消化管出血及び肝出血各 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群の 4/605 例 (0.7% : 直腸出血、吐血、頭蓋内出血及びストーマ部出血各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った出血は本薬/FOLFIRI 群で 13/611 例 (2.1% : 胃腸出血及び直腸出血各 2 例、結膜出血、出血性十二指腸潰瘍、下部消化管出血、出血性肝嚢胞、肝出血、出血性膀胱炎、血尿、腎嚢胞出血及びストーマ部出血各 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例 (0.2% : 直腸出血 1 例) に認められた。減量に至った出血は本薬/FOLFIRI 群で 7/611 例 (1.1% : 鼻出血及び痔出血各 2 例、腸出血、血尿及びストーマ部出血各 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 3/605 例 (0.5% : 血尿 2 例、皮下血腫 1 例) に認められた。

EFC11885 試験において、死亡、重篤及び投与中止に至った出血は認められなかった。減量に至った出血は 1/62 例 (1.6% : メレナ 1 例) に認められた。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における出血の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 36.0 日 (0~391 日) 及び 27.5 日 (4~284 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で出血の発現率が高く、死亡例も認められていることから、本薬の投与に際して出血の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.6 IRR について

申請者は、本薬投与による IRR について、以下のように説明している。

IRR に関連する事象名として、MedDRA SMQ の「過敏症（狭義）」及び「血管浮腫（狭義＋広義）」、MedDRA PT の「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「チアノーゼ」、「眼そう痒症」、「過換気」、「鼻閉塞」、「眼充血」、「異物感」、「頻呼吸」、「後天性表皮水疱症」、「類天疱瘡」、「天疱瘡」及び「閉塞性気道障害」、MedDRA HLGT の「投与部位反応」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における IRR の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかで 3 例以上発現が認められた IRR の発現状況（VELOUR 試験及び EFC11885 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
IRR	166 (27.2)	8 (1.3)	125 (20.7)	8 (1.3)	18 (29.0)	1 (1.6)
末梢性浮腫	45 (7.4)	0	40 (6.6)	1 (0.2)	2 (3.2)	0
発疹	41 (6.7)	2 (0.3)	36 (6.0)	0	7 (11.3)	0
過敏症	11 (1.8)	2 (0.3)	15 (2.5)	2 (0.3)	0	0
蕁麻疹	7 (1.1)	0	1 (0.2)	0	2 (3.2)	0
末梢腫脹	7 (1.1)	0	5 (0.8)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	6 (1.0)	0	0	0	0	0
注入部位静脈炎	6 (1.0)	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位反応	5 (0.8)	0	3 (0.5)	0	0	0
浮腫	5 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚炎	4 (0.7)	0	5 (0.8)	0	2 (3.2)	0
カテーテル留置部位炎症	4 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0	0
注入部位血管外漏出	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0
薬物過敏症	4 (0.7)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.6)	0
気管支痙攣	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	0
そう痒性皮疹	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	0	0
全身性皮疹	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
眼瞼浮腫	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)	0
湿疹	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	1 (1.6)	0
カテーテル留置部位紅斑	3 (0.5)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	1 (1.6)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	2 (3.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0	6 (1.0)	1 (0.2)	0	0

VELOUR 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は本薬/FOLFIRI 群で 3/611 例（0.5%：眼窩周囲浮腫、循環虚脱及び斑状丘疹状皮疹各 1 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 6/605 例（1.0%：過敏症及び末梢性浮腫各 2 例、循環虚脱及び末梢腫脹各 1 例）に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 1/611 例（0.2%：斑状丘疹状皮疹 1 例）、プラセボ/FOLFIRI 群の 3/605 例（0.5%：過敏症 2 例、循環虚脱 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った IRR は本薬/FOLFIRI 群で 3/611 例（0.5%：過敏症、循環虚脱及び血管浮腫各 1 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 3/605 例（0.5%：過敏症 2 例及び発疹 1 例）に認められた。減量に至った IRR は本薬/FOLFIRI 群で 2/611 例（0.3%：過敏症 1 例、局所腫脹 1 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/605 例（0.3%：過敏症及び末梢腫脹各 1 例）に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は 1/62 例（1.6%：カテーテル留置部位疼痛 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った IRR は 1/62 例（1.6%：薬物過敏症 1 例）に認められた。減量に至った IRR は認められなかった。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における IRR の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 56.0 日（0～427 日）及び 52.5 日（0～262 日）であった。

なお、VELOUR 試験及び EFC11885 試験では、本薬の投与前に抗ヒスタミン製剤等の前投薬を行うことは規定されていなかったが、IRR が発現した場合の本薬の中止基準等が設定されており、当該内容については、添付文書を用いて注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験において、本薬投与により IRR が認められていることから、本薬の投与に際して IRR の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における IRR の発現状況及び IRR が発現した場合の対応について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.7 タンパク尿・ネフローゼ症候群について

申請者は、本薬投与によるタンパク尿・ネフローゼ症候群について、以下のように説明している。

タンパク尿・ネフローゼ症候群として、MedDRA PTの「タンパク尿」、「ネフローゼ症候群」、「尿中タンパク/クレアチニン比増加」及び「尿中タンパク陽性」に該当する事象を集計した。

VELOUR試験及びEFC11885試験におけるタンパク尿・ネフローゼ症候群の発現状況は表32のとおりであった。

表 32 タンパク尿・ネフローゼ症候群の発現状況（VELOUR 試験及び EFC11885 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験 62 例	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
タンパク尿・ネフローゼ症候群	75 (12.3)	21 (3.4)	10 (1.7)	0	19 (30.6)	6 (9.7)
タンパク尿	63 (10.3)	18 (2.9)	9 (1.5)	0	19 (30.6)	6 (9.7)
尿中タンパク/クレアチニン比増加	10 (1.6)	1 (0.2)	0	0	0	0
尿中タンパク陽性	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0
ネフローゼ症候群	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0

VELOUR 試験において、死亡に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は認められなかった。重篤なタンパク尿・ネフローゼ症候群は本薬/FOLFIRI 群で 2/611 例（0.3%：ネフローゼ症候群及びタンパク尿各 1 例）に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められず、本薬/FOLFIRI 群の 2/611 例（0.3%：ネフローゼ症候群及びタンパク尿各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は本薬/FOLFIRI 群で 43/611 例（7.0%：タンパク尿 33 例、尿中タンパク/クレアチニン比増加 7 例、ネフローゼ症候群 2 例、尿中タンパク陽性 1 例）に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。減量に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は本薬/FOLFIRI 群で 30/611 例（4.9%：タンパク尿 25 例、尿中タンパク/クレアチニン比増加 3 例、尿中タンパク陽性 2 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 4/605 例（0.7%：タンパク尿 3 例、尿中タンパク陽性 1 例）に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群、重篤なタンパク尿・ネフローゼ症候群は認められなかった。投与中止に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は 3/62 例（4.8%：タン

パク尿 3 例) に認められた。減量に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は 13/62 例 (21.0% : タンパク尿 13 例) に認められた。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験におけるタンパク尿・ネフローゼ症候群の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 76.0 日 (13~398 日) 及び 63.0 日 (8~377 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群でタンパク尿・ネフローゼ症候群の発現率が高く、重篤な事象も認められていることから、本薬の投与に際してタンパク尿・ネフローゼ症候群の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験におけるタンパク尿・ネフローゼ症候群の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.8 血栓塞栓症について

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「動脈の塞栓及び血栓 (狭義)」及び「静脈の塞栓及び血栓 (狭義)」 (上大静脈症候群を除く)、MedDRA PT の「脾臓梗塞」、「脳血管発作」、「心臓内血栓」、「塞栓症」、「医療機器関連の塞栓症」、「注入部位血栓」、「急性冠動脈症候群」、「狭心症」、「不安定狭心症」、「心筋虚血」、「虚血性大腸炎」、「末梢性虚血」及び「低酸素性虚血性脳症」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における血栓塞栓症の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかで 2 例以上発現が認められた血栓塞栓症の発現状況 (VELOUR 試験及び EFC11885 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	78 (12.8)	60 (9.8)	59 (9.8)	42 (6.9)	3 (4.8)	0
肺塞栓症	28 (4.6)	28 (4.6)	21 (3.5)	21 (3.5)	0	0
深部静脈血栓症	18 (2.9)	13 (2.1)	13 (2.1)	11 (1.8)	0	0
医療機器関連の血栓症	8 (1.3)	2 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0
大静脈血栓症	4 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
狭心症	4 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.0)	1 (0.2)	0	0
一過性脳虚血発作	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0	0	0
頸静脈血栓症	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	0	0
表在性血栓性静脈炎	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
急性心筋梗塞	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0
腎静脈血栓症	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0
骨盤静脈血栓症	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0	0	0	2 (3.2)	0
門脈血栓症	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0	0

VELOUR 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例 (0.2% : 肺塞栓症 1 例) に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。重篤な血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群で 43/611 例 (7.0% : 肺塞栓症 19 例、深部静脈血栓症 7 例、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、大静脈血栓症及び医療機器関連の血栓症各 2 例、血栓性微小血管症、脳血管発作、狭心症、心臓内血栓、心筋梗塞、塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、肺動脈血栓症、虚血性大腸炎、腸間膜静脈血栓症及び腎静脈血栓症各 1 例

(重複あり))、プラセボ/FOLFIRI 群で 29/605 例 (4.8% : 肺塞栓症 12 例、深部静脈血栓症 7 例、大静脈塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、頸静脈血栓症及び骨盤静脈血栓症各 2 例、心筋虚血、末梢動脈血栓症及び血栓性静脈炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 36/611 例 (5.9% : 肺塞栓症 17 例、深部静脈血栓症 6 例、大静脈血栓症及び医療機器関連の血栓症各 2 例、血栓性微小血管症、脳血管発作、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、心臓内血栓、塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、肺動脈血栓症、虚血性大腸炎、腸間膜静脈血栓症及び腎静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、プラセボ/FOLFIRI 群の 22/605 例 (3.6% : 肺塞栓症 10 例、深部静脈血栓症 5 例、大静脈血栓症 2 例、心筋虚血、鎖骨下静脈血栓症、骨盤静脈血栓症、末梢動脈血栓症及び血栓性静脈炎各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群で 39/611 例 (6.4% : 肺塞栓症 19 例、深部静脈血栓症 7 例、医療機器関連の血栓症 3 例、一過性脳虚血発作及び急性心筋梗塞各 2 例、脳血管発作、狭心症、心臓内血栓、心筋梗塞、塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、大静脈血栓症、虚血性大腸炎及び腎静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、プラセボ/FOLFIRI 群で 17/605 例 (2.8% : 肺塞栓症 13 例、深部静脈血栓症、大静脈血栓症、末梢動脈血栓症及び血栓性静脈炎各 1 例) に認められた。減量に至った血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群では認められなかったが、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例 (0.2% : 心筋虚血 1 例) に認められた。

EFC11885 試験において、死亡及び重篤な血栓塞栓症は認められなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は、3/62 例 (4.8% : 血栓性微小血管症 2 例、静脈血栓症 1 例) に認められた。減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における血栓塞栓症の初回発現時期の中央値(範囲) は、それぞれ 86.0 日 (1~489 日) 及び 91.0 日 (84~204 日) であった。

また、血栓性微小血管症は、VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例、EFC11885 試験で 2/62 例に認められた。国内外の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な血栓性微小血管症は 12 例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で血栓塞栓症の発現率が高く、死亡に至った血栓塞栓症も認められていることから、本薬の投与に際して血栓塞栓症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、本薬投与に際して、タンパク尿が認められた際には血栓性微小血管症であるか否かを鑑別し、適切な対応をとることが必要であり、血栓性微小血管症を発現した際の対応については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.9 消化管穿孔・瘻孔について

申請者は、本薬投与による消化管穿孔・瘻孔について、以下のように説明している。

消化管穿孔・瘻孔として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔」、MedDRA HLT の「消化管瘻」、MedDRA PT の「瘻孔」、「リンパ瘻」、「動静脈瘻」、「乳管瘻」、「胸膜皮膚瘻」、「胸膜瘻」、「気管支瘻」、「気管瘻」、「肺瘻」、「肝内門脈肝静脈瘻」、「胆嚢瘻」、「胆管瘻」、「尿管瘻」、「尿道瘻」、「膀胱瘻」、「膀胱皮膚瘻」、「女性生殖器瘻」、「子宮瘻」、「膣瘻」及び「男性生殖器瘻」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における消化管穿孔・瘻孔の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 消化管穿孔・瘻孔の発現状況（VELOUR 試験及び EFC11885 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例		62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔・瘻孔	20 (3.3)	12 (2.0)	8 (1.3)	4 (0.7)	3 (4.8)	1 (1.6)
直腸周囲膿瘍	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0	0	0
痔瘻	3 (0.5)	0	0	0	0	0
腸管膿瘍	2 (0.3)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0
腹壁膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
痔瘻感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
細菌性腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸管皮膚瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)	0
回腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
腸管瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
瘻孔	1 (0.2)	0	0	0	0	0
女性生殖器瘻	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.6)	0
結腸瘻	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管穿孔	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VELOUR 試験において、死亡に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群で 2/611 例（0.3%：直腸膿瘍及び回腸穿孔各 1 例）に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。重篤な消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群で 11/611 例（1.8%：直腸周囲膿瘍 3 例、肛門膿瘍、腹膜炎、細菌性腹膜炎、直腸膿瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、腸管皮膚瘻、瘻孔、回腸穿孔及び小腸穿孔各 1 例（重複あり））、プラセボ/FOLFIRI 群で 5/605 例（0.8%：肛門膿瘍、腹膜炎、穿孔性十二指腸潰瘍、小腸穿孔、結腸瘻及び消化管穿孔各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 3/611 例（0.5%：肛門膿瘍、直腸周囲膿瘍及び直腸膿瘍各 1 例）、プラセボ/FOLFIRI 群の 4/605 例（0.7%：結腸瘻、穿孔性十二指腸潰瘍、消化管穿孔及び小腸穿孔各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群で 9/611 例（1.5%：直腸周囲膿瘍 2 例、腹膜炎、直腸膿瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、腸膀胱瘻、瘻孔、女性生殖器瘻及び腸管瘻各 1 例）、プラセボ/FOLFIRI 群で 3/605 例（0.5%：結腸瘻、消化管穿孔及び小腸穿孔各 1 例）に認められた。減量に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群では認められなかったが、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例（0.2%：肛門膿瘍 1 例）に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った消化管穿孔・瘻孔は認められなかった。重篤な消化管穿孔・瘻孔は 3/62 例（4.8%：腹膜炎、腸膀胱瘻及び女性生殖器瘻各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管穿孔・瘻孔は 3/62 例（3.2%：腹膜炎及び腸膀胱瘻各 1 例）に認められた。減量に至った消化管穿孔・瘻孔は認められなかった。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における消化管穿孔・瘻孔の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 79.5 日（3～362 日）及び 61.0 日（15～80 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験において、死亡に至った消化管穿孔・瘻孔が認められていることから、本薬の投与に際して消化管穿孔・瘻孔の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管穿孔・瘻孔の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.10 創傷治癒遅延について

申請者は、本薬投与による創傷治癒遅延について、以下のように説明している。

創傷治癒遅延として、MedDRA PT の「治癒不良」、「腹部創離開」、「創壊死」、「漿液腫」、「創離開」、「縫合部離開」、「創腐敗」及び「術後創合併症」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験において、創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群で 4/611 例 (0.3%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 7/611 例 (1.2%) で認められた。Grade 3 の事象は、本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例 (0.2%：治癒不良 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/611 例 (0.3%：創離開及び腹部創離開各 1 例) に認められた。死亡に至った創傷治癒遅延、重篤な創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群では認められなかったが、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例 (0.2%：創離開 1 例) に認められた。投与中止に至った創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例 (0.2%：治癒不良 1 例) に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。減量に至った創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例 (0.2%：治癒不良 1 例) に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群における創傷治癒遅延の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 51.5 日（29～54 日）であった。

EFC11885 試験では創傷治癒遅延は認められなかった。

また、申請者は、血管新生阻害作用を有すると考えられる本薬は創傷治癒に影響を及ぼす可能性があるため、VELOUR 試験では手術後 28 日以上本薬の投与を避ける旨を設定していたことから、当該設定について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験において、創傷治癒遅延の発現率は低いものの、非臨床試験の結果から本薬が創傷治癒に影響を及ぼす可能性が示されていること（3.2.6 参照）及び他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により創傷治癒遅延が報告されていること（「平成 19 年 2 月 14 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」等参照）から、本薬の投与に際して創傷治癒遅延の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における創傷治癒遅延の発現状況及び手術後の本薬の投与開始までの期間等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.11 RPLS について

申請者は、本薬投与による RPLS について、以下のように説明している。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験において RPLS は認められなかった。

本薬 4 mg/kg と S-1 を併用投与した国内第 I 相試験（TED10089 試験）において、RPLS が認められた患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 RPLS を発現した患者一覧 (TED10089 試験)

年齢	性別	原疾患	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	本薬の対応	因果関係	重篤/ 非重篤	転帰
34	女	結腸癌	3	87	4 mg/kg	なし	あり	重篤	回復

また、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない RPLS が 36 例報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験において、RPLS の発現は認められなかったものの、海外の製造販売後において本薬の投与により因果関係が否定できない RPLS の発現が報告され、死亡例も認められていること、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により RPLS が報告されていること（「平成 19 年 2 月 14 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 500 mg/16 mL」等参照）、及び RPLS の発症機序として、血管内皮障害や急激な血圧上昇が想定されていること（Intern Med J 2009; 39: 826-34）から、本薬の投与に際して RPLS の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における RPLS の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.12 骨壊死について

申請者は、本薬投与による骨壊死について、以下のように説明している。

骨壊死として、MedDRA SMQ の「骨壊死」、MedDRA PT の「骨壊死」、「顎骨壊死」及び「骨硬化症」に該当する事象のうち、「顎痛」及び「鼠径部痛」を除く事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における骨壊死関連事象の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 骨壊死の発現状況 (VELOUR 試験及び EFC11885 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験 62 例	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
骨壊死	34 (5.6)	3 (0.5)	19 (3.1)	2 (0.3)	1 (1.6)	0
骨痛	18 (2.9)	1 (0.2)	11 (1.8)	2 (0.3)	0	0
歯感染	7 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0
歯膿瘍	5 (0.8)	0	5 (0.8)	0	0	0
顎膿瘍	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0
顎骨壊死	2 (0.3)	0	0	0	1 (1.6)	0
骨髄炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VELOUR 試験において、死亡に至った骨壊死は認められなかった。重篤な骨壊死は本薬/FOLFIRI 群で 3/611 例 (0.5% : 顎膿瘍、骨痛及び顎骨壊死各 1 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例 (0.2% : 骨痛 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止及び減量に至った骨壊死は認められなかった。

EFC11885 試験において、死亡に至った骨壊死は認められなかった。重篤な骨壊死は 1/62 例 (1.6% : 顎骨壊死 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨壊死は、1/62 例 (1.6% : 顎骨壊死 1 例) に認められた。減量に至った骨壊死は認められなかった。

VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験における骨壊死の初回発現時期の中央値(範囲)は、それぞれ 98.0 日 (3~332 日) 及び 266.0 日 (266~266 日) であった。

また、本薬投与により重篤又は Grade 3 以上の骨壊死を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。なお、デノスマブが併用投与された患者は認められなかった。

表 37 重篤又は Grade 3 以上の骨壊死を発現した患者一覧 (VELOUR 試験の本薬/FOLFIRI 群及び EFC11885 試験)

試験	年齢	性別	PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日)	ビスホスホネートの併用の有無	因果関係	重篤/非重篤	転帰
VELOUR 試験	45	男	顎骨壊死	2	100	あり	なし	重篤	未回復
	44	女	歯感染	3	133	なし	なし	非重篤	回復
	50	男	骨痛	3	148	なし	なし	重篤	回復
			骨痛	3	155		なし	重篤	回復
	48	女	顎膿瘍	3	103	なし	なし	重篤	回復
EFC11885 試験	67	男	顎骨壊死	2	266	なし	あり	重篤	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験において、骨壊死の発現は限られており、現時点で本薬と骨壊死との関連は明らかでないと考えるが、本薬との因果関係が否定できない顎骨壊死等の重篤な骨壊死の発現が認められていることから、骨壊死については国内の製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.13 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における ILD の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 ILD の発現状況 (VELOUR 試験及び EFC11885 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	VELOUR 試験				EFC11885 試験 62 例	
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
ILD	3 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.3)	1 (1.6)	1 (1.6)
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
肺浸潤	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ILD	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (1.6)	1 (1.6)
細気管支炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VELOUR 試験及び EFC11885 試験における重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤なILDを発現した患者一覧（VELOUR試験及びEFC11885試験）

試験	治療群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	因果関係	重篤/ 非重篤	転帰
VELOUR	本薬/FOLFIRI	76	女	急性呼吸窮迫症候群	4	128	なし	重篤	未回復
		69	男	肺臓炎	4	63	あり	重篤	未回復
	プラセボ/FOLFIRI	72	男	ILD	4	43	あり	重篤	死亡
		73	男	肺臓炎	2	211	あり	重篤	回復
		60	女	ILD	4	57	なし	重篤	回復
EFC11885		65	男	ILD	3	42	あり	重篤	回復

さらに、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない重篤なILDが5例報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR試験において、プラセボ/FOLFIRI群と比較して本薬/FOLFIRI群でILDの発現率に明確な差異が認められなかったこと、及びILDは本薬と併用する抗悪性腫瘍剤を投与された際の既知の有害事象として知られていること（「カンプト点滴静注40 mg、同点滴静注100 mg添付文書」等参照）を考慮すると、現時点で本薬とILDとの関連は明らかでないと考える。しかしながら、海外の製造販売後において本薬との因果関係が否定されないILDによる死亡例が認められたこと等も考慮すると、国内の製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

- ・ 術後補助化学療法において、本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ L-OHP による治療歴のない患者に本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、治癒切除不能な進行・再発のCRCに対する本薬の記載内容について、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドライン及び代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第4版（南江堂、2015年）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- ・ NCCN ガイドライン（v.2.2016）：

- VELOUR 試験の結果から、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して本薬/FOLFIRI が推奨される。
- 米国 NCI PDQ (2016 年 7 月 27 日版)
 - VELOUR 試験の結果から、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して本薬/FOLFIRI が推奨される。
- ESMO ガイドライン (2016 年版) :
 - VELOUR 試験の結果から、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して本薬/FOLFIRI が推奨される。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) :
 - L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした VELOUR 試験の結果、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で OS の延長が認められた。

機構は、治癒切除不能な進行・再発の CRC における本薬の臨床的位置付け及び申請効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験の結果から、本薬は、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、L-OHP による治療歴のない CRC 患者に本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。

なお、L-OHP を含む化学療法歴を有する CRC 患者に対してラムシルマブが承認されているが、本薬とラムシルマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で使い分けは不明であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、添付文書の臨床成績の項に VELOUR 試験及び EFC11885 試験の対象患者が L-OHP を含む化学療法歴を有する患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

なお、本薬とラムシルマブとの使い分けについては、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等の対応を行う必要があると考える。

7.R.4.2 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として4 mg/kg（体重）を1時間かけて点滴静注する。投与間隔は2週間とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。
- 注射液の調製法について。
- 本薬の投与は点滴静脈内投与のみとし、硝子体内には投与しないこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。
- 注射液の調製法について

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、治癒切除不能な進行・再発のCRCに対する本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量でVELOUR試験及びEFC11885試験が実施され、治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対する本薬/FOLFIRIの臨床的有用性が認められた。

- *in vivo* 試験の結果、遊離形本薬濃度が結合形本薬濃度を上回った場合に、本薬の有効性が期待できると考えられたこと（3.1.6 参照）。
- 海外第I相試験（TED6116試験）において本薬0.3～7 mg/kgがQ2Wで投与された結果、本薬を3 mg/kg以上で投与した場合に、遊離形本薬のC_{min}が結合形本薬のC_{min}を上回ったこと（6.2.2.2 参照）。
- 海外第I相試験（TED6118試験）において、LV5FU2-CPT11との併用で本薬2～6 mg/kgがQ2Wで投与された結果、第1サイクルから、遊離形本薬のC_{min}が結合形本薬のC_{min}を上回った患者の割合は、本薬3 mg/kg群及び4 mg/kg群でそれぞれ2/4例（50%）及び19/22例（86.4%）であり、4 mg/kg群で高く、3 mg/kgと比較して4 mg/kgで本薬を投与した際の有効性がより期待できると考えられたこと。また、5 mg/kg以上を投与した際にはDLTが認められたこと。

また、現時点において、本薬をFOLFIRI以外と併用することの有効性及び安全性を検討する目的の臨床試験成績は得られておらず、本薬の単独投与及びFOLFIRI以外の化学療法と本薬との併用投与は推奨できないと考える。

以上より、VELOUR試験及びEFC11885試験では、本薬はFOLFIRIと併用投与された旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請用法・用量を、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として4 mg/kg（体重）を1時間かけて点滴静注する。投与間隔は2週間とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。なお、本邦においてアフリベルセプト（遺伝子組換え）を含有する「アイリーア 硝子体内注射液」が製造販売承認されており、医療現場において本薬と混同される恐れがあることから、本薬を硝子体内に投与しない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬を FOLFIRI 以外の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は不明であることから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起するのではなく、本薬は FOLFIRI と併用投与する必要がある旨を用法・用量において明確にし、本薬の用法・用量を「イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

なお、本薬を硝子体内に投与しない旨については、用法・用量において本薬を点滴静注することを記載すること等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要はないと判断した。

7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

VELOUR 試験及び EFC11885 試験では、休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認された。当該基準のうち、プラセボ/本薬群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が高く、特に注意が必要と考えられた好中球減少症、血小板減少症、過敏症反応、高血圧及びタンパク尿に関する基準を参考とした目安を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであることを考慮し、申請者の説明を概ね了承した。ただし、VELOUR 試験及び EFC11885 試験で設定された休薬・減量・中止の基準は NCI-CTCAE の Grade 等に基づいた具体的な数値が設定されていたことから、当該数値を記載した下記の内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、表 40 を参考に本薬を休薬・減量・中止すること。

表 40 休薬・減量・中止の目安

副作用	程度	処置
好中球数減少	1,500/mm ³ 未満	1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
血小板数減少	75,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
高血圧	Grade 2 の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
	Grade 3 の場合	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180 mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 2 週間以内に回復した場合 1 回目：減量せず投与する。 2 回目：2 mg/kg に減量する。 2 週間を超え 4 週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 4 週間以内に回復しない場合及び 2 mg/kg に減量しても再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4 又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。
タンパク尿	1<UPCR≤2で、血尿が認められない場合	投与を継続し、1 日尿中タンパク量に基づき以下のように対応する。 - 副作用発現時 3.5 g/日未満の場合 2 週間以内に 2 g/日以下に回復した場合、減量せず投与する。 2 週間を超え 4 週間以内に 2 g/日以下に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 4 週間以内に 2 g/日以下に回復しない場合、投与を中止する。 - 副作用発現時 3.5 g/日以上の場合 2 週間以内に 2 g/日以下に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 2 週間以内に 2 g/日を超え 3.5 g/日以下に回復した場合、さらに 2 週間休薬し、2 g/日以下に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 2 週間以内に 3.5 g/日以下、又は 4 週間以内に 2 g/日以下に回復しない場合、投与を中止する。
	1<UPCR≤2で、血尿が認められる場合 - UPCR>2の場合	2 週間休薬し、1 日尿中タンパク量に基づき以下のように対応する。 2 g/日以下の場合、減量せず投与する。 2 g/日を超え 3.5 g/日以下の場合、さらに 2 週間休薬する。 2 g/日以下に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 2 g/日を超える場合、投与を中止する。 3.5 g/日を超える場合、又は 2 mg/kg に減量しても再発した場合、投与を中止する。
	ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症	投与を中止する。
IRR	軽及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
	重度	直ちに投与を中止する。

UPCR：尿中タンパク/クレアチニン比、Grade は NCI-CTCAE ver.3.0 に準じる

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本薬が投与された治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等について、安全性検討事項として設定する事象（高血圧、タンパク尿・ネフローゼ症候群、出血、消化管穿孔、RPLS 等）の発現状況を中心に検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の目標症例数については、安全性検討事項として設定する事象（高血圧、タンパク尿・ネフローゼ症候群、出血等）の EFC11885 試験及び VELOUR 試験における発現率を考慮し、500 例と設定した。

観察期間については、安全性検討事項として設定する事象の大部分は EFC11885 試験及び VELOUR 試験において、本薬投与開始後 1 年以内に認められていることに加え、1 年以降に発現率が増加傾向を示す事象は認められなかったことから、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦での製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等は不明であることから、安全性検討事項として設定する事象の発現状況について情報収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、当該情報を医療現場に適切に提供するとともに、得られた情報を基に更なる安全対策等の必要性を検討する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与による重要なリスクであり追加で安全性検討事項として設定する必要があると判断したILDについても発現状況に関して引き続き情報収集する必要があること（7.R.3.13 参照）から、ILDを追加する必要があると考える。

本調査の目標症例数及び観察期間については、変更した安全性検討事項の発現状況を考慮した上で、再検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については 7.1 及び 7.2 に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験（TED10089 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 2 mg/kg 群で 9/10 例（90.0%）、本薬 4 mg/kg 群で 3/3 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)			
	2 mg/kg 群 10 例		4 mg/kg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	9 (90.0)	3 (100)	2 (66.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	10 (100)	1 (10.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
神経系障害				
頭痛	4 (40.0)	0	0	0
血管障害				
高血圧	7 (70.0)	4 (40.0)	3 (100)	2 (66.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	5 (50.0)	0	1 (33.3)	0
胸水	1 (10.0)	0	2 (66.7)	0
胃腸障害				
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
皮膚及び皮下組織障害				
色素沈着障害	4 (40.0)	0	1 (33.3)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
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
臨床検査				
体重減少	5 (50.0)	0	1 (33.3)	0

重篤な有害事象は 2 mg/kg 群で 4/10 例 (40.0%)、4 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で歯肉炎、肺炎、低ナトリウム血症、胆管炎、高ビリルビン血症及びタンパク尿各 1 例 (10.0%)、4 mg/kg 群で腫瘍疼痛、食欲減退、可逆性後白質脳症症候群及び悪心各 1 例 (33.3%) であった。このうち、2 mg/kg 群の歯肉炎、肺炎、低ナトリウム血症及びタンパク尿各 1 例、本薬 4 mg/kg 群の可逆性後白質脳症症候群 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 mg/kg 群で 1/10 例 (10.0%)、4 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群でタンパク尿 1 例 (10.0%)、4 mg/kg 群で胸水 1 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 2 mg/kg 群の 2/10 例 (20.0%) に認められた。認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で疲労 2 例 (20.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第 I 相試験 (TCD10794 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)			
	2 mg/kg 群 3 例		4 mg/kg 群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	13 (100)	11 (84.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	12 (92.3)	10 (76.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	2 (66.7)	0	12 (92.3)	0
神経系障害				
頭痛	1 (33.3)	0	6 (46.2)	0
血管障害				
高血圧	0	0	9 (69.2)	5 (38.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	2 (66.7)	0	11 (84.6)	0
鼻出血	1 (33.3)	0	10 (76.9)	0
胃腸障害				
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
皮膚及び皮下組織障害				
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
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	3 (100)	0	12 (92.3)	0

重篤な有害事象は 4 mg/kg 群で 2/13 (15.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、脱水及び肝機能異常各 1 例 (7.7%) であった。このうち、4 mg/kg 群の貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び脱水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 4 mg/kg 群で 6/13 (46.2%) に認められた。認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で発熱性好中球減少症及び口内炎各 2 例 (15.4%)、外耳炎、好中球減少症、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐及びタンパク尿各 1 例 (7.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国内第Ⅱ相試験 (EFC11885 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 43 のとおりであった。

表 43 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%) 62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	62 (100)	56 (90.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	46 (74.2)	38 (61.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	46 (74.2)	8 (12.9)
血管障害		
高血圧	29 (46.8)	17 (27.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	25 (40.3)	0
胃腸障害		
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)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	30 (48.4)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	19 (30.6)	6 (9.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	39 (62.9)	3 (4.8)

重篤な有害事象は、20/62 例 (32.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、食欲減退及びイレウス各 4 例 (6.5%)、脱水 3 例 (4.8%) であった。このうち、食欲減退 4 例、脱水 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、11/62 例 (17.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、食欲減退 2 例 (3.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、45/62 例 (72.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、好中球減少症 28 例 (45.2%)、下痢及びタンパク尿 13 例 (21.0%)、口内炎 8 例 (12.9%)、食欲減退 7 例 (11.3%)、高血圧 6 例 (9.7%)、発熱性好中球減少症 4 例 (6.5%)、脱水、悪心及び疲労各 2 例 (3.2%) であった。このうち、好中球減少症 28 例、下痢及びタンパク尿各 13 例、食欲減退及び口内炎各 7 例、高血圧 6 例、発熱性好中球減少症 4 例、脱水、悪心及び疲労各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (VELOUR 試験)

有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 606/611 例 (99.2%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 592/605 例 (97.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 584/611 例 (95.6%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 550/605 例 (90.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30% 以上の有害事象は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)			
	本薬/FOLFIRI 群 611 例		プラセボ/FOLFIRI 群 605 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	606 (99.2)	510 (83.5)	592 (97.9)	378 (62.5)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	238 (39.0)	153 (25.0)	205 (33.9)	133 (22.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	195 (31.9)	21 (3.4)	144 (23.8)	11 (1.8)
血管障害				
高血圧	252 (41.2)	117 (19.1)	65 (10.7)	9 (1.5)
胃腸障害				
下痢	423 (69.2)	118 (19.3)	342 (56.5)	47 (7.8)
悪心	326 (53.4)	11 (1.8)	327 (54.0)	18 (3.0)
口内炎	306 (50.1)	78 (12.8)	199 (32.9)	28 (4.6)
嘔吐	201 (32.9)	17 (2.8)	202 (33.4)	21 (3.5)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	164 (26.8)	0	182 (30.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	292 (47.8)	77 (12.6)	236 (39.0)	47 (7.8)
臨床検査				
体重減少	195 (31.9)	16 (2.6)	87 (14.4)	5 (0.8)

重篤な有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 294/611 例 (48.1%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 198/605 例 (32.7%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で下痢 44 例 (7.2%)、脱水 24 例 (3.9%)、発熱性好中球減少症及び肺塞栓症各 19 例 (3.1%)、疾患進行 16 例 (2.6%)、腹痛 12 例 (2.0%)、肺炎及び好中球減少症各 11 例 (1.8%)、高血圧、腸閉塞、嘔吐及び発熱各 10 例 (1.6%)、プラセボ/FOLFIRI 群で発熱 15 例 (2.5%)、下痢及び疾患進行各 14 例 (2.3%)、肺塞栓症 12 例 (2.0%)、腸閉塞 11 例 (1.8%) であった。このうち、本薬/FOLFIRI 群の下痢 39 例、脱水 19 例、発熱性好中球減少症及び肺塞栓症各 17 例、好中球減少症及び高血圧各 10 例、嘔吐及び発熱各 8 例、肺炎及び腹痛各 2 例、プラセボ/FOLFIRI 群の下痢 11 例、肺塞栓症 10 例、発熱 5 例、腸閉塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 164/611 例 (26.8%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 73/605 例 (12.1%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で高血圧及び下痢各 14 例 (2.3%)、疲労 13 例 (2.1%)、無力症 10 例 (1.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 308/611 例 (50.4%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 162/605 例 (26.8%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で下痢 99 例 (16.2%)、口内炎 73 例 (11.9%)、好中球減少症 60 例 (9.8%)、高血圧 38 例 (6.2%)、疲労 27 例 (4.4%)、タンパク尿 25 例 (4.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 18 例 (2.9%)、発熱性好中球減少症 11 例 (1.8%)、プラセボ/FOLFIRI 群で好中球減少症 56 例 (9.3%)、下痢 39 例 (6.4%)、口内炎 30 例 (5.0%)、疲労 13 例 (2.1%) であった。このうち、本薬/FOLFIRI 群

の下痢 91 例、口内炎 69 例、好中球減少症 58 例、高血圧 37 例、疲労 25 例、タンパク尿 24 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 17 例、発熱性好中球減少症 9 例、プラセボ/FOLFIRI 群の好中球減少症 53 例、下痢 32 例、口内炎 27 例、疲労 9 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (PDY6655 試験)

有害事象は、静脈内投与時で 36/38 例 (94.7%)、皮下投与時で 34/40 例 (85.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、静脈内投与時で 34/38 例 (89.5%)、皮下投与群で 31/40 例 (77.5%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、皮下投与時で 2/40 (5.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、皮下投与時でアレルギー性皮膚炎及び多発性外傷各 1 例 (2.5%) であった。このうち、皮下投与時のアレルギー性皮膚炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (PDY6656 試験)

有害事象は、本薬 1 mg/kg 群で 10/12 例 (83.3%)、2 mg/kg 群で 11/12 例 (91.7%)、4 mg/kg 群で 11/12 例 (91.7%)、プラセボ群で 10/12 例 (83.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1 mg/kg 群で 10/12 例 (83.3%)、2 mg/kg 群で 10/12 例 (83.3%)、4 mg/kg 群で 11/12 例 (91.7%)、プラセボ群で 9/12 例 (75.0%) に認められた。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (TES10897 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/DOC 群で 38/43 例 (88.4%)、プラセボ/DOC 群で 37/44 例 (84.1%) に認められた。

重篤な有害事象は、本薬/DOC 群で 26/43 例 (60.5%)、プラセボ/DOC 群で 18/44 例 (40.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DOC 群で発熱性好中球減少症 6 例 (14.0%)、呼吸困難及び疾患進行 4 例 (9.3%)、好中球減少性感感染 3 例 (7.0%)、肺炎、好中球減少症、下痢、口内炎及び発熱各 2 例 (4.7%)、プラセボ/DOC 群で発熱性好中球減少症、肺塞栓症、胸水、疾患進行及び発熱各 2 例 (4.5%) であった。このうち、本薬/DOC 群の発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少性感感染 3 例、肺炎、好中球減少症、下痢、口内炎及び発熱各 2 例、呼吸困難 1 例、プラセボ/DOC 群の発熱性好中球減少症 2 例、肺塞栓症及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DOC 群で 8/43 例 (18.6%)、プラセボ/DOC 群で 9/44 例 (20.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DOC 群で肺炎及びタンパク尿各 2 例 (4.7%)、プラセボ/DOC 群で肺塞栓症 2 例 (4.5%) であった。このうち、本薬/DOC 群の肺炎及びタンパク尿各 2 例、プラセボ/DOC 群の肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬/DOC 群で 7/43 例 (16.3%)、プラセボ/DOC 群で 3/44 例 (6.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、

本薬/DOC 群で口内炎 4 例 (9.3%) であった。このうち、本薬/DOC 群の口内炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (TED6115 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、静脈内投与群で 45/47 例 (95.7%)、皮下投与群で 9/10 例 (90.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、静脈内投与群で 13/47 例 (27.7%)、皮下投与群で 3/10 例 (30.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、静脈内投与群で腫瘍疼痛、発熱及び高血圧 2 例 (4.3%) であった。このうち、静脈内投与群の高血圧 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、静脈内投与群で 8/47 例 (17.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、静脈内投与群でタンパク尿 2 例 (4.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、静脈内投与群で 1/47 例 (2.1%) に認められた。認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、呼吸困難 1 例 (2.1%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (TED6116 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は静脈内投与群で 28/36 例 (77.8%)、皮下投与群で 7/7 例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、静脈内投与群で 12/36 例 (33.3%)、皮下投与群で 3/7 例 (42.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、静脈内投与群で脱水及び腹痛各 2 例 (5.6%)、皮下投与群で腹痛 3 例 (42.9%) であった。このうち、皮下投与群の腹痛 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、静脈内投与群で 6/36 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、静脈内投与群で 3/36 例 (8.3%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、静脈内投与群で関節痛 2 例 (5.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (TCD6117 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2 mg/kg 群で 4/4 例 (100%)、4 mg/kg 群で 18/18 例 (100%)、5 mg/kg 群で 9/10 例 (90.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 3/4 例 (75.0%)、4 mg/kg 群で 8/18 例 (44.4%)、5 mg/kg 群で 4/10 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、5 mg/kg 群で疾患進行 2 例 (20.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 4/18 例 (22.2%)、5 mg/kg 群で 3/10 例 (30.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 2/4 例 (50.0%)、4 mg/kg 群で 12/18 例 (66.7%)、5 mg/kg 群で 5/10 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至っ

た有害事象は、4 mg/kg 群で好中球減少症 6 例 (33.3%)、血小板減少症 3 例 (16.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (TED6118 試験)

7.3.11.1 パート 1

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 5/7 例 (71.4%)、4 mg/kg 群で 9/11 例 (81.8%)、5 mg/kg 群で 7/13 例 (53.8%)、6 mg/kg 群で 5/7 例 (71.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で下痢、腹痛及び全身健康状態低下各 2 例 (28.6%)、4 mg/kg 群でタンパク尿 3 例 (27.3%)、5 mg/kg 群で好中球減少症及び発熱各 3 例 (23.1%)、全身健康状態低下 2 例 (15.4%)、6 mg/kg 群で下痢 2 例 (28.6%) であった。このうち、2 mg/kg 群の下痢 2 例、4 mg/kg 群のタンパク尿 2 例、5 mg/kg 群の好中球減少症及び発熱各 3 例、6 mg/kg 群の下痢 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 3/11 例 (27.3%)、5 mg/kg 群で 3/13 例 (23.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群でタンパク尿 3 例 (27.3%)、5 mg/kg 群でタンパク尿 2 例 (15.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 4/7 例 (57.1%)、4 mg/kg 群で 7/11 例 (63.6%)、5 mg/kg 群で 9/13 例 (69.2%)、6 mg/kg 群で 5/7 例 (71.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で好中球減少症 3 例 (42.9%)、下痢 2 例 (28.6%)、4 mg/kg 群で好中球減少症、口内炎及びタンパク尿各 2 例 (18.2%)、5 mg/kg 群で口内炎 4 例 (30.8%)、好中球減少症及び疲労各 3 例 (23.1%)、下痢、嘔吐及び無力症各 2 例 (15.4%)、6 mg/kg 群で下痢 3 例 (42.9%)、好中球減少症 2 例 (28.6%) であった。このうち、2 mg/kg 群の好中球減少症 3 例、下痢 2 例、4 mg/kg 群の好中球減少症及び口内炎各 2 例、タンパク尿 1 例、5 mg/kg 群の口内炎 4 例、好中球減少症及び疲労各 3 例、下痢、嘔吐及び無力症各 2 例、6 mg/kg 群の下痢 3 例、好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11.2 パート 2

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、本薬群で 6/13 例 (46.2%)、プラセボ群で 8/14 例 (57.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で全身健康状態低下 2 例 (15.4%)、プラセボ群で黄疸及び全身健康状態低下各 2 例 (14.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 1/13 例 (7.7%)、プラセボ群で 4/14 例 (28.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で女性生殖器瘻 1 例 (7.7%)、プラセボ群で脳出血、大脳静脈血栓症、左室機能不全及びタンパク尿各 1 例 (7.1%) であった。このうち、本薬群の女性生殖器瘻 1 例、プラセボ群の脳出血、大脳静脈血栓症及びタンパク尿各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬群で 6/13 例 (46.2%)、プラセボ群で 8/14 例 (57.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬群で好中球減少症 3 例 (23.1%)、プラセボ群で好中球減少症及び疲労各 3 例 (21.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (TCD6119 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 5/9 例 (55.6%)、4 mg/kg 群で 7/14 例 (50.0%)、6 mg/kg 群で 16/21 例 (76.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で嘔吐 2 例 (22.2%)、4 mg/kg 群で発熱性好中球減少症 6 例 (42.9%)、下痢 3 例 (21.4%)、嘔吐及び悪心各 2 例 (14.3%)、6 mg/kg 群で肺塞栓症 3 例 (14.3%)、血栓性微小血管症、失神及び胃腸出血各 2 例 (9.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 1/9 例 (11.1%)、4 mg/kg 群で 9/14 例 (64.3%)、6 mg/kg 群で 10/21 例 (47.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で疲労 3 例 (21.4%)、食欲減退、口内炎及び無力症各 2 例 (14.3%)、6 mg/kg 群で血栓性微小血管症及び肺塞栓症各 2 例 (9.5%) であった。このうち、4 mg/kg 群の食欲減退、口内炎、疲労及び無力症各 2 例、6 mg/kg 群の血栓性微小血管症及び肺塞栓症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 5/9 例 (55.6%)、4 mg/kg 群で 11/14 例 (78.6%)、6 mg/kg 群で 13/21 例 (61.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で口内炎 8 例 (57.1%)、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 2 例 (14.3%)、6 mg/kg 群で口内炎 9 例 (42.9%)、無力症 3 例 (14.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (TCD6120 試験)

7.3.13.1 DOC 75 mg/m² との併用投与群

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 7/7 例 (100%)、3 mg/kg 群で 1/2 例 (50.0%)、5 mg/kg 群で 7/8 例 (87.5%)、6 mg/kg 群で 19/28 例 (67.9%)、7 mg/kg 群で 3/5 例 (60.0%)、9 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で全身健康状態低下及び発熱各 2 例 (28.6%)、6 mg/kg 群で全身健康状態低下 4 例 (14.3%)、過敏症、口内炎及び発熱各 2 例 (7.1%) であった。このうち、6 mg/kg 群の過敏症及び口内炎各 2 例、発熱 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 2/7 例 (28.6%)、5 mg/kg 群で 2/8 例 (25.0%)、6 mg/kg 群で 5/28 例 (17.9%)、7 mg/kg 群で 2/5 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 3/7 例 (42.9%)、3 mg/kg 群で 2/2 例 (100%)、5 mg/kg 群で 4/8 例 (50.0%)、6 mg/kg 群で 15/28 例 (53.6%)、7 mg/kg 群で 1/5 例 (20.0%)、9 mg/kg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で爪の障害 3 例 (42.9%)、5 mg/kg 群で口内炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 2 例 (25.0%)、6 mg/kg 群で口内炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 5 例 (17.9%)、爪の障害、疲労及び無力症各 3 例 (10.7%)、爪甲離床症 2 例 (7.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.13.2 CDDP 75 mg/m² 及び DOC 75 mg/m² との併用投与群

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で 6/6 例 (100%)、5 mg/kg 群で 6/7 例 (85.7%)、6 mg/kg 群で 12/17 例 (70.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、6 mg/kg 群で全身健康状態低下 4 例 (23.5%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 4/6 例 (66.7%)、5 mg/kg 群で 2/7 例 (28.6%)、6 mg/kg 群で 5/17 例 (29.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 5/6 例 (83.3%)、5 mg/kg 群で 7/7 例 (100%)、6 mg/kg 群で 9/17 例 (52.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、5 mg/kg 群で末梢性感覚ニューロパチー、口内炎及び爪の障害各 2 例 (28.6%)、6 mg/kg 群で異常感覚及び無力症各 3 例 (17.6%)、口内炎、悪心、嘔吐、爪の障害及び体重減少各 2 例 (11.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.13.3 DOC 100 mg/m² との併用投与群

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で 8/9 例 (88.9%)、5 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、6 mg/kg 群で 13/19 例 (68.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で発熱 5 例 (55.6%)、腎盂腎炎及び感染各 2 例 (22.2%)、6 mg/kg 群で発熱 5 例 (26.3%)、尿路感染、口内炎及びタンパク尿各 2 例 (10.5%) であった。このうち、4 mg/kg 群の発熱 3 例、感染 2 例、6 mg/kg 群の発熱 4 例、口内炎及びタンパク尿各 2 例、尿路感染 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 5/9 例 (55.6%)、5 mg/kg 群で 2/3 例 (66.7%)、6 mg/kg 群で 6/19 例 (31.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、6 mg/kg 群で高血圧 3 例 (15.8%)、タンパク尿 2 例 (10.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 7/9 例 (77.8%)、5 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、6 mg/kg 群で 13/19 例 (68.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群及び無力症各 3 例 (33.3%)、爪の障害 2 例 (22.2%)、6 mg/kg 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例 (21.1%)、口内炎、無力症及び発熱各 3 例 (15.8%) であった。このうち、4 mg/kg 群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 3 例、爪の障害及び無力症各 2 例、6 mg/kg 群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例、口内炎、無力症及び発熱各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.13.4 PEM 500 mg/m² との併用投与群

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は 9/19 例 (47.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、無力症 4 例 (21.1%)、発熱 3 例 (15.8%)、全身健康状態低下 2 例 (10.5%) であった。このうち、無力症 4 例、発熱 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/19 例 (15.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、全身健康状態低下 2 例 (10.5%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 3/19 例 (15.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象はなかった。

7.3.14 海外第 I 相試験 (TCD6121 試験)

7.3.14.1 GEM との併用投与群

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、4 mg/kg 群で 19/20 例 (95.0%)、6 mg/kg 群で 10/12 例 (83.3%) に認められた。

重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で 11/20 例 (55.0%)、6 mg/kg 群で 7/12 例 (58.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で疾患進行 3 例 (15.0%)、肺塞栓症 2 例 (10.0%) であった。このうち、4 mg/kg 群の肺塞栓症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 8/20 例 (40.0%)、6 mg/kg 群で 6/12 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg/kg 群で肺塞栓症 2 例 (10.0%)、6 mg/kg 群で高血圧及びタンパク尿各 2 例 (16.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で 8/20 例 (40.0%)、6 mg/kg 群で 1/12 例 (8.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、4 mg/kg 群で好中球減少症 6 例 (30.0%)、血小板減少症 5 例 (25.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.14.2 GEM 及びエルロチニブとの併用投与群

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 5/6 例 (83.3%)、4 mg/kg 群で 15/23 例 (65.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、4 mg/kg 群で小腸閉塞 4 例 (17.4%)、深部静脈血栓症、高血圧及び疾患進行各 2 例 (8.7%) であった。このうち、4 mg/kg 群の高血圧 2 例、深部静脈血栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 2/6 例 (33.3%)、4 mg/kg 群で 5/23 例 (21.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 5/6 例 (83.3%)、4 mg/kg 群で 15/23 例 (65.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で血小板減少症 3 例 (50.0%)、好中球減少症 2 例 (33.3%)、4 mg/kg 群で血小板減少症 11 例 (47.8%)、好中球減少症 8 例 (34.8%)、タンパク尿及び疲労各 2 例 (8.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.15 海外第 II 相試験 (ARD6122 試験)

有害事象は、2 mg/kg 群で 106/106 例 (100%)、4 mg/kg 群で 108/109 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2 mg/kg 群で 97/106 例 (91.5%)、4 mg/kg 群で 97/109 例 (89.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 13.1)	例数 (%)			
	2 mg/kg 群 106 例		4 mg/kg 群 109 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	106 (100)	81 (76.4)	108 (99.1)	81 (74.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	42 (39.6)	7 (6.6)	30 (27.5)	6 (5.5)
神経系障害				
頭痛	54 (50.9)	6 (5.7)	55 (50.5)	7 (6.4)
血管障害				
高血圧	62 (58.5)	28 (26.4)	60 (55.0)	31 (28.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	39 (36.8)	0	46 (42.2)	3 (2.8)
胃腸障害				
悪心	44 (41.5)	3 (2.8)	43 (39.4)	2 (1.8)
腹痛	38 (35.8)	10 (9.4)	43 (39.4)	13 (11.9)
嘔吐	39 (36.8)	6 (5.7)	34 (31.2)	10 (9.2)
下痢	31 (29.2)	3 (2.8)	40 (36.7)	7 (6.4)
便秘	36 (34.0)	4 (3.8)	27 (24.8)	2 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	42 (39.6)	11 (10.4)	44 (40.4)	8 (7.3)

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 54/106 例 (50.9%)、4 mg/kg 群で 59/109 例 (54.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で腸閉塞 11 例 (10.4%)、疾患進行、脱水、高血圧、胸水及び腹痛各 4 例 (3.8%)、悪心及び腎不全各 3 例 (2.8%)、4 mg/kg 群で疾患進行及び腸閉塞各 8 例 (7.3%)、高血圧 7 例 (6.4%)、腹痛及び全身健康状態低下各 5 例 (4.6%)、呼吸困難及び腎不全各 4 例 (3.7%)、脱水及び嘔吐各 3 例 (2.8%) であった。このうち、2 mg/kg 群の高血圧 4 例、脱水及び腎不全各 1 例、4 mg/kg 群の高血圧 7 例、呼吸困難、腸閉塞、嘔吐及び腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 22/106 例 (20.8%)、4 mg/kg 群で 25/109 例 (22.9%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg 群で腸閉塞及びタンパク尿各 4 例 (3.8%)、4 mg/kg 群でタンパク尿 4 例 (3.7%) であった。このうち、2 mg/kg 群のタンパク尿 4 例、4 mg/kg 群のタンパク尿 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群で 11/106 例 (10.4%)、4 mg/kg 群で 14/109 例 (12.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、2 mg/kg 群でタンパク尿 6 例 (5.7%)、高血圧 3 例 (2.8%)、4 mg/kg 群で高血圧 7 例 (6.4%)、タンパク尿 4 例 (3.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.16 海外第Ⅱ相試験 (ARD6772 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12/16 例 (75.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 13.1)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	13 (81.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	6 (37.5)	2 (12.5)
血管障害		
高血圧	7 (43.8)	1 (6.3)
胃腸障害		
嘔吐	9 (56.3)	2 (12.5)
腹痛	6 (37.5)	1 (6.3)
悪心	6 (37.5)	2 (12.5)
腸閉塞	5 (31.3)	5 (31.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	5 (31.3)	2 (12.5)

重篤な有害事象は 15/16 例 (93.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腸閉塞 5 例 (31.3%)、嘔吐 4 例 (25.0%)、疾患進行 3 例 (18.8%)、悪心 2 例 (12.5%)、胃腸炎、貧血、脱水、認知障害、頻脈性不整脈、水気胸、腹痛、腸管穿孔、大腸閉塞、小腸閉塞、肝不全及び全身健康状態低下各 1 例 (6.3%) であった。このうち、腸管穿孔 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、腸管穿孔及び全身健康状態低下各 1 例 (6.3%) であった。このうち、腸管穿孔 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 例 (6.3%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.17 海外第Ⅱ相試験 (EFC6125 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 22/30 例 (73.3%)、プラセボ群で 15/25 例 (60.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 13.1)	例数 (%)			
	本薬群 30 例		プラセボ群 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	30 (100)	25 (100)	23 (92.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8 (26.7)	2 (6.7)	11 (44.0)	4 (16.0)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	11 (36.7)	7 (23.3)	10 (40.0)	4 (16.0)
胃腸障害				
嘔吐	20 (66.7)	4 (13.3)	16 (64.0)	3 (12.0)
悪心	12 (40.0)	2 (6.7)	9 (36.0)	1 (4.0)
下痢	14 (46.7)	3 (10.0)	6 (24.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	10 (33.3)	1 (3.3)	16 (64.0)	11 (44.0)
末梢性浮腫	11 (36.7)	2 (6.7)	10 (40.0)	3 (12.0)
疾患進行	10 (33.3)	10 (33.3)	5 (20.0)	5 (20.0)

重篤な有害事象は、本薬群で 27/30 例 (90.0%)、プラセボ群で 18/25 例 (72.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行 10 例 (33.3%)、呼吸困難及び嘔吐各 6 例 (20.0%)、脱水 4 例 (13.3%)、小腸閉塞及び腹痛各 3 例 (10.0%)、下痢及び悪心各 2 例 (6.7%)、プラセボ群で疾患進行 5 例 (20.0%)、脱水 4 例 (16.0%)、嘔吐 3 例 (12.0%)、呼吸窮迫、腹水、腸閉塞、全身健康状態低下及び疲労各 2 例 (8.0%) であった。このうち、本薬群の嘔吐 2 例、脱水、呼吸困難及び悪心各 1 例、プラセボ群の嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 8/30 例 (26.7%)、プラセボ群で 7/25 例 (28.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で呼吸困難 3 例 (10.0%) であった。このうち、本薬群の呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬群で 2/30 例 (6.7%)、プラセボ群で 2/25 例 (8.0%) に認められた。認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬群でタンパク尿及び無力症各 1 例 (3.3%)、プラセボ群でタンパク尿及び疲労各 1 例 (4.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.18 海外第Ⅱ相試験 (ARD6123 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 82/96 例 (85.4%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 48 のとおりであった。

表 48 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 13.1)	例数 (%) 96 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	96 (100)	75 (78.1)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	34 (35.4)	3 (3.1)
神経系障害		
頭痛	38 (39.6)	4 (4.2)
血管障害		
高血圧	38 (39.6)	22 (22.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	42 (43.8)	22 (22.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	42 (43.8)	7 (7.3)

重篤な有害事象は 54/96 例 (56.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難及び疾患進行各 10 例 (10.4%)、肺炎 6 例 (6.3%)、肺塞栓症 5 例 (5.2%)、深部静脈血栓症、鼻出血、胸水及び呼吸不全各 3 例 (3.1%)、敗血症、脱水、うっ血性心不全、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喀血、無力症及び疲労各 2 例 (2.1%) であった。このうち、肺塞栓症 4 例、高血圧、鼻出血及び喀血各 2 例、深部静脈血栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 20/96 例 (20.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難及び喀血各 2 例 (2.1%) であった。このうち、喀血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は 10/96 例 (10.4%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、高血圧及びタンパク尿各 3 例 (3.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.19 国際共同第Ⅲ相試験（EFC11338 試験）

有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 111/111 例（100%）、プラセボ/FOLFIRI 群で 32/33 例（97.0%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で 188/188 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/FOLFIRI 群で 109/111 例（98.2%）、プラセボ/FOLFIRI 群で 30/33 例（90.9%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で 183/188 例（97.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)					
	本薬/FOLFIRI 群 111 例		プラセボ/FOLFIRI 群 33 例		本薬/プラセボ/FOLFIRI 群 188 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (100)	84 (75.7)	32 (97.0)	18 (54.5)	188 (100)	153 (81.4)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	69 (62.2)	32 (28.8)	22 (66.7)	9 (27.3)	136 (72.3)	95 (50.5)
白血球減少症	59 (53.2)	20 (18.0)	20 (60.6)	9 (27.3)	84 (44.7)	31 (16.5)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	42 (37.8)	4 (3.6)	15 (45.5)	2 (6.1)	90 (47.9)	6 (3.2)
血管障害						
高血圧	43 (38.7)	20 (18.0)	1 (3.0)	0	65 (34.6)	28 (14.9)
胃腸障害						
下痢	61 (55.0)	19 (17.1)	14 (42.4)	3 (9.1)	122 (64.9)	30 (16.0)
悪心	61 (55.0)	4 (3.6)	22 (66.7)	2 (6.1)	110 (58.5)	6 (3.2)
嘔吐	56 (50.5)	3 (2.7)	22 (66.7)	3 (9.1)	107 (56.9)	15 (8.0)
口内炎	27 (24.3)	12 (10.8)	5 (15.2)	1 (3.0)	62 (33.0)	19 (10.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	37 (33.3)	8 (7.2)	9 (27.3)	2 (6.1)	85 (45.2)	13 (6.9)

重篤な有害事象は本薬/FOLFIRI 群で 30/111 例（27.0%）、プラセボ/FOLFIRI 群で 9/33 例（27.3%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で 43/188 例（22.9%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、プラセボ/FOLFIRI 群で腸閉塞 3 例（9.1%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で腸閉塞 5 例（2.7%）、肛門膿瘍及び好中球減少性敗血症各 3 例（1.6%）であった。このうち、プラセボ/FOLFIRI 群の腸閉塞 1 例、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群の好中球減少性敗血症 3 例、肛門膿瘍及び腸閉塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/FOLFIRI 群で 30/111 例（27.0%）、プラセボ/FOLFIRI 群で 6/33 例（18.2%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で 37/188 例（19.7%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で下痢 3 例（2.7%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群で疲労 7 例（3.7%）であった。このうち、本薬/FOLFIRI 群の下痢 3 例、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群の疲労 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は本薬/FOLFIRI 群の 9/111 例（8.1%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群の 29/188 例（15.4%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で高血圧及びタンパク尿各 5 例（4.5%）、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群でタンパク尿 13 例（6.9%）、高血圧 5 例（2.7%）、尿タンパク 3 例（1.6%）であった。このうち、本薬/FOLFIRI 群のタンパク尿 5 例、高血圧 4 例、本薬/プラセボ/FOLFIRI 群のタンパク尿 12 例、高血圧 5 例、尿タンパク 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2、CTD 5.3.5.4-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（次サイクル投与開始に係る規定の不遵守、安全性評価に係る検査の一部未実施及び規定の不遵守）

治験依頼者

- ・ 一部の実施医療機関において、モニターは、治験が適正に実施されるために必要な対応を講じていなかった。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ヒト VEGFR-1 の第 2 Ig 領域及びヒト VEGFR-2 の第 3 Ig 領域を、ヒト IgG1 の Fc 領域に融合した組換えタンパクであり、VEGF-A、VEGF-B、PlGF-1 及び PlGF-2 と VEGFR-1 及び VEGFR-2 との結合を阻害することで、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

平成 29 年 1 月 20 日

申請品目

〔販 売 名〕	ザルトラップ点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
〔一 般 名〕	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 4 月 27 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、オキサリプラチン（以下、「L-OHP」）を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（以下、「CRC」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC10262 試験、以下、「VELOUR 試験」）の結果、対照群^{*1}と比較して、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組み換え）（以下、「本薬」）群^{*2}で、主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）の延長が検証されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

*1：本薬のプラセボと、イリノテカン塩酸塩水和物、ホリナートカルシウム又はレボホリナートカルシウム及びフルオロウラシルの併用（以下、「FOLFIRI」）との併用投与（以下、「プラセボ/FOLFIRI」）。

*2：本薬と FOLFIRI との併用投与（以下、「本薬/FOLFIRI」）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、消化管障害、好中球減少症・発熱性好中球減少症、高血圧、出血、infusion-related reaction（以下、「IRR」）、タンパク尿・ネフローゼ症候群、血栓塞栓症、消化管穿孔・瘻孔、創傷治癒遅延及び可逆性後白質脳症症候群（以下、「RPLS」）であると判断した。

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

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

- 脳卒中の既往歴を有する等の血栓塞栓症の発現リスクが高いと想定される患者に対して本薬を投与

した際の安全性について確認する必要がある。

- 現時点で得られている臨床試験成績及び海外の製造販売後の情報に基づくと、本薬と、CRCに係る効能・効果で承認されている血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）及びラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「ラムシルマブ」））との間で安全性プロファイルに明らかな差異は認められていない。しかしながら、これらの薬剤間で薬理学的特性が異なること（審査報告（1）「3.R.1 本薬の作用機序、薬理学的特性等について」の項参照）から、安全性に差異が認められる可能性は否定できないため、本薬の製造販売後にも引き続き注視する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VELOUR 試験及び VELOUR 試験と同様の対象の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下、「EFC11885 試験」）では、脳卒中の既往歴を有する等の血栓塞栓症の発現リスクが高いと想定される患者は除外されており、当該患者に対して本薬を投与した際の安全性は不明である。ただし、本薬の投与により血栓塞栓症の発現率は高くなるため、血栓塞栓症の発現リスクが高いと想定される患者に対して本薬を投与する際にはより慎重に患者の観察を行う必要があることから、当該内容を、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬とベバシズマブ及びラムシルマブとの安全性の差異については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた際には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、VELOUR 試験及び EFC11885 試験の対象患者が L-OHP を含む化学療法歴を有する患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

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

- 本薬、ベバシズマブ及びラムシルマブ間での薬理学的特性の差異と有効性との関係については、臨床試験成績のみならず非臨床試験成績も得られておらず、現時点では本薬とベバシズマブ及びラムシルマブとの使い分けは不明である。このような状況下において、薬理学的特性の差異のみに基づいて本薬の有効性が過大に期待されることがないように、医療現場へ情報提供する際には適切に行う必要がある。

以上より、機構は、上記の専門委員の意見に適切に対応した上で、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬・減量・中止すること。
 - 好中球減少
1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 血小板減少
75,000/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 高血圧

程度	処置
Grade 2 の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade 3 の場合	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180 mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 • 2週間以内に回復した場合 －1回目：減量せず投与する。 －2回目：2 mg/kg に減量する。 • 2週間を超え4週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 • 4週間以内に回復しない場合及び2 mg/kg に減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade 4 又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

Grade は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) ver.3.0 に準じる。

- タンパク尿

程度	処置			
	今回の投与	今回投与後の尿タンパク量（最高値）	次回の投与（投与直近値で判断）	次々回の投与（投与直近値で判断）
1<UPCR≤2で、血尿が認められない場合	投与を継続する。	<3.5 g/日	≤2 g/日：投与を継続する。	≤2 g/日：2 mg/kgに減量する。 >2 g/日：投与を中止する。
			>2g/日：休薬する。	
		≥3.5 g/日	≤2g/日：2 mg/kgに減量する。	≤2 g/日：2 mg/kgに減量する。 >2 g/日：投与を中止する。
			>2 g/日かつ≤3.5 g/日：休薬する。	
• 1<UPCR≤2で、血尿が認められる場合 • UPCR>2の場合	休薬する。	—	≤2 g/日：投与を継続する。	≤2 g/日：2 mg/kgに減量する。 >2 g/日：投与を中止する。
			>2 g/日かつ≤3.5 g/日：休薬する。	
			>3.5 g/日：投与を中止する。	
2 mg/kgに減量しても再発した場合	投与を中止する。			
ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症	投与を中止する。			

UPCR：尿中タンパク/クレアチニン比、投与前のUPCRに基づき対応する。UPCRが1を超える場合、次回は1日尿タンパク量に基づき判断する。

➤ IRR

軽度及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
重度	直ちに投与を中止する。

- 注射液の調製法について

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された治癒切除不能な進行・再発のCRC患者を対象として、目標症例数500例、観察期間を1年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査を実施し、得られた情報を医療現場に適切に提供するとともに、当該情報を基に更なる安全対策等の必要性を検討する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した項目に加え、間質性肺疾患（以下、「ILD」）を設定する必要がある。
- 調査予定症例数及び観察期間については、変更した安全性検討事項の臨床試験における発現状況を考慮した上で、再検討する必要がある。

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

- 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（ベバシズマブ及びラムシルマブ）がCRCに係る効能・効果で既に承認されており、現時点では、本薬とこれらの薬剤間で安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないこと等を考慮し、目標症例数を500例より少数とすることも一案である。
- 目標症例数について、ILDについても情報収集可能となるような計画とすることも一案である。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査の実施計画について再検討するよう指示し、申請者は以下のよう

- 本調査の安全性検討事項としてILDを設定する。
- 目標症例数については、本調査で検討する安全性検討事項のうち、特に発現率が高く本薬の投与に際して特に注意が必要と考えられる高血圧、タンパク尿・ネフローゼ症候群、出血の使用実態下における休薬・減量・中止や有害事象への処置等の状況について詳細な検討を行うために200例とする。なお、200例の集積により、ILDを含む他の安全性検討事項についても、一定の頻度で発現状況を確認できると考える。
- 観察期間については、安全性検討事項として設定する各事象の発現状況を踏まえて1年間とする。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表50に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表51に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表50 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 高血圧 • タンパク尿・ネフローゼ症候群 • 出血 • 動脈血栓塞栓症 • 静脈血栓塞栓症 • 消化管穿孔 • 瘻孔 • RPLS • 血栓性微小血管症 • IRR • 創傷治癒遅延 • 好中球減少症・発熱性好中球減少症 • 重度の下痢	• ILD • 骨壊死 • 外骨腫	• 設定なし
• 有効性に関する検討事項 • 使用実態下における有効性		

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査	市販直後調査による情報提供

表 52 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者
観察期間	本薬投与開始後 1 年間
予定症例数	200 例
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、診断日、治療歴等）、本薬の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

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

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として 1 回 4 mg/kg（体重）を 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。
3. 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。

[禁 忌]

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬・減量・中止すること。
 - 1) 好中球減少
1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 2) 血小板減少
75,000/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 3) 高血圧

程度	処置
Grade 2 の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade 3 の場合	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180 mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・2週間以内に回復した場合 －1回目：減量せず投与する。 －2回目：2 mg/kg に減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び2 mg/kg に減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade 4 又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.3.0 に準じる。

- 4) 蛋白尿

程度	処置			
	今回の投与	今回投与後の尿蛋白量（最高値）	次回の投与（投与直近値で判断）	次々回の投与（投与直近値で判断）
1<UPCR≤2で、血尿が認められない場合	投与を継続する。	<3.5 g/日	≤2 g/日：投与を継続する。	
			>2g/日：休薬する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。
				>2 g/日：投与を中止する。
		≥3.5 g/日	≤2g/日：2 mg/kg に減量する。	
			>2 g/日かつ≤3.5 g/日：休薬する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。
				>2 g/日：投与を中止する。
• 1<UPCR≤2で、血尿が認められる場合 • UPCR>2の場合	休薬する。	—	≤2 g/日：投与を継続する。	
			>2 g/日かつ≤3.5 g/日：休薬する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。
				>2 g/日：投与を中止する。
2 mg/kgに減量しても再発した場合	投与を中止する。		>3.5 g/日：投与を中止する。	
ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症	投与を中止する。			

投与前の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）に基づき、上の表を参考に対応する。UPCR が 1 を超える場合、次回は 1 日尿蛋白量に基づき判断する。

5) Infusion reaction

程度	処置
軽度及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
重度	直ちに投与を中止する。

- (2) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8 mg/mL の濃度になるように調製し、使用すること。

以上

頁	行	改訂前	改訂後
8	表 4 上 2	$\pm$ ℃及び $\pm$ ℃	$\pm$ ℃、 $\pm$ ℃及び $\pm$ ℃
8	表 4 上 3	$\pm$ ℃	$\pm$ ℃及び $\pm$ ℃
8	上 21	～℃	～℃