

審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL

〔一 般 名〕 ベバシズマブ（遺伝子組換え）

〔申 請 者〕 中外製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 4 月 21 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 2 月 22 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。なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

本剤の製造販売後における抗ベバシズマブ抗体測定について、より適切な方法を検討するよう指示するとともに、本剤とブドウ糖溶液との混合に関する使用上の注意（適用上の注意）の記載を分かりやすく改めることとした。

審査報告書

平成 19 年 2 月 14 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] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL

[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 21 日

[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100 又は 400mg 含有する

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[アミノ酸配列]

1 Asp-Ile-Gln-Met-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-Ile-Thr-Cys²³-Ser-Ala-
26 Ser-Gln-Asp-Ile-Ser-Asn-Tyr-Leu-Asn-Trp-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Val-Leu-Ile-Tyr-Phe-
51 Thr-Ser-Ser-Leu-His-Ser-Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-
76 Ser-Ser-Leu-Gln-Pro-Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys⁸⁸-Gln-Gln-Tyr-Ser-Thr-Val-Pro-Trp-Thr-Phe-Gly-Gln-
101 Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-
126 Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys¹³⁴-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-
151 Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-
176 Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys¹⁹⁴-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys²¹⁴

軽鎖（L 鎖）

（次ページに続く）

—：ジスルフィド結合、下線部：相補性決定領域

1 Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-Ser-Cys²²-Ala-Ala-Ser-
 26 Gly-Tyr-Thr-Phe-Thr-Asn-Tyr-Gly-Met-Asn-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Val-Gly-Trp-
 51 Ile-Asn-Thr-Tyr-Thr-Gly-Glu-Pro-Thr-Tyr-Ala-Ala-Asp-Phe-Lys-Arg-Arg-Phe-Thr-Phe-Ser-Leu-Asp-Thr-Ser-
 76 Lys-Ser-Thr-Ala-Tyr-Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys⁹⁶-Ala-Lys-Tyr-Pro-
 101 His-Tyr-Tyr-Gly-Ser-Ser-His-Trp-Tyr-Phe-Asp-Val-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-
 126 Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys¹⁵⁰-
 151 Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-
 176 Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-
 201 Thr-Gln-Thr-Tyr-Ile-Cys²⁰⁶-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Val-Glu-Pro-Lys-Ser-
 226Cys²²⁶-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys²³²*-Pro-Pro-Cys²³⁵**--Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-
 251 Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-Cys²⁶⁷-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-
 276 Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-
 301 Gln-Tyr-Asn³⁰³-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-
 326 Lys-Cys³²⁷-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-
 351 Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys³⁷³-Leu-Val-
 376 Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-
 401 Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Gln-
 426 Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys⁴³¹-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-
 451 Pro-Gly-Lys

重鎖（H鎖）

—：ジスルフィド結合、*、**：H鎖同士のジスルフィド結合部位、Asn³⁰³：N結合型糖鎖結合部位、
 下線部：相補性決定領域

[推定糖鎖構造]

構 造	略語
$\begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array}$	Man5
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array}$	G-1
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array}$	G0-F
$\begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array}$	Man6
$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array}$	G1-1
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array}$	G0

$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}- \end{array}$	G1 (1-6)
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}- \end{array}$	G1 (1-3)
$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{c} \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}- \end{array}$	G2

Man：マンノース、Fuc：フコース、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチル-グルコサミン

分子式：C₆₅₃₈H₁₀₀₀₀O₂₀₃₂N₁₇₁₆S₄₄

分子量：約149,000Da

化学名：マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部#及びヒトIgG1に由来するフレームワーク部分と定常部からなるヒト化モノクローナル抗体をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基（C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆；分子量：23446.71）の軽鎖2分子と453個のアミノ酸残基（C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆；約49838.57；C末端のリジン1残基が欠損しているものを含む）の重鎖2分子からなる糖タンパク質（分子量：約149,000）。

[特記事項] 優先審査（平成18年5月31日薬食審査発第0531004号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

新薬承認情報提供時に誤記修正した

審査結果

平成 19 年 2 月 14 日作成

[販 売 名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 21 日
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100 又は 400mg 含有する

審査結果

提出された資料から、「治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回5 mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

1. 安全性確認試験の最終結果について、迅速に試験成績をとりまとめ、公表すること。
2. 本薬の薬物動態の更なる明確化を目的として、適切なデザインの試験を実施し、結果を公表すること。

審査報告 (1)

平成 19 年 1 月 25 日作成

I. 品目の概要

- [販 売 名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 21 日
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100 又は 400mg 含有する
[申請時の効能・効果]
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌
[申請時の用法・用量]

1. 投与方法

- (1) 治癒切除不能な進行結腸・直腸癌及び術後補助療法後を含む再発結腸・直腸癌患者にはA法を、治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌に対する他の抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪がみられた患者にはB法を選択する。

A法：通常、成人に、ベバシズマブとして1回5 mg/kg（体重）を、原則として2週間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に、ベバシズマブとして1回10mg/kg（体重）を、原則として2週間隔で点滴静注する。

- (2) 本剤による治療は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。
(3) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照のこと。進行・再発結腸・直腸癌における本剤と経口フッ化ピリミジン系薬剤を含む併用療法での有効性、安全性は確立していないので、経口フッ化ピリミジン系薬剤との併用は行わないこと。
(4) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤によると思われる副作用が認められた場合又は他の抗悪性腫瘍剤のさらなる投与が必要ないと判断される場合は、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤を変更又は中止すること。

2. 調製及び点滴時間

- (1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100 mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する。
(2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

必要抜き取り量計算式

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{1 \text{ 回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

投与法	1回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式	投与間隔
A法	5 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)	2週間
B法	10mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)	2週間

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1) 本薬の概要

がん関連抗原の新たな同定により、がん特異的又は高発現のがん関連抗原を標的とした種々の抗体医薬品が検討されている。当該医薬品による治療は、標的に対する特異性が高く、正常組織に対する影響が比較的少ないという利点を有しており、遺伝子組換え技術の向上に伴い、既に、腫瘍の進展に関与することが知られているヒト上皮増殖因子受容体 2 型を標的としたトラスツズマブ（遺伝子組換え）等の遺伝子組換えモノクローナル抗体が臨床応用されている。

腫瘍組織は、その増殖のために血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）を産生している。VEGF は近傍にある血管内皮細胞の VEGF 受容体に結合すると、細胞内シグナル伝達系を介して血管内皮細胞の増殖、遊走、管形成及び微小血管の血管透過性を亢進させ、血管新生を誘導することが知られている。また、VEGF は種々の癌腫で過剰発現しており、腫瘍の増殖に関与するサイトカインであることが知られている。

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、遺伝子組換え技術を応用して作成された VEGF を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。本薬は、VEGF に結合し、VEGF 受容体への結合を阻害することにより、血管新生に係わる種々のシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制するものと考えられている。

2) 本薬の開発の経緯

本薬は、165残基のヒトVEGF（VEGF₁₆₅）をマウスに免疫して得られたハイブリドーマ細胞株から選択されたマウス抗VEGFモノクローナル抗体muMAb A4.6.1産生株の抗体遺伝子を遺伝子組換え技術によりヒト化し、この組換え体を導入した細胞株チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞G7株より産生される抗VEGFモノクローナル抗体である（全アミノ酸配列の約93%がヒト由来）。

本薬Fabフラグメント-VEGF複合体の結晶構造解析の結果、VEGF受容体（VEGFR-1及び-2）との結合に重要なVEGFのアミノ酸残基は、本薬とVEGFの結合に不可欠なアミノ酸残基と一致していないものの重複していたことから、本薬がVEGFと結合することにより、VEGFとその受容体間の相互作用を立体的に障害すると推測されている。

米国Genentech社は、1997年より米国において本薬の第Ⅰ相試験を進行固形癌患者を対象として開始した。1998年からは結腸・直腸癌患者を対象として、フルオロウラシル（5-FU）とホリナートカルシウム（LV）を併用する5-FU/LV療法や塩酸イリノテカンを5-FU/LVに併用するIFL療法に対する本薬の併用効果を検討する第Ⅱ相試験を実施した。2000年9月より結腸・直腸癌患者を対象としたIFL療法に本薬を併用する第Ⅲ相試験が行われ、これらの臨床試験成績を基に米国では2003年9月に本薬の承認申請が行われた。その結果、2004年2

月に「AVASTIN, used in combination with intravenous 5-fluorouracil-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.」を効能・効果として、1回5mg/kg、2週間隔静脈内投与の用法・用量が承認された。

また、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) は、二次治療以降の転移性結腸・直腸癌患者を対象として、オキサリプラチン、5-FU持続点滴静注及びLVを併用するFOLFOX4療法に対する本薬の併用効果を検討する第Ⅲ相試験を実施し、Genentech社は当該試験成績を米国食品医薬品局に提出し、化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌患者に対する1回10mg/kgの用量（FOLFOX4療法との併用）は2006年6月に承認された。

欧州では、F. Hoffman-La Roche社（以下、Roche社と略す。）により本薬の承認申請が行われ、2005年1月に中央審査方式にて「Avastin (bevacizumab) in combination with intravenous 5-fluorouracil/folinic acid or intravenous 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.」の適応で承認されている。

国内においては、米国の承認後の2004年11月より、申請者である中外製薬株式会社が結腸・直腸癌患者を対象として、本薬単独投与期及び5-FU/レボホリナートカルシウム（FLV）療法との併用期からなる第Ⅰ相試験を開始した。当該試験は、開始当初、第Ⅰ/Ⅱ相試験として計画され、第Ⅱ相部分では5-FU/FLV療法との併用について検討が行われることが計画されていたが、2005年3月にオキサリプラチンが「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認され、臨床使用が可能となったことから、第Ⅱ相部分の試験計画の変更等を検討するために第Ⅰ相部分で試験を終了した。

今般、本薬の国内第Ⅰ相試験及びIFL療法やFOLFOX4療法との併用に関する海外第Ⅲ相試験成績を基に本薬の承認申請がなされた。

なお、2005年7月22日開催の第5回未承認薬使用問題検討会議において、本薬は「現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第Ⅲ相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていると考えられることから、これら臨床試験成績及び主要な評価が終了した国内第Ⅰ相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。」と報告され（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/txt/s0727-3.txt>）、現在、FOLFOX4療法（国内ではR、S体を含むLVではなく、S⁻、S⁻体のみからなるFLVが使用されている。）に本薬を併用する安全性確認試験が実施中である。

なお、以下の記載においては、LV及びFLVの投与量はそれぞれホリナート及びレボホリナートとしての投与量を示す。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒトκサブグループⅠ軽鎖（VL-CL）及びヒトγ1サブグループⅠ（IgG1）重鎖（VH-CH1）からなるヒト抗体フレーム構造に、マウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体 muMAb A4.6.1 の6つのマウス相補的決定領域（CDR）が組み込まれた cDNA を導入した CHO 細胞で産生される 214 アミノ酸残基（C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆、約 23,447Da）の軽鎖二分子と 453 アミノ酸残基の（C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆、約 49,839Da）（C 末端 Lys⁴⁵³ が欠損した重鎖は約 49,719Da）の重鎖二分子からなる糖タンパク質（約 149,000Da）である。本薬は、IgG1 と同様にジスルフィド結合により分子間結合している。

1) 原薬の製造方法

(1) セルバンクシステムの構築

本薬は、muMAb A4.6.1 を起源とする組換えヒト化モノクローナル抗体であり、起源となる muMAb A4.6.1 は、スカシガイのヘモシアニンを結合したヒト VEGF₁₆₅ をマウスに免疫し、得られたハイブリドーマ細胞株を用いて作製したものである。この muMAb A4.6.1 を産生するハイブリドーマ A4.6.1 株から 6 カ所の CDR 塩基配列を決定した。次に、この CDR 部分を、プラスミド pEMX1 をテンプレートとして、VL-CL 及び VH-CH1 の CDR 部分に¹⁾法により導入し、ヒト化 Fab フラグメントの遺伝子を作製した。その後、VEGF への結合力を高めるため、VL 及び VH の非 CDR であるフレームワーク部分のアミノ酸をそれぞれ²⁾カ所及び³⁾カ所塩基配列を改変し、ヒト化フラグメント Fab-12 を作製した。この Fab-12 の VH 及び VL にヒト IgG1 重鎖定常領域 CH1-CH2-CH3 及びヒトκ 軽鎖定常領域 CL を結合し、ヒト化抗体であるベバシズマブ遺伝子を作製した。CHO 細胞で本薬を発現させるために、重鎖遺伝子と軽鎖遺伝子を一つの遺伝子発現構成体に導入し、遺伝子発現構成体 pSVID5.ID.LLnspeV.xveg36HC.LC を作製した。これをリポフェクション法により CHO DP-12 細胞 (CHO-K1 細胞のジヒドロ葉酸還元酵素欠損変異株 CHO DUX-B11 細胞由来) に導入し、メトトレキサート (MTX) 及びウシ胎児血清を含む DMEM/Ham's F-12 で培養し、MTX 濃度を増加することにより、本薬産生株 CHO 107N 細胞を選択し、これを用いて海外第 I 相及び II 相試験用の原薬を製造した。そのクローンをさらに高濃度の MTX 存在下でクローニングし、より生産能の高い細胞株 CHO G7 細胞を得た。この CHO G7 細胞を MTX 含む無血清培地で拡大培養し、マスターセルバンク (以下、MCB) を調製した。また、この MCB からワーキングセルバンク (以下、WCB) を調製した。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、生産培養終了後細胞 (EOP) 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞 (CAL) について特性解析及び純度試験が行われている。

特性解析として、構造遺伝子全塩基配列、サザンブロット、遺伝子コピー数、ペプチドマップ、アイソザイムの検討がなされている。MCB の構造遺伝子全塩基配列は、発現プラスミド H 鎖及び L 鎖の塩基配列と一致した。MCB 及び CAL のサザンブロットの結果、バンドパターンは一致し、定量的 PCR による遺伝子コピー数は約 1 細胞あたりともに⁴⁾コピーであった。MCB、WCB 及び CAL から調製した本薬のペプチドマップを行った結果、構造が確認されているロットの結果と一致した。MCB 及び WCB のアイソザイム分析の結果、いずれもチャイニーズ・ハムスター由来であることが確認された。

MCB 及び WCB の純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験 (培養法、DNA 染色法)、外来性ウイルス *in vitro* 試験 (Vero、MRC-5 及び CHO-K1 細胞に接種)、げっ歯動物パルボウイルス試験 (324K 細胞に接種)、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、不顕性ウイルス確認試験 (成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種)、共培養試験 (標識細胞：横紋筋肉腫細胞、ヒト肺上皮癌由来 A549 細胞及びミンク肺細胞) が実施され、CAL では外来性ウイルス *in vitro* 試験、不顕性ウイルス確認試験、プレハーベスト細胞培養液の電子顕微鏡によるウイルス粒子の超微細構造評価及びレトロウイルス様粒子観察、ミンク S⁺L⁻フォーカスアッセイ、共培養試験が実施された。EOP では逆転写酵素活性、ミンク S⁺L⁻フォーカスアッセイ及び電子顕微鏡によるプレハーベスト細胞培養液中に含まれるウイルス粒子の超微細構造評価及びレトロウイルス様粒子観察、バ

イオバーデン、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス *in vitro* 試験、げっ歯動物パルボウイルス試験が実施され、いずれも試験を行った範囲で検出可能な感染性物質に汚染されていないことが確認された。

WCB は現在約 〇 本保有されており、現行 WCB は 〇 ～ 〇 年間使用可能であると予測されている。WCB の更新は、残量が 〇 本以下となった場合、年間使用量を考慮して新たに調製することとされており、更新の際にペプチドマップ、アイソザイム、無菌試験、マイコプラズマ否定試験（培養法、DNA 染色法）、ウイルス試験（外来性ウイルス *in vitro* 試験（Vero、MRC-5 及び CHO-K1 細胞に接種）、げっ歯動物パルボウイルス（324K 細胞に接種）、不顕性ウイルス確認試験（成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種）を実施することとされている。WCB の保存中の品質確認として、〇 に 〇 を測定することとされている。なお、MCB からは 100 回以上 WCB の調製が可能であるため、MCB の更新は必要ないとされ、更新方法は規定されていない。

(3) 培養工程

WCB アンプル（〇 又は 〇 mL）を融解後、MTX を含まない播種培養用培地（〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇 含有、〇、〇、〇、〇、〇 及び 〇 不含）、〇 g/L 〇、〇 g/L 〇、〇 mg/L 〇、〇 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え）、〇 mL/L 〇 溶液、〇 mmol/L 〇）で 〇 培養を開始する。その際、〇 mL アンプルの WCB は 〇 を、〇 mL アンプルは 〇 を用いる。その後、〇 培養を行うが、〇 で培養時には 〇 $\mu\text{mol/L}$ MTX を含む播種培養用培地（〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇 含有、〇、〇、〇、〇 及び 〇 不含）、〇 g/L 〇、〇 g/L 〇、〇 g/L 〇、〇 g/L 〇、〇 mg/L 〇、〇 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え）、〇 mL/L 〇 溶液、〇 mmol/L 〇）を、〇 で培養時には 〇 $\mu\text{mol/L}$ MTX を含む播種培養用培地（〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇 含有、〇、〇、〇、〇 及び 〇 不含）、〇 g/L 〇、〇 g/L 〇、〇 g/L 〇、〇 mg/L 〇、〇 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え）、〇 mL/L 〇 溶液）で本薬産生細胞を選択的に培養する。

接種培養工程では MTX を含まない接種培養用培地（〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇 $\mu\text{mol/L}$ 〇、〇、〇、〇 及び 〇 含有、〇、〇、〇 及び 〇 不含）、〇 g/L 〇、〇 mmol/L 〇、〇 g/L 〇、〇 又は 〇 g/L 〇、〇 mg/L 〇、〇 g/L 〇、〇 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え）、〇 g/L ブタ胃由来加水分解ペプトン）、80L、400L 及び 2,000L へと拡大培養する。なお、〇 又は 〇 L 〇 の培養時には 〇 g/L 〇 を、〇 L 〇 の培養時には 〇 g/L 〇 を用いる。次のバイリアクターへの接種時期は、〇、〇、〇 及び 〇 等の 〇 や、〇 に基づき設定されている。

生産培養工程では、生産培養用培地（〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇 $\mu\text{mol/L}$ 〇、〇、〇、〇 及び 〇 含有、〇、〇、〇 及び 〇 不含）、〇 g/L 〇、〇 mmol/L 〇、〇 g/L 〇

、 g/L 、 mg/L 、 g/L 、 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え）、 g/L ブタ胃由来加水分解ペプトン）で培養し、一定の期間培養した後、培地（ g/L DMEM/Ham's F-12（含有、及び不含）、 g/L 、 g/L 、 mL/L 溶液、 g/L ブタ胃由来加水分解ペプトン）を添加する。培養液中の g/L となった場合には、をに g/L にする。培養終了後の液を限外ろ過（）し、通常 $^{\circ}\text{C}$ での保存条件下で日以内に精製を開始する。なお、培養終了時当日に精製が行われない場合には、 $^{\circ}\text{C}$ の保存条件下で日以内に、 $^{\circ}\text{C}$ の保存条件下で日以内に精製を行う。

培養工程では、工程が重要工程とされ、培養用培地に対して、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR）が行われ、ハーベスト工程の工程内管理試験として、ハーベスト前のに対して、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR、*in vitro*）、バイオバーデン試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及びマイコプラズマ否定試験が設定されている。また、精製工程移行前に、（）中のが測定される。

培養工程のプロセス評価として、実生産スケール（12,000L）及び小スケール（L）を用いて、細胞培養とハーベスト工程のバリデーションが実施された。

実生産スケール及び小スケールを用いて、細胞齢 $\sim$ 日の細胞を $\sim$ 日間の生産培養後、 $\sim$ 、ハーベスト前の $\sim$ 、 $\sim$ 及び $\sim$ を測定することにより培養特性が評価された。また、陽イオン交換クロマトグラフィー（IEC）による主ピーク%、キャピラリー電気泳動による主なオリゴ糖鎖G0%、ペプチドマップ、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）による%、及びヒト臍帯静脈内皮細胞（以下、HUVEC）増殖阻害活性測定による力価により、産生された本薬の物性が評価された。異なる培養スケールでの培養特性評価及び物性評価の結果、実生産スケールと小スケールにおける生産培養特性や産生された本薬の物性は同等／同質であることが確認された。以下のプロセス評価結果は、小スケール又は実生産スケール、一部、実生産スケール後小スケールでの培養時の試験成績が含まれている。

培養特性及び物性に及ぼす細胞齢の影響を検討する目的として、MCB融解時から培養終了時までの累積培養日数（細胞齢）が $\sim$ 日までの異なる細胞齢の細胞を用いて、生産培養期間を $\sim$ 日とした場合の生産培養特性及び産生ベバシズマブの物性の評価がなされた。生産培養特性は、 $\sim$ 、ハーベスト前の $\sim$ 、 $\sim$ 及び $\sim$ を測定することにより評価され、その結果、 $\sim$ 及びハーベスト前の $\sim$ は $\sim$ の $\sim$ に $\sim$ にしたが、他の評価項目に変化は認められなかった。産生ベバシズマブの物性はIECによる主ピーク%、キャピラリー電気泳動による主なオリゴ糖鎖G0%、ペプチドマップ、SECによる%及びHUVEC増殖阻害活性測定による力価を測定することにより評価され、いずれの評価項目も変化は認められなかった。

また、累積培養日数（細胞齢）が $\sim$ 日の細胞を用いて $\sim$ 日間の生産培養を行い、 $\sim$ 、ハーベスト前の $\sim$ 、 $\sim$ 、 $\sim$ を測定することにより、異なる培養期間における培養特性及び物性が評価された。

生産培養特性は、 $\sim$ 、ハーベスト前の $\sim$ 及び $\sim$ について $\sim$ を示したが、ベバシズマブ産生能に差は認められなかった。産生ベバシズマブの物性は、IECによる主ピーク%、キャピラリー電気泳動による主なオリゴ糖鎖G0%、ペプチドマップ、SECによる%及びHUVEC増殖阻害活性測定による力価を測定することにより評価され、産生ベバシズマブの物性に培養期間の差は認められなかった。なお、IECによる

主ピーク%及びキャピラリー電気泳動によるG0%を確認した結果、最長■日間の生産培養期間は、一定の品質の本薬が得られることが示された。

(4) 精製工程

ハーベスト細胞培養液をアフィニティークロマトグラフィーを用いて精製し、溶出液を■処理（■以下、■分以上）する。pHを■に調整し、Q Sepharose 陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製し、これを■処理（■mol/L ■、■分以上 ■分以内）する。次に、CM Sepharose 陽イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製し、孔径 ■■■■■■■■■■を用い限外／透析ろ過（UF/DF）を行った後、これに調整用緩衝液（■mmol/L リン酸ナトリウム、■mg/mL トレハロース、■w/v%ポリソルベート 20（PS20）、pH6.1）を添加し、孔径 0.2μm フィルターで無菌ろ過して得られたろ液を原薬とする。原薬の保存の際には、120 又は 300L の可動式凍結融解タンクを用い、2～8℃又は－20℃以下で保存し、輸送の際には可動式凍結融解タンクを■℃の専用冷凍車に移し輸送する。

重要工程は、■■■■■■■による■■■■■■■工程、■■■■■■■による■■■■■■■工程及び■■■■■■■工程とされた。工程内管理試験として、■■■■■■■、■■■■■■■の■■■■■■■クロマトグラフィー負荷液及び■■■■■■■プールについてエンドトキシン及びバイオバーデンが、さらに■■■■■■■プール（■■■■■■■プールに■■■■■■■を添加）についてバイオバーデンが設定されている。

また、原薬の保存前又は製剤化の際のろ過滅菌前のいずれかにおいて、再ろ過を行う場合があることから、フィルターの適合性試験、フィルターからの溶出性試験及び安定性試験が実施され、最大 5 回の追加ろ過とされている。再ろ過は、①■■■■■■■の■■■■■■■の場合、②■■■■■■■又は■■■■■■■の■■■■■■■の■■■■■■■が認められた場合、③■■■■■■■や■■■■■■■により■■■■■■■が■■■■■■■場合、④■■■■■■■や■■■■■■■等により、■■■■■■■の■■■■■■■（■■■■■■■又は■■■■■■■L）の■■■■■■■場合、⑤■■■■■■■や■■■■■■■の■■■■■■■を■■■■■■■の■■■■■■■場合、に行われる。ただし、バイオバーデンレベルが管理値を超えた場合、再ろ過は再加工として適用されない。

精製工程のプロセス評価として、以下の評価がなされた。①各工程でベバシズマブタンパク質濃度、ベバシズマブ収量、細胞基材由来不純物（CHOタンパク質及びDNA）及び工程関連の不純物（MTX、ゲンタマイシン、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、プロテインA、#培地成分A、#培地成分B及び#培地成分C、#培地成分D）並びに凝集体が測定され、各工程の収率及び不純物の除去に関して頑健で再現性があることが確認された。②原薬の製造工程は、連続的に操作するよう設計されているが、次工程に移行前に工程プールを保存する必要性が生じる可能性があるため、各種プールや製造で使用する緩衝液の許容保持時間の設定のためにバリデーションが実施された。■■■■■■■、■■■■■■■、■■■■■■■及び■■■■■■■中の■■■■■■■%、主ピーク%及びHUVEC増殖阻害活性が測定され、下記の表で設定された条件では原薬の品質に重大な影響を及ぼさないとされた。また、設定や製造で使用する緩衝液は、環境温度下で■■■■■■■日目まで■■■■■■■及び■■■■■■■に変化はないとされた。③原薬の製造で使用するカラム（プロテインA樹脂、陰イオン交換樹脂、陽イオン交換樹脂）の再使用回数を評価するために、キャリアオーバープールでのタンパク質量（本薬、プロテインA、宿主由来タンパク質）及びDNA量が測定され、タンパク質のキャリアオーバーは本薬■mgあたり■■■■■■■ng未満、DNAは最大投与量あたり■■■■■■■ng未満であり、精製工程で用いられる洗浄方法は装置及び製品に接

新薬承認情報提供時に置き換えた

触するカラムを有効に洗浄できることが確認された。④カラム樹脂の再使用回数を評価するため、収率、CHOタンパク質、DNA、[REDACTED]の他に、プロテインA樹脂については #培地成分E、#培地成分A、プロテインAを、陰イオン交換樹脂についてはプロテインAを、陽イオン交換樹脂については凝集体を評価した結果、プロテインA樹脂、陰イオン交換樹脂、陽イオン交換樹脂はそれぞれ[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]回まで細胞及び工程由来不純物の除去能を有することが確認された。[REDACTED]膜の再使用回数を確認のために[REDACTED]回使用した[REDACTED]膜の総タンパク質及びDNAキャリアオーバーが評価されたが、再使用回数の上限が確立されるまで定期的に実施される。無菌用フィルター及び[REDACTED]プールに対して、[REDACTED]、[REDACTED]分析が行われ、製品の安全性又は品質に悪影響を及ぼす溶出物が遊離しないことが確認された。

各プールの保持時間と温度

プール	温度	最大許容保持時間
HCCF	[REDACTED]～℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日
アフィニティープール	[REDACTED]～℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日
陰イオン交換プール	[REDACTED]～℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日
陽イオン交換負荷液	[REDACTED]～℃	[REDACTED]時間
	[REDACTED]℃	[REDACTED]時間
陽イオン交換プール	[REDACTED]～℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日
UF/DF希釈プール	[REDACTED]～℃	[REDACTED]日
	[REDACTED]℃	[REDACTED]日

(5) 外来性感染性物質の安全性評価

本薬の製造工程で、生物由来原材料として、MCB、WCB 調製時及び原薬の培養工程で酵母由来のヒトインスリン（遺伝子組換え）が、MCB、WCB 調製時の培地成分としてヒトの毛髪又はトリの羽毛由来の L-システイン及び L-チロシンが、原薬製造培養工程でブタの胃由来の加水分解ペプトンが使用されているものの、樹立した MCB、WCB、EOP 及び CAL において外来性及び内在性の感染性物質を否定するために純度試験が実施され、すべての試験で外来性及び内因性の感染性物質による汚染がないことが確認されている（「2. 品質に関する資料 1）（2）セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、ハーベスト前の培養液において、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR、*in vitro*）、バイオバーデン試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及びマイコプラズマ否定試験が実施され、検出されないことが確認されている。さらに、原薬の工程内管理試験としてエンドトキシン試験及びバイオバーデンが、製剤では無菌試験が行われ、本薬の製造工程は非ウイルス性外来感染性物質について適切に管理されていることが確認されている。

精製工程のウイルスクリアランス能は、ICH ガイドライン Q5A（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について）において C 型レトロウイルスのモデルウイルスとして推奨されているマウス白血病ウイルス（X-MuLV）について、細胞又は定量的 PCR 法で評価され、ハムスターのレトロウイルス様粒子はほぼ不活化／除去されることが確認された。

新薬承認情報提供時に置き換えた

精製工程におけるレトロウイルスクリアランス (Log10)

精製工程	ウイルスクリアランス値
アフィニティープール (■ mol/L ■ 処理、■ 分間)	■ *1
陽イオン交換負荷液 (■ mol/L ■ 処理、■ 分間)	≥ ■ *1
アフィニティー画分	■ *2,*3
陰イオン交換プール	■ *2,*3
陽イオン交換プール	■ *2,*3
総ウイルスクリアランス	≥ ■ *4

*1 TCID50、*2 pRNA コピー数、*3 新品の樹脂と再使用樹脂のうち低い方のクリアランス値、*4 各クリアランス値を積算

また、外来性ウイルスのクリアランス能についても評価された。モデルウイルスとして一本鎖 DNA を有する非エンベロープウイルスであるマウス微小ウイルス (MMV) 及び二本鎖 DNA を有する非エンベロープウイルスである SV40 について、定量的 PCR 法で定量し、主に陰イオン交換クロマトグラフィーでウイルスが除去されていることが確認された。

ベバシズマブ精製工程における外来性ウイルスのクリアランス (Log10)

ウイルス	精製工程	ウイルスクリアランス値*1	総ウイルスクリアランス値*2
MMV	アフィニティー画分	■	6.9
	陰イオン交換プール	■	
SV40	アフィニティー画分	■	6.1
	陰イオン交換プール	■	

*1 未使用の樹脂と再使用樹脂のうち低い方のクリアランス値、*2 各クリアランス値を積算

(6) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

海外第 I 相試験用の原薬の製造工程では、細胞株107Nを用いて ■ nmol/L MTXを含有培地で培養し、精製工程にはウイルス不活化処理とアフィニティー、陰イオン交換及び陽イオン交換クロマトグラフィーが用いられた (製法A)。原薬の処方は、10mg/mL本薬、10mmol/Lヒスチジン (pH5.5)、100mg/mLトレハロース及び0.02% PS20であった (原薬処方A)。

海外第 II 相試験用の原薬の製造途中から、安定性を向上するために、処方を10mg/mL本薬、51mmol/Lリン酸ナトリウム (pH6.2)、■ mg/mLトレハロース及び ■ % ■ に変更された (原薬処方B)。製法Aの培養スケールは ■ Lのみであったが、製法Bでは ■ L又は ■ Lで製造された (製法B)。

1999年第1四半期から本薬の収率向上を目的として、■ nmol/L ■ 含有培地で培養する細胞株G7を用いるとともに、培地成分のウシ由来ペプトンをブタ胃由来ペプトンに変更した (製法C)。製法Bでは、■ の ■ は約 ■ %であったが、製法C以降では ■ ~ ■ %であった。製法Cへの変更当初は原薬処方Bを用いたが、海外第 II 相及びIII相試験用として高濃度原薬を供給するため、添加剤は原薬処方Bと同一のままで、本薬濃度のみを25mg/Lに変更した (原薬処方C)。

その後、海外第 II 相及びIII相試験用の原薬製造において、工程の頑健性向上のため、■ の処理濃度を変更するとともに、凝集体の除去性能向上のため、陽イオン交換カラムの種類を ■ から ■ に変更した (製法D)。製法Cで細胞株を107NからG7に変更することで原薬中の凝集体量が増加したが、製法Dではこれが減少した。

海外第 II 相及びIII相試験、海外市販用及びバリデーション用の原薬製造時には、■ mLアンプルのWCBを用いる際、■ に直接播種することも可能とした (製法E)。

なお、これらの原薬には原薬処方Cを用いた。電荷の異なる不純物や[REDACTED]は製造時期により若干変動を示し、酸性領域の割合は製法Bで[REDACTED]％、製法Dで[REDACTED]％、製法Eでは[REDACTED]％であった。また、G1の割合は製法B～製法Dでは[REDACTED]～[REDACTED]％であったのに対して製法Eでは[REDACTED]％であった。力価の変動は認められなかった。

2) 原藥

特性解析として、ペプチドマップ（アミノ酸配列確認）、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、スルフヒドリル基、ジスルフィド結合、糖鎖構造解析（マトリックス支援レーザー脱離イオン化－飛行時間型（MALDI-TOF）質量分析及び ██████████ 標識キャピラリー電気泳動（██████████ 標識 CE）、糖鎖結合位置の解析（トリプシンペプチドマップ、██████████ 分解 Lys-C ペプチドマップ及び還元/S-カルボキシル化（CM 化）Lys-C ペプチドマップ）、糖鎖結合率の解析（還元 SDS-キャピラリー電気泳動（CE-SDS）、トリプシンペプチドマップ及び還元ベバシズマブの質量分析）、シアル酸含量、分子量、糖化（糖化部位解析、糖化ベバシズマブの相対量）、酸化率、脱アミド化、等電点（キャピラリー等電点電気泳動（cIEF）、ゲル等電点電気泳動）、紫外吸収スペクトル、SEC、CpB 消化前後の IEC、還元・非還元 SDS-PAGE、還元・非還元 CE-SDS、HUVEC 増殖阻害活性測定による類縁物質の力価、抗原特異性、生物学的性質（VEGF 結合活性、キナーゼ受容体活性化阻害、HUVEC 増殖阻害活性）について検討がなされている。

- ・ エレクトロスプレーイオン化-質量分析(ESI-MS)の結果より、主要ピークは■■■■Daであり、この値は452残基のH鎖二分子それぞれにG0が一分子ずつ結合(G0/G0)した時の理論値■■■■Daによく一致した。他にマイナーピークである■■■■Da成分はG0/G1と、■■■■Da成分はG1/G1と考えられた。更に少ないマイナーピークである■■■■Da及び■■■■Daは、それぞれ■■■■及び■■■■型と考えられた。
- ・ ■■■■クロマトグラフィー(■■■■)の非保持成分及び保持成分を分離し、脱糖鎖後、ESI-MSにて解析した結果、■■■■保持成分の約■■%が糖化成分であることが確認された。非保持成分及び保持成分をトリプシンペプチドマップにより解析した結果、L鎖に■■カ所及びH鎖に■■カ所、計■■カ所で糖化が確認された。CDR領域には糖化は観察されなかった。糖化ペバシズマブの割合は■■~■■%であった。
- ・ ■■■■分解 Lys-C ペプチドマップ解析の結果、Metの一部に酸化が認められた(Met■■及びMet■■のそれぞれ■■~■■%及び■■~■■%が酸化)。
- ・ 還元/CM 化後トリプシン消化のLC/MS及びエドマン分解解析の結果、■■■■と■■■■の脱アミド化が確認された。
- ・ cIEF及びゲル等電点電気泳動の結果、本薬のpIは■■■■と推定された。
- ・ SDS-PAGE(銀染色)により、非還元時■■■■本のバンドが、還元時■■■■本のバンドが確認され、■■■■抗ヒトIgG抗体による免疫ブロット及びゲル内トリプシン消化後の質量分析により、すべて本薬に関連することが確認された。また、CE-SDSでは#類縁物質A及び#類縁物質Bの解析が可能であり、計7ロット測定の結果、糖鎖非結合体は■■~■■%で、その標準物質に対する比活性(相対力価)は■■%であった。
- ・ 本薬の起源であるmuMAb A4.6.1はPDGF、酸性FGF、EGF、NGF及びHGFに対する交差反応性は認められず(Growth Factors 1992; 7: 53-64)、種間交差反応性試験においてヒトVEGF₁₆₅と交差反応性を示し、ウサギVEGFに低い交差反応性が認められた。VEGFはVEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉及びVEGF₂₀₆のアイソフォームが存在するが、大半の組織及び腫瘍内における主要分子種である可溶性のVEGF₁₆₅に対する本薬のKd値は1.1nmol/Lであった。
- ・ サンドイッチELISA法により本薬のVEGF結合活性を測定したところ、VEGFと濃度依存的に結合することが確認された。なお、補体依存性細胞障害(CDC)活性及び抗体依存性細胞障害(ADCC)活性は示さなかった。
- ・ KDR(kinase insert domain receptor)を導入したCHO細胞に対するVEGF刺激によるリン酸化受容体を検出するELISAを用いたキナーゼ受容体活性化阻害測定の結果、受容体のリン酸化を濃度依存的に阻害することが確認された。
- ・ ペバシズマブ類縁物質の相対力価がHUVEC増殖阻害活性測定により算出され、酸化体、糖化体、糖鎖非結合体、SEC主ピーク、IEC主ピークの相対力価はそれぞれ、■■%、■■%、■■%、■■%であり、これらは目的物質及び目的物質関連物質とされた。また、二量体+高分子量の凝集体、ペバシズマブ切断体、IECの酸性領域、IECの塩基領域の相対力価は、それぞれ■■%、定量限界以下、■■%、■■%であり、これらは目的物質由来不純物とされた(「2. 品質に関する資料2)(2)不純物」の項参照)。

(2) 不純物

不純物として、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物について検討がなされている。目的物質由来不純物には、ペバシズマブの切断体及び凝集体と電荷の異なる不純物(IEC

新薬承認情報提供時に置き換えた

の酸性領域と塩基性領域)がある。

非変性条件下の試料をSECで分離したところ、高分子量の凝集体、二量体、単量体及びベバシズマブ低分子量の複数ピークの存在が確認された。また、SECで分離した低分子量の複数ピークをESI-MSにより解析した結果、複数のベバシズマブ切断体が確認された。SEC上メインピークと重なる#類縁物質Cを除く切断体(#類縁物質D、#類縁物質E、#類縁物質A)の含量は■%以下であった。凝集体には、解離性非■が存在し、それらは#類縁物質F又は#類縁物質Gからなり、原液(■mg/mL)では#類縁物質F及び#類縁物質Gの総量を、原液の■倍希釈液(■mg/mL)では主に#類縁物質G量を評価している。原液の希釈により凝集体の量は異なるが、単量体とそれぞれの凝集体が互いに平衡状態にある。いずれの凝集体も二量体、三量体、高分子量体からなり、二量体が主な成分であるが、#類縁物質Fの含量は、■、■、■、■の影響を受ける。一方、#類縁物質Fと比較して#類縁物質Gはこれらの影響をほとんど受けない。切断体、#類縁物質F及び#類縁物質Gについて、規格試験に設定されている。

電荷の異なる不純物はIECで評価された。IECの酸性領域には切断体(#類縁物質E、#類縁物質A)、#類縁物質H、#類縁物質I及び#類縁物質Jが、塩基性領域には#類縁物質K、#類縁物質L、#類縁物質Mが含まれることが確認された。塩基領域及び酸性領域の比活性はそれぞれ■%、■%であったことから、各領域が規格試験に設定されている。

製造工程由来の不純物を評価するため、UF/DF希釈プールを用いて細胞基材由来不純物(CHOタンパク質、DNA)、培養工程由来不純物(ゲンタマイシン、MTX、インスリン)、精製工程由来不純物(#培地成分F、#培地成分B、#培地成分G)及び残留溶媒の測定が、アフィニティープールを用いて#培地成分A及びプロテインAの測定がなされた。これらのプロセス・バリデーションの結果、製造工程由来の不純物は除去されていることが確認された。

(3) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(ペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度試験(CE-SDS、IEC、SEC)、エンドトキシン(比色法又はゲル化法)、PS20、定量(タンパク質定量法)、力価(HUVEC増殖阻害活性)が設定されている。

(4) 原薬の安定性

12,000Lの実生産スケールで製造した原薬4ロットを、実生産で使用する120Lステンレス製タンクに保存し(Lot No. #A)、-20±5℃で累積34カ月間(1031日間)5±3℃で累積70日間、計5回の凍結/融解サイクルを繰り返した試料(120Lステンレス製タンクにおける長期保存試験)、55mLステンレス製タンク(Lot No. #B、#C及び#D)で-20±5℃、24カ月間保存(55mLステンレス製タンクにおける長期保存試験)又は5±3℃、90日間保存した試料(加速試験)が用いられた。安定性の評価としては、性状、pH、定量、純度試験(CE-SDS、IEC、SEC)、力価(HUVEC増殖阻害活性)が実施された。

55mL及び120Lの長期保存試験の結果、いずれのロットも試験開始時と比較して変化は認められなかった。

加速試験の結果、IECにおいて3ロットともに試験開始時と比較して主ピークが減少し、それに伴い酸性領域及び塩基性領域のピークが増加する傾向が認められたものの、他の試験

新薬承認情報提供時に置き換えた

項目について、変化は認められなかった。

以上の結果から、原薬の保存期間はステンレス製可動式凍結融解タンクで $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存した場合、24 カ月とされた。

3) 製剤

(1) 製剤設計

製剤は、有効成分であるベバシズマブを1バイアルあたり25mg/mL充填した液体製剤で、種々の検討の結果(「2. 品質に関する資料 1」(6) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)の項参照)、等張化剤として60mg/mLトレハロース、緩衝剤として51mmol/Lリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.2)、安定剤として0.04w/v% PS20が選択されている。緩衝剤であるリン酸ナトリウムの組成は、リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸一水素ナトリウムである。なお、過量仕込みはされていない。

(2) 製剤化工程

原薬(等張化剤、緩衝剤、安定剤は原薬製造時に添加済み(「2. 品質に関する資料 1」(4) 精製工程)の項参照))を融解後、ポアサイズ0.22 μm 製フィルターで無菌ろ過し、これを無色ガラスバイアルに充填して、洗浄滅菌済みブチルゴム栓で打栓後、アルミニウムキャップを被せ巻き締めする。なお、工程及び工程が重要工程とされ、の工程内管理試験としてが、工程ではが設定されている。また、巻き締めを行った全数に対して目視検査が設定されている。

(3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験、キャピラリーゾーン電気泳動(CZE)、浸透圧、pH、純度試験(IEC及びSEC)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量及び力価が設定されている。

(4) 製剤の安定性

長期保存試験(2~8 $^{\circ}\text{C}$ 、24 カ月)は、100mg/4mL 製剤6ロット(Lot No. #E、#F、#G、#H、#I 及び #J)、400mg/16mL 製剤1ロット(Lot No. #K)、1,000mg/40mL 製剤4ロット(Lot No. #L、#M、#N 及び #O)を用いて実施され、性状、pH、不溶性微粒子、定量、純度試験(CE-SDS、IEC、SEC)、力価、容器の気密性の測定がなされた(測定項目は製剤に関する安定性試験で共通)。400mg/16mL 製剤の検討は1ロットのみで実施されたが、その有効期間は、ICH-Q5C(平成10年1月6日医薬審第6号「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」のブラケット法を適用し、100mg/4mL 及び 1,000mg/40mL 製剤で得られた安定性試験データを基に設定された。

100mg/4mL 製剤では、IECの主ピークの減少と、それに伴う酸性領域及び塩基性領域のピークの増加傾向が認められた。また、5回の再ろ過を実施した原薬(Lot No. #P)を用いて製造した製剤(Lot No. #G)の安定性も、18 カ月までの結果ではあるものの、再ろ過を実施していない原薬から製造した製剤と同様であった。400mg 製剤及び 1,000mg 製剤の測定結果も 100mg 製剤と同様であった。

加速試験(28~35 $^{\circ}\text{C}$ 、3 カ月)は、100mg/4mL 製剤5ロット、400mg/16mL 製剤1ロット、及び 1,000mg/40mL 製剤3ロットを用いて行われた。すべての容れ目において IEC

新薬承認情報提供時に置き換えた

での主ピークの減少とそれに伴う酸性領域及び塩基性領域のピークの増加、SEC 単量体ピークの減少並びに力価の減少が認められ、バイアルサイズ(100mg/4mL 製剤、400mg/16mL 製剤、1,000mg/40mL 製剤それぞれ 5mL、20mL、50mL 容量のバイアル) 及び充填量によって安定性に差は生じないとされた。

苛酷試験は、輸送時に想定される保存条件への暴露及び光安定性について検討が行われた。輸送時に想定される保存条件に対する影響は、100mg/4mL 及び 400mg/16mL 製剤を 2～8℃で 3～4 カ月、28～35℃で 15 日間 (1 日振とう)、38～42℃で 1 日、－90～－50℃で 3 日保存したのち更に 2～8℃で 24 カ月保存した結果、IEC での主ピークの減少と、それに伴う酸性領域及び塩基性領域のピークの増加、SEC 単量体ピークの減少並びに力価の減少が認められた。光安定性はラベル貼付前の 100mg/4mL、400mg/16mL 及び 1,000mg/40mL 製剤を用いて行われ、総照度 128 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 522 万 W・h/m² で光照射したとき、①CE-SDS のパターンが標準物質と異なったこと、②IEC での主ピークの減少と、それに伴う酸性領域及び塩基性領域のピークの増加が認められたこと、③SEC での凝集体の増加及び単量体ピークの減少が認められたこと、④力価は照射後に測定不能となったことから、強い光への長期間暴露は避けるべきとされた。

以上の結果から、製剤の有効期間は、遮光、2～8℃で保存するとき 24 カ月、輸送温度は遮光、2～8℃とされた。

上記の試験に加え、本薬は点滴静注するために希釈液に混合後、静注用バッグから静脈内投与されることから、想定される希釈液として生理食塩液及び 5w/v%ブドウ糖溶液、静注用バッグとして塩化ビニル製又はポリオレフィン製を用いたときの影響について検討がなされた。

生理食塩液との適合性の検討は、本薬と生理食塩液を混合し、ベバシズマブ濃度を ■■■mg/mL 及び ■■■mg/mL に調製後、Baxter 社製 100mL の Vialflex 静注用バッグを使用し、2～8℃及び 30℃で 48 時間後の安定性を評価した結果、ベバシズマブ濃度、pH、IEC、SEC 及び力価に変化は認められなかった。

5w/v%ブドウ糖溶液との適合性については、本薬と 5w/v%ブドウ糖溶液を混合し、ベバシズマブ濃度を約 ■■■mg/mL 及び約 ■■■mg/mL に調製後、Baxter 社製 100mL の Vialflex 静注用バッグを使用し、2～8℃及び 30℃で 48 時間後の安定性を評価した結果、30℃保存の低濃度試料 (■■■mg/mL) において IEC の主ピークの割合が低下した。

また、塩化ビニル製及びポリオレフィン製の静注用バッグとの適合性を評価するために、塩化ビニル製及びポリオレフィン製の静注用バッグに生理食塩液を注入し、ベバシズマブ濃度が約 ■■■mg/mL、約 ■■■mg/mL 及び約 ■■■mg/mL になるよう調製後、30℃保存下での安定性を評価した結果、ベバシズマブ濃度、pH、IEC、SEC 及び力価に変化は認められなかった。

以上の結果より、生理食塩液及び静注用バッグとの相互作用は認められないことが確認された。また、添付文書の適用上の注意の項に、調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと、本薬とブドウ糖溶液との混合時には、力価の低下が生じる恐れがあるため、本薬をブドウ糖溶液とは混合しないこと、及びブドウ糖を含む点滴液と同一の経路から注入をしないこととされている。

4) 標準物質

開発初期の標準物質として、細胞株 107N を用いて ■■■L 生産スケール製造された原薬

3ロット (Lot No. #Q、#R 及び #S) から製造された antivegf898-1 が用いられた。これは ■mg/mL ベバシズマブ以外に ■mmol/L リン酸ナトリウム (pH■)、 ■mg/mL トレハロース及び ■w/v%■ を含み、■～■℃で保存されていた。また、現行の標準物質は、細胞株 G7 を用いて 12,000L 生産スケールで製造された原薬 2 ロット (Lot No. #T 及び #A) から製造された antivegf801-2 が用いられた。これは ■mg/mL ベバシズマブ以外に、■mmol/L ■ (pH■)、 ■mg/mL トレハロース及び ■w/v%■ を含み、■～■℃で保存されている。Antivegf801-2 は、性状、確認試験 (CZE、ペプチドマップ)、純度試験 (CE-SDS、IEC、SEC)、力価、定量 (タンパク質量)、PS20、浸透圧について確認がなされている。なお、現行標準物質 antivegf801-2 は初代標準物質である antivegf898-1 との比較で ■量の減少が認められたが、その他の項目について違いはなかった。

標準物質の更新時の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (CZE、ペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度試験 (CE-SDS、IEC、SEC)、PS20、定量 (タンパク質量)、力価が設定されており、確認試験 (CZE、ペプチドマップ)、純度試験 (CE-SDS) は更新前の現行標準物質との比較を行うとされている。

提出された品質に関する資料について、機構における審査の概要は審査報告 (2) に記載する。

3. 非臨床試験に関する資料

非臨床試験に関する資料として、米国 Genentech 社によって実施された薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験成績が提出された。

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として22の報告書 (評価資料として8報告書、参考資料として14報告書) 及び薬力学的薬物相互作用試験として五つの報告書 (すべて参考資料) が提出された。

1) 効力を裏付ける試験

(1) マウスモノクローナル抗体muMAb A4.6.1の特性解析 (Growth Factors 7: 53-64, 1992)

抗原刺激性キャリアタンパクのスカシガイ由来ヘモシアニンと結合させた遺伝子組換えヒトVEGF₁₆₅をマウスに免疫した。マウスから採取した脾臓細胞とマウス骨髄腫由来細胞P3X63Ag8U.1とのハイブリドーマを作成し、これら多クローンが産生するマウス抗ヒトVEGF抗体の中から、ヒトVEGFアイソフォームに対する結合活性、ヒトVEGFに対する結合特異性、VEGFで誘発される血管内皮細胞の増殖抑制活性に関する検討結果を踏まえ、IgG1タイプのmuMAb A4.6.1が選択された。検討した四つの候補抗体のうちmuMAb A4.6.1の結果を以下に示す。

免疫沈降法を用いてmuMAb A4.6.1の抗原特異性が検討された。muMAb A4.6.1はヒトVEGFの主なアイソフォームであるVEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅及びVEGF₁₈₉のいずれも認識したが、検討した他の増殖因子 (PDGF、EGF、酸性FGF、NGF及びHGF) には結合活性を示さなかった。また、muMAb A4.6.1は、ヒトVEGFに誘発されるウシ副腎皮質血管内皮細胞の増殖を抑制した。

新薬承認情報提供時に置き換えた

VEGFで惹起される血管透過性亢進に対するmuMAb A4.6.1の阻害作用を検討する目的で、エバンスブルー色素前処置モルモットにヒトVEGF₁₆₅とmuMAb A4.6.1を事前に反応させた混合液を皮内投与した。ヒトVEGF₁₆₅ 20ng/siteにより惹起した色素の皮下漏出はモル比で10倍量のmuMAb A4.6.1で完全に阻害された。

VEGFによる血管新生に対するmuMAb A4.6.1の阻害作用を検討する目的で、VEGF₁₆₅とmuMAb A4.6.1を含むメチルセルロースディスクをニワトリ胚の漿尿膜上に設置し、周辺部の血管新生を観察した。その結果、ヒトVEGF₁₆₅ 400ngによる血管新生はmuMAb A4.6.1 16μg（モル比でVEGF₁₆₅の10倍量）により阻害された。

(2) 本薬の特性解析 (Cancer Res 57: 4593-9, 1997 (参考資料)、■-0348-1753試験、1756-582-RPT-1_0試験)

muMAb A4.6.1産生株の抗体遺伝子のcDNAを作製し、6つの相補性決定領域が決定された。次に、この相補性決定領域をヒトκサブグループI軽鎖(VL-CL)及びヒトγ1サブグループI(IgG1)重鎖(VH-CH1)の相補性決定領域部分に導入し、ヒト化Fabフラグメント遺伝子が作製された。その後、VEGFへの結合能を高めるため、相補性決定領域外のアミノ酸残基の置換が行われるよう塩基配列が改変され、ヒト化フラグメントFab-12が作製された。このFab-12のVH及びVLドメインにヒトIgG1重鎖定常領域CH1-CH2-CH3及びヒトκ軽鎖定常領域CLを結合し、ヒト化抗体であるペバシズマブ遺伝子が作製された。この組換え体を導入したCHO細胞より本薬は産生される（「2. 品質に関する資料」の項参照）。

本薬とmuMAb A4.6.1の抗VEGF活性を比較するため、ウシ副腎皮質血管内皮細胞をヒトVEGF₁₆₅ 3ng/mL及び各抗体存在下で培養し、培養後の細胞数より各抗体の増殖阻害活性(IC₅₀)が算出された。その結果、本薬及びmuMAb A4.6.1のIC₅₀は、それぞれ50及び48ng/mLであった(Cancer Res 57: 4593-9, 1997)。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞をヒトVEGF₁₆₅ 30ng/mL及び各抗体の存在下で培養し、培養後の細胞数より算出された本薬及びmuMAb A4.6.1のIC₅₀は、それぞれ0.89及び0.61nmol/Lであった(■-0348-1753試験)。

*in vivo*における本薬とmuMAb A4.6.1の腫瘍増殖抑制活性を比較するため、ヌードマウス(1群10匹)にヒト横紋筋肉腫由来A673細胞を移植し、移植翌日から本薬又はmuMAb A4.6.1(各々0.5及び5mg/kg)を週2回腹腔内投与し、移植4週間後の腫瘍重量が検討された。本薬0.5及び5mg/kg群の腫瘍重量は対照群に対しそれぞれ90%及び95%抑制され、muMAb A4.6.1の0.5及び5mg/kg群では、対照群に対しそれぞれ85%及び93%抑制された(Cancer Res 57: 4593-9, 1997)。

主なヒトVEGFアイソフォームに対する本薬の阻害作用を検討する目的で、ヒト臍帯静脈内皮細胞をヒトVEGF₁₆₅、VEGF₁₂₁又はVEGF₁₁₀ 各10ng/mL及び本薬存在下で4日間培養した後、生細胞数より各アイソフォームに対する増殖阻害活性が検討された。その結果、VEGF₁₆₅、VEGF₁₂₁及びVEGF₁₁₀による増殖反応に対する本薬のIC₅₀は、それぞれ60、86及び32ng/mLであった(1756-582-RPT-1_0試験)。

(3) 種特異性について (■-0317-1753試験、■-0318-1753試験)

Biacore(表面プラズモン共鳴分析法)を用いて、ヒトVEGF₁₆₅、ウサギVEGF及びマウスVEGFに対する本薬の結合親和性が検討された。ヒトVEGF₁₆₅及びウサギVEGFに対する解離定数(K_d値)は、それぞれ1.1±0.8及び8.0±5.1nmol/Lであった。一方、マウスVEGFについては、本薬650nmol/Lにおいても選択的な結合活性は検出されなかった。

(4) 本薬Fabフラグメント-VEGF複合体の結晶構造解析 (Structure 6: 1153-67, 1998)

本薬とヒトVEGFとの結合に重要なVEGFアミノ酸残基を特定するため、両者の接合面において接触しているアミノ酸残基のアラニンスキャニング解析を行った。その結果、本薬分子中でVEGFとの結合にかかわる境界面は25アミノ酸残基で形成され、このうち直接結合にかかわっている8残基を各々アラニンで置換すると結合能は1/150以下になった。また、VEGF分子中で本薬のFabフラグメントとの結合には19アミノ酸残基がかかわっているが、このうち、VEGF分子の中心部を形成している4本鎖βシートのβ5-β6内に局在する6残基 (Met⁸¹、Arg⁸²、Ile⁸³、Gly⁸⁸、Gln⁸⁹及びGly⁹²) を各々アラニン置換すると結合能は1/22～1/107になった。VEGF分子で本薬との結合にかかわる19アミノ酸残基は、VEGF受容体 (VEGFR-1及び-2) に結合するために重要なアミノ酸残基と一致していないものの、19残基の一部は受容体結合面に位置しているアミノ酸残基であることから、本薬と結合したVEGFは受容体との相互作用が立体的に障害されると考察されている。なお、VEGFR-1及び-2以外のVEGFファミリー受容体に対するVEGF及び本薬-VEGF複合体の各々の結合能について、申請者に確認中である。

(5) 横紋筋肉腫、多形性神経膠芽腫及び平滑筋肉腫由来細胞の増殖に及ぼす影響 (Nature 362: 841-4, 1993)

ベージュヌードマウス (1群10例) の皮下にヒト横紋筋肉腫由来A673、多形性神経膠芽腫由来G55及び平滑筋肉腫由来SK-LMS-1細胞を各々 1×10^6 個移植し、muMAb A4.6.1 10～400μg/マウスを週2回腹腔内投与し、その後A673及びG55細胞移植マウスでは投与開始後4週目の、SK-LMS-1細胞移植マウスでは投与開始後10週目の腫瘍重量を測定し、腫瘍増殖抑制効果が検討された。A673及びG55細胞移植マウスにおいて、muMAb A4.6.1の腫瘍増殖抑制は10μg/マウスの投与量から認められ、100μg群の投与開始4週後の腫瘍重量はそれぞれ対照に比して96及び80%抑制された。また、SK-LMS-1細胞移植マウスでは、100μg群の腫瘍重量は70%抑制した。A673細胞移植マウスにおいて、移植した腫瘍周辺部位の血管密度を抗FactorVIII関連抗体を用いた免疫組織染色により計測した結果、muMAb A4.6.1群の腫瘍組織の血管密度は、対照群と比較して減少した。

一方、*in vitro*の細胞培養下においては、A673、G55及びSK-LMS-1細胞はVEGFを培養液中に放出するものの、培養液中へのmuMAb A4.6.1 0.2～20μg/mLの添加は細胞増殖への影響は与えず、VEGF 0.5～20ng/mLも細胞増殖に影響を及ぼさなかった。

以上の結果より、*in vivo*で観察されたmuMAb A4.6.1の細胞増殖抑制は、直接的な増殖抑制作用又はmuMAb A4.6.1によるVEGFのオートクリン作用の阻害ではなく、腫瘍から産生される血管新生因子を阻害することによって腫瘍の増殖を抑制すると考察されている。

(6) 薬力学と薬物動態 (Toxicol Pathol 27: 14-21, 1999)

ベージュヌードマウス (1群24匹 (14匹は薬物動態評価のみに使用)) にヒト横紋筋肉腫由来A673細胞を 2×10^6 個皮下移植し、移植24時間後よりmuMAb A4.6.1 (0.05～5mg/kg) を週2回、4週間腹腔内投与し、muMAb A4.6.1の腫瘍増殖に及ぼす影響と血漿中muMAb A4.6.1濃度が検討された。各muMAb A4.6.1投与群のうち2.5mg/kg群の腫瘍増殖抑制は5mg/kg群と同様であった。2.5mg/kg群の平均血漿中muMAb A4.6.1濃度 (最終投与4日後の血漿中濃度と時間を基にした相補的指数関数より算出) は30.6μg/mL (範囲12.47～56.93μg/mL) であった。

(7) その他

ヒト結腸・直腸癌組織及びヒト結腸直腸癌由来細胞におけるVEGFとその受容体の発現状況、ヒト由来腫瘍細胞（結腸・直腸癌を含む）を移植したヌードマウスにおける、腫瘍の増殖や転移、腹水貯留、腫瘍組織の血管密度、血管平滑筋細胞数と血管径、血管平滑筋の分布、血管透過性、間質圧と局所酸素分圧に及ぼすmuMAb A4.6.1の影響について、以下の13の公表論文が参考資料として提出された。なお、Neoplasia 2: 306-14, 2000で用いられた抗VEGF抗体がmuMAb A4.6.1であるか否かは不明であると申請者は説明している。

J Clin Invest 95: 1789-97, 1995、Am J Pathol 153: 1249-56, 1998、J Pediatr Surg 38: 308-14, 2003、Neoplasia 2: 306-14, 2000、Prostate 35: 1-10, 1998、Cancer Res 56: 4032-9, 1996、J Urol 161: 960-3, 1999、J Pediatr Surg 35: 30-3, 2000、Proc Natl Acad Sci USA 93: 14765-70, 1996、Am J Obstet Gynecol 183: 956-63, 2000、J Magn Reson Imaging 15: 233-40, 2002、Cancer Invest 16: 225-30, 1998、Cancer Res 60: 5565-70, 2000

以上の試験成績（公表論文を含む）より、本薬とmuMAb A4.6.1の作用機序について申請者は、以下のように考察している。

muMAb A4.6.1と本薬は抗原結合部分のアミノ酸配列が共通であり、両抗体のVEGFに対する結合特性等が極めて類似していることから、両者の薬理活性は同等である。

本薬（又はmuMAb A4.6.1）は、ヒトVEGF（VEGF-A）と選択的に結合することにより（機構注：VEGF-A以外のVEGFファミリーに対する本薬又はmuMAb A4.6.1の結合活性については、申請者に確認中である。）、血管内皮細胞に発現しているVEGF受容体へのリガンドの結合を阻害する。これにより、VEGFによるシグナル伝達は遮断され、その結果、VEGFによる腫瘍組織での血管新生の抑制、並びに腫瘍組織で亢進している血管透過性の抑制をもたらし、腫瘍の増悪・転移を抑制する。

腫瘍組織では、本薬（又はmuMAb A4.6.1）がVEGFのシグナル伝達を阻害することにより、異常な脈管構造の形成が抑制され、正常な構造を有する血管の比率が増加する。VEGFシグナルの遮断に伴う脈管構造の正常化及び血管透過性の低減は、腫瘍組織において亢進した間質圧の低下にも寄与すると考えられる。

2) 副次的薬理試験

本薬はヒトVEGFのシグナル伝達阻害により、血管新生を阻害することから、薬理作用による骨端軟骨異形成、創傷治癒、雌生殖器官機能等への影響が認められている（「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照）。

3) 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた本薬の反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び腎臓系に対する作用が検討され、4、13及び26週間反復投与試験において、1回50mg/kg（週1回又は週2回投与）の投与量まで、一般状態・行動、直腸温、血圧、心電図、呼吸数及び尿検査（尿量、尿pH等）に対する影響は認められなかった（「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照）。

4) 薬力学的薬物相互作用試験

パクリタキセル (PTX)、トポテカン、塩酸ドキソルビシン (DXR)、ドセタキセル水和物又は放射線と muMAb A4.6.1 との併用効果について、腫瘍増殖、血管新生等を指標とした以下の五つの公表論文が参考資料として提出された。

Am J Pathol 161: 1917-24, 2002、Clin Cancer Res 8: 3226-31, 2002、J Pediatr Surg 36: 1177-81, 2001、Anticancer Res 19: 4203-14, 1999、Cancer Res 61: 3369-72, 2001

以上の公表文献で認められた本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用効果の機序について、申請者は以下のように考察している。

腫瘍組織の間質圧は高く、これが化学療法薬の組織移行性の障害と考えられている。muMAb A4.6.1 はイリノテカン等の腫瘍組織への移行性を改善することが報告されており (Br J Cancer 88: 1979-86, 2003)、ヒト腫瘍移植マウスで認められている muMAb A4.6.1 投与による腫瘍間質圧の低下が、併用における作用機序の一つと考えられる。

<機構における審査の概要>

機構は、固形癌患者に対して本薬単独投与が行われた海外 AVF0737 試験、AVF0776g 試験及び AVF0775g 試験では奏効症例は各々 0/23 例、5/75 例及び 0/15 例であり、臨床試験では本薬単独投与で腫瘍が縮小した症例の割合は低いものの、*in vivo* 薬理試験では VEGF 非産生腫瘍移植モデルを除いて本薬単独で腫瘍増殖抑制が認められており、本薬単独投与時の腫瘍増殖抑制の発現機序に関する申請者の考察は受け入れられると考える。

本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用効果については、muMAb A4.6.1 の腫瘍間質圧への影響が認められた試験と投与スケジュールが異なっており、また併用試験では間質圧は検討されていないことから、併用効果に本薬の間質圧への影響が寄与しているか否かは判断できないと考える。

機構は、提出された薬理試験成績について以下の検討を行った。

1) muMAb A4.6.1 と本薬の薬物動態について

機構は、*in vivo* 試験では主に muMAb A4.6.1 が用いられていたことから、ヒト化抗体である本薬とマウス抗体 muMAb A4.6.1 のマウスにおける薬物動態の違いについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

免疫不全マウスにおけるマウス IgG1 の血中消失半減期 ($t_{1/2}$) は 6.5 日と報告されており (Cancer Res 52: 1916-23, 1992)、マウスモノクローナル抗体の muMAb A4.6.1 もマウス IgG1 と同様の体内挙動を示すと考える。一方、本薬を非担癌免疫不全マウスに投与した時の $t_{1/2}$ は 6.8~7.2 日であり、本薬と muMAb A4.6.1 の免疫不全マウスにおける $t_{1/2}$ は同程度であると考えられる。また、本薬と muMAb A4.6.1 のクリアランスは、細網内皮系による取込みが主な経路と考えるが (Drug Discov Today 11: 81-8, 2006)、この経路を仲介するマウス FcRn に対して、ヒト及びマウス IgG1 は同程度の親和性を示すと報告されていることから (Int Immunol 13: 1551-59, 2001)、マウスにおける両抗体の細網内皮系によるクリアランスは同等であると推測される。なお、*in vivo* において、本薬がヒト結腸・直腸癌の増殖を抑制することを、承認申請後に得られた以下の薬理試験成績 (申請者が実施した PHM-0173S 試験) において確認している。

ヌードマウス（1群5～6匹）にヒト大腸癌由来COLO205細胞、ヒト大腸癌由来CXF280腫瘍組織片及びヒト大腸癌株COL-16-JCK腫瘍組織片を各々5×10⁶個、約2mm角及び約2mm角皮下移植し、週2回、計6回腹腔内投与の用法における本薬の腫瘍増殖抑制効果が検討された。また、COL-16-JCK腫瘍組織片移植ヌードマウスにおいて、本薬（1回4.0mg/kg、週2回、計6回腹腔内投与）とカペシタビン（1回359又は180mg/kg（オキサリプラチン併用時）、1日1回14日間連日経口投与）及びオキサリプラチン（1回5mg/kg静脈内投与）との併用効果が検討された。以下に各結果を示す。

投与量（mg/kg）	TGI（%）		
	COLO205	CXF280	COL-16-JCK
本薬 0.4	—	22	—
本薬 1.2	33	40	46
本薬 2.5	41	47	59
本薬 4.0	44	—	55

$$TGI = [1 - (\text{試験群の平均腫瘍体積}) \div (\text{薬剤未処置群の平均腫瘍体積})] \times 100$$

薬 剤	TGI（%）	薬 剤	TGI（%）
本薬	35	本薬	44
カペシタビン（359mg/kg）	52	カペシタビン（180mg/kg）	38
本薬/カペシタビン	80	オキサリプラチン	23
		カペシタビン/オキサリプラチン	70
		本薬/カペシタビン/オキサリプラチン	86

$$TGI = [1 - (\text{試験群の平均腫瘍体積}) \div (\text{薬剤未処置群の平均腫瘍体積})] \times 100$$

2) 使用動物種について

機構は、muMAb A4.6.1の種特異性はヒトVEGF₁₆₅、ウサギVEGF及びマウスVEGFで検討されているが、本薬の副次的薬理及び安全性薬理に用いられたカニクイザルVEGFに対する本薬の結合性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒトとカニクイザルのVEGFのアミノ酸配列は一致しており（Invest Ophthalmol Vis Sci 37: 1334-40, 1996）、本薬との結合に関与するVEGF分子上のエピトープ（N末端から79～94番目のアミノ酸配列）はカニクイザルVEGFにおいても保存されていることから、本薬はカニクイザルVEGFにも結合すると考えられる。なお、ウサギVEGFに対する本薬の結合能はヒトより低く、さらに投与中に抗ベバシズマブ抗体が産生されることも考慮して試験条件を設定したが、ウサギで本薬の薬理作用に起因する所見が認められた曝露量より低い曝露量から同様の所見がヒトで発現する可能性があることを考慮する必要があると考える。

機構は、本薬の安全性薬理はカニクイザルにおいて評価可能と判断し、回答を了承した。また、カニクイザル及びウサギで認められた所見（創傷治癒遅延、骨端軟骨異形成、女性生殖器官機能及び胚・胎児への影響）については注意喚起が必要と考える。

3) 血栓・塞栓症及び高血圧の発現機序について

「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照。

4) 可逆性後白質脳症症候群の発現機序について

機構は、本薬の薬理作用（VEGFによる血管透過性亢進等の阻害）と臨床使用で認められた可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrom: RPLS）との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

RPLSの特徴は大腦後半部における血管性浮腫であり、急激な脳血流の増加、血管攣縮等による脳循環自動調節能の障害、又は血管内皮細胞障害の結果、血液-脳関門の透過性亢進/破綻により血管性浮腫が発症すると推定される（脳神経 57: 767-777, 2005）。脳浮腫はRPLS以外でも認められ、これらの病態ではVEGFによる血管透過性亢進が関与していることが推察されており（Brain 125: 2549-57, 2002、J Neuroimmunol 160: 170-7, 2005）、VEGFを阻害することにより脳浮腫が抑制されることが期待される。しかし、マウス低酸素症モデルでは、VEGF中和抗体の投与により脳浮腫が改善されることが報告されているが（Brain 125: 2549-57, 2002）、ウサギ菌性髄膜炎モデルでは本薬投与によっても脳浮腫の改善は認められておらず（J Neuroimmunol 160: 170-7, 2005）、一定の成績は得られていない。この原因の一つとして脳浮腫を誘発する機序により、脳血管の主たる透過性亢進因子が異なることが推察されている。RPLSの発現機序も複数あると考えられており、RPLSの発症・病態の成立にVEGF及びVEGFの阻害がどのように関与しているかは解明されていない。ただし、VEGFによる血管内皮細胞の一酸化窒素（NO）産生誘導を本薬が阻害し、その結果、血圧を変動させることが推察されており、RPLS発症の原因の一つとして高血圧が知られていることから、本薬投与に起因した血圧の変動がRPLSを誘発した可能性も否定はできないと考える。

機構は、文献調査を含めて今後もRPLSと本薬との薬理作用との関係について、情報収集するように申請者に指示した。

3.2 薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（PK）はマウス、ラット、ニュージーランドホワイトウサギ及びカニクイザルにおいて、また、他の抗悪性腫瘍薬との薬物動態学的相互作用はカニクイザルにおいて、本薬-VEGF複合体のクリアランス及び非臨床と臨床試験に用いた各ロットの同等性はラットにおいて、それぞれ検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

マウスに本薬0.8又は8.5mg/kgを単回静脈内投与したとき、本薬のクリアランス（CL）はそれぞれ34.1又は14.8mL/day/kg、半減期（ $t_{1/2\lambda z}$ ）はそれぞれ3.1又は7.2dayであった。また、本薬0.8又は8.5mg/kg単回腹腔内投与時のbioavailability（BA）はAUC_{0-17d}比でそれぞれ94又は96%であった。

マウスに本薬9.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、本薬のCLは15.7mL/day/kgであり、中心コンパートメント分布容積（V_c）及び定常状態分布容積（V_{ss}）はそれぞれ53.0mL/kg及び152mL/kg、分布相半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）及び消失相半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）はそれぞれ1.2h及び6.8dayであった。また、本薬9.3mg/kg単回皮下投与時のBAはAUC比で110%であった。

ラットに本薬0.664又は10.1mg/kg（機構注：名目投与量はそれぞれ1又は10mg/kgとされている。）を単回静脈内投与したとき、CLはそれぞれ8.37又は4.83mL/day/kg、 $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ5.42又は12.3dayであった。V_c及びV_{ss}は、0.664mg/kg群でそれぞれ25.0及び58.8mL/kg、10.1mg/kg群でそれぞれ30.8及び79.5mL/kgであった。また、本薬10.1mg/kg単回皮下投与時のBAはAUC比で69%であった。

ウサギに本薬0.5mg/kgを単回静脈内投与したとき、本薬のCLは14.0mL/day/kg、 $t_{1/2\beta}$ は3.88day、Vc及びVssはそれぞれ41.8及び69.5mL/kgであった。

カニクイザルに本薬 2、10 若しくは 50mg/kg を単回静脈内投与、又は 10mg/kg を単回皮下投与した。静脈内投与後の血清中ベバシズマブ濃度の AUC 及び C_{max} は投与量にほぼ比例して増加し、CL、Vc、Vss、 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 及び平均滞留時間 (MRT) は 3 用量間でほぼ同じであった (下表参照)。

Parameters	2mg/kg, i.v.	10mg/kg, i.v.	50mg/kg, i.v.	10mg/kg, s.c.
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	430 $\pm$ 72	1810 $\pm$ 140	8800 $\pm$ 1400	1770 $\pm$ 260
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	68 $\pm$ 6.2	290 $\pm$ 29	1400 $\pm$ 210	120 $\pm$ 3
CL (mL/day/kg)	4.76 $\pm$ 0.88	5.56 $\pm$ 0.46	5.78 $\pm$ 0.84	5.74 $\pm$ 0.85
Vc (mL/kg)	30.1 $\pm$ 2.0	36.3 $\pm$ 2.4	36.8 $\pm$ 4.9	77.6 $\pm$ 11
Vss (mL/kg)	64.0 $\pm$ 16	66.8 $\pm$ 8.3	73.9 $\pm$ 11	NA
$t_{1/2\alpha}$ (h)	11.5 $\pm$ 5.0	10.9 $\pm$ 2.4	19.2 $\pm$ 9.5	—
$t_{1/2\beta}$ (day)	9.88 $\pm$.9	8.75 $\pm$ 0.84	10.3 $\pm$ 3.1	9.39 $\pm$ 0.46
MRT (day)	13.4 $\pm$ 2.2	12.0 $\pm$ 1.0	13.1 $\pm$ 3.5	13.5 $\pm$ 0.66
bioavailability (%)	—	—	—	98

NA: not applicable、平均値 $\pm$ 標準偏差、n=4

(2) 反復投与

ウサギに本薬10mg/kgを1、4、8及び11日目に静脈内投与し、最終投与後の血清中ベバシズマブ濃度が測定された。本薬0.5mg/kg単回静脈内投与時のPKパラメータと比べて (「3.2 薬物動態試験に関する資料 1」) (1) 単回投与」の項参照)、Vc及びVssはほぼ同じであったが (それぞれ39.9及び62.9mL/kg)、CL (8.13mL/day/kg) は小さく、 $t_{1/2\beta}$ (5.52day) は延長した。CL及び $t_{1/2\beta}$ の差異は投与量の違いによると申請者は推察している。

カニクイザルに本薬2、10若しくは50mg/kgを週2回 (4週及び13週間反復投与試験)、又は週1回 (26週間反復投与試験、10mg/kg群のみ週1回及び週2回) 静脈内投与し、血清中ベバシズマブ濃度が測定された。血清中ベバシズマブ濃度はほぼ用量に比例して増加した。本薬50mg/kgを4週及び13週間反復投与したときのPKパラメータは下表の表に示す。AUC、CL、Vc、Vss及び $t_{1/2\beta}$ は、本薬50mg/kg単回静脈内投与時 (「3.2 薬物動態試験に関する資料 1」) (1) 単回投与」の項参照) とほぼ同じであったことから、反復投与に伴う蓄積効果は少ないと申請者は推察している。また、26週間反復投与後のCLが他の二試験よりも約30%低値を示した点については、検討例数が少ないこと (雌雄各2例)、26週間反復投与試験では4週間及び13週間反復投与試験よりも雌雄間のばらつきが大きかったこと等による誤差である可能性が高く、投与期間の延長に伴う変化である可能性は低いと申請者は考察している。

Dose	50mg/kg		
Parameters	4weeks, twice weekly	13weeks, twice weekly	26weeks, twice weekly
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	9900 $\pm$ 760	8070 $\pm$ 860	13000 $\pm$ 2600
CL (mL/day/kg)	5.07 $\pm$ 0.40	6.25 $\pm$ 0.71	3.98 $\pm$ 0.808
Vc (mL/kg)	38.5 $\pm$ 4.8	46.9 $\pm$ 5.3	33.1 $\pm$ 3.22
Vss (mL/kg)	68.4 $\pm$ 5.5	84.3 $\pm$ 2.5	64.7 $\pm$ 9.61
$t_{1/2\alpha}$ (h)	14.1 $\pm$ 4.2	28.2 $\pm$ 34	77.0 $\pm$ 30.3
$t_{1/2\beta}$ (day)	9.89 $\pm$ 1.2	11.4 $\pm$ 3.8	20.4 $\pm$ 8.67

MRT (day)	13.6±1.6	13.6±1.4	16.5±2.59
-----------	----------	----------	-----------

平均値±標準偏差、n=4（雌雄各2匹）

2) 分布

ウサギに¹²⁵I標識した本薬（22.2～24.1MBq/kg、総タンパク量として4.8～5.2μg/kg）を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。

投与後2時間及び48時間ともに、血漿を含むすべての組織で総放射能とトリクロロ酢酸（TCA）沈殿画分放射能の分布は類似した。

投与後2時間では総放射能は主に血漿中に局在化し、血漿以外の組織への分布は少なかった。血漿のTCA沈殿画分放射能（0.499% of dose/g tissue）は他の組織に比べて約10倍高く、血漿以外の組織では、腎臓、精巣、脾臓、心臓、肺、胸腺の順に低くなった（0.069%～0.018% of dose/g tissue）。

投与後48時間においてもTCA沈殿画分放射能が最も高かった血漿では、投与後2時間値の約1/2に低下した（0.246% of dose/g tissue）。血漿以外の組織のTCA沈殿画分放射能の低下は僅かであった。

本薬と対照IgG1抗体（¹²⁵I標識rhuMAb E25（omalizumab））の組織分布特性に差はなく、本試験の投与量では本薬の分布パターンはヒト化IgG1モノクローナル抗体の典型的な組織分布特性（Arzneimittelforschung 44: 890-8, 1994、J Pharmacol Exp Ther 279: 1000-8, 1996）と一致したと申請者は考察している。

ウサギに本薬10若しくは100mg/kgを妊娠18日目に静脈内投与して妊娠21日目に剖検（単回投与群）、又は本薬10、30若しくは100mg/kgを妊娠6日目、9日目、12日目、15日目及び18日目に静脈内投与して妊娠29日目に剖検（反復投与群）し、母動物血清、胎児血清及び羊水中のベバシズマブ濃度が測定された。

単回投与群では、母動物の血清中ベバシズマブ濃度は投与量に比例して増加したが、胎児血清中ベバシズマブ濃度は10倍の投与量比に対して平均約3倍の増加であり、胎児血清／母動物血清濃度比は10mg/kg群に比べて100mg/kg群で低かった。また、胎児血清中及び羊水中ベバシズマブ濃度は母動物血清中濃度に比べてばらつきが大きかった。反復投与群の母動物血清中及び羊水中ベバシズマブ濃度は10～100mg/kgの範囲で概ね投与量に比例して増加したが、胎児血清中ベバシズマブ濃度の増加は投与量比よりも低かった。母動物血清中ベバシズマブ濃度に対する胎児血清中及び羊水中本薬濃度の比は、いずれも単回投与群に比べて反復投与群で高値を示した。

3) 代謝・排泄

ウサギに¹²⁵I標識した本薬（22.2～24.1MBq/kg、総タンパク量として4.8～5.2μg/kg）を単回静脈内投与し、SDS-PAGEオートラジオグラフィーにより血漿、尿及び組織中の代謝分解物が検討された。投与後48時間の血漿では主に未変化体が検出され、分解物は極めて僅かなバンドであった。腎臓、精巣、脾臓、心臓及び肺の組織中では低分子量分解物が少量認められたが、分解パターンは各組織で異なった。対照IgG1抗体omalizumabも同様の結果であった。これらの結果は、IgG抗体が代謝を受け難いことと一致しており、本薬は典型的なヒト化IgG1モノクローナル抗体と同じ代謝プロファイルを示すことが示唆されたと申請者は考察している。

尿中排泄物については、¹²⁵I標識した本薬及び対照IgG1抗体投与後2時間及び48時間の尿

のTCA沈殿画分放射能は6～9%と僅かであり（機構注：尿中総放射能に占めるTCA沈殿画分放射能の割合と思われる。）、投与後48時間の尿中に本薬の未変化体は確認されなかった。対照IgG1抗体も同様の結果であり、本薬の尿中排泄形態は対照IgG1抗体とほぼ同じであると申請者は考察している。

4) 薬物動態学的相互作用の検討

(1) シスプラチン/パクリタキセル併用療法との併用

カニクイザルに本薬10mg/kgを1、4、8、11、15及び18日目に静脈内投与し、18日目にシスプラチン（CDDP）1mg/kg及びパクリタキセル（PTX）4mg/kgを静脈内投与したときの、各薬剤の血清中濃度が検討された。CDDP及びPTXのPKは本薬反復投与の影響を受けず、本薬のPKもCDDP/PTX併用による影響を受けなかった。

(2) IFL療法との併用

カニクイザルに本薬とIFL療法とを併用した時のイリノテカン及び5-FUの血漿中濃度が測定された。1日目及び8日目に本薬10mg/kg、塩酸イリノテカン125mg/m²、5-FU 500mg/m²及びLV 20mg/m²が静脈内投与された。イリノテカン及び5-FUのCLはそれぞれ25.0及び8.33L/h/m²で、本薬非併用時（それぞれ26.9L及び9.72L/h/m²）と差はなく、CL以外のPKパラメータも本薬非併用時と類似していたことから、イリノテカン及び5-FUのPKは本薬併用により変化しないと申請者は考察している。なお、本試験では、採血量の限界から本薬のPKに対するIFL療法の影響は検討されていない。

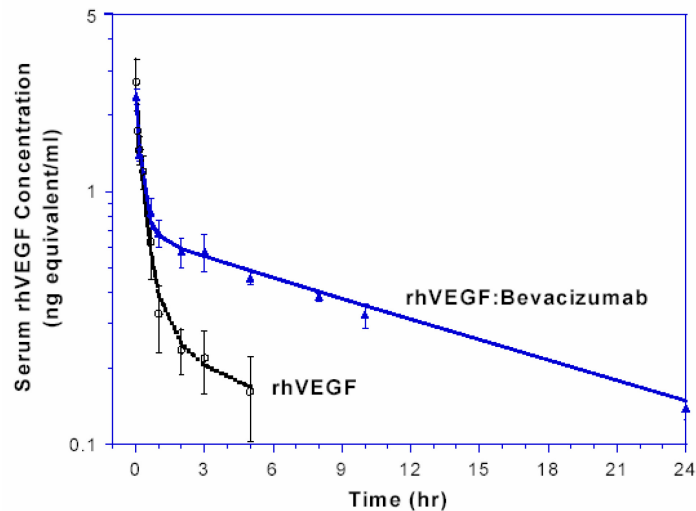
なお、上記の二試験における血清中ベバシズマブ濃度は、臨床試験における血清中ベバシズマブ濃度（本薬5mg/kgを2週間隔で7回投与した際の最高値207±60.7µg/mL）と同程度以上の範囲を含んでいた。

以上より、ヒトにおいても化学療法に本薬を併用することは薬物動態的に問題ないと申請者は推測している。

5) 本薬-VEGF 複合体のクリアランスに関する検討

海外臨床試験において、本薬投与後に血中総VEGF濃度（本薬結合VEGF複合体及び非結合の遊離型VEGFの総濃度）が経時的に上昇したことは（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）、本薬とVEGFとの複合体の形成に伴いVEGFのCLが減少したことによると推定され、ラットにおいてその仮説が検討された。

¹²⁵I標識したヒトVEGF₁₆₅と本薬（モル比は1：10）の複合体を形成させた後に、それぞれ25.7µg/kg（1.12MBq/kg）及び1mg/kgを単回静脈内投与し、ヒトVEGF及び本薬の血清中濃度を測定した（下図参照）。本薬併用時のヒトVEGFのCLは65.9mL/h/kgであり、ヒト単独投与時（225mL/h/kg）の約1/3に減少した。一方、本薬のCLはヒトVEGF併用時には8.97mL/day/kg、本薬単独投与時には7.83mL/day/kgで差はなかった。これは未反応の本薬に対して、本薬とVEGFの複合体の比率が低いためと申請者は考察している。また、本薬併用時のヒトVEGFのCLの低下は、抗IgE抗体omalizumab投与時に標的抗原であるIgEの血中濃度が上昇したとの報告（J Allergy Clin Immunol 95 (1 Pt 2): 356, 1995）と一致したと申請者は考察している。



6) ロット間の同等性／同質性試験

ラットに本薬の異なるロット（カニクイザル4週間及び13週間反復投与試験で用いたロット（Lot No. # AC ）とカニクイザル26週間反復投与試験で用いたロット（Lot No. # AD ））10mg/kgを静脈内投与し、ロット間のPKが検討された。

Lot No. # AC とLot No. # AD のCLはそれぞれ6.35mL/day/kg及び6.70mL/day/kgと近似し、AUC₀₋₁₁比は0.944（90%信頼区間：[0.89, 1.00]）であった。したがって、両ロットの本薬のPKには差異がなく、4週間及び13週間反復投与試験に比べて26週間反復投与試験において本薬のCLが低下した原因は（「3.2 薬物動態試験に関する資料 1）（2）反復投与」の項参照）、ロット間差によるものではないことが確認されたと申請者は述べている。

また、①海外第Ⅲ相試験で使用した新規細胞株G7由来のロット（Lot No. # X ）と海外第Ⅱ相試験で使用した対照ロット（Lot No. # Z ） 、②海外第Ⅲ相試験で使用したロット（Lot No. # AB ）と製造販売予定ロット（Lot No. # AA ）について、ラットを用いてPKを比較した結果、各ロットのPKパラメータは近似し、曝露量はほぼ同じであると申請者は説明している。

7) 申請者による考察

本薬はカニクイザル及びウサギのVEGFに結合するが、げっ歯動物のVEGFとは結合しない。検討したいずれの動物種においても本薬は血清中から緩やかに消失し、組織移行性が低かったことから、本薬は主に血漿に分布し、本薬のPKは内因性VEGFとの結合の有無にかかわらず影響を受けないことが確認されたと申請者は説明している。

また、IgG1抗体が小さな分布容積を示し、血清中から緩慢に消失することについて、IgG1抗体のカニクイザルページ受容体である新生児Fc受容体（FcRn）の関与が強く示唆されており、FcRnの主要発現部位や作用機序が解明されつつある（Eur J Immunol 26: 690-6, 1996, J Exp Med 180: 2377-81, 1994, Ann Rev Immunol 18: 739-66, 2000, Int Immunol 10: 1289-98, 1998等）。血清中の本薬は長い消失半減期を示しており、他のIgG抗体と同様に、FcRnとの結合やlysosome内での分解代謝が起こると申請者は推測している。

更に、マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの単回静脈内投与後の薬物動態成績を基に、体重と本薬のCLとの関係がアロメトリー法により評価された結果、体重と本薬のCLの間に

新薬承認情報提供時に置き換えた

直線関係が認められたことから $[CL (mL/day) = 6.1605 \times \text{体重}^{0.8179} (kg), R^2 = 0.9881]$ 、本薬のCLは動物種によらず類似することが示唆されたと申請者は考察している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床における本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は概ね受け入れられるものと判断した。ただし、本薬のCLに関する申請者の考察を裏付ける試験成績を今後も収集し、本薬のPKに関する基礎的な情報や機序について、更に検討・考察されることが望ましいと機構は考える。

1) マウス及びラット単回投与試験におけるCLについて

機構は、マウス及びラット単回投与試験の低用量群において、本薬のCLが増大傾向を示した理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

マウス単回投与試験では、一頭からの経時的な採血により血清中ベバシズマブ濃度推移を検討することは不可能で、各測定時間毎に別の個体から全血を採取して血清中薬物濃度を測定したため ($n=2$)、試験デザイン上個体間のばらつきが生じやすいと考えられ、実際、0.80mg/kg群 (低用量群) の投与後5日以降の測定値で、個体間のばらつきが特に大きかった。したがって、低用量群において、CLの増大傾向が認められた原因として、特に投与後5日以降のばらつきが大きかったためにCLの算出に影響を与えたことが考えられる。

また、ラット単回投与試験で血清中ベバシズマブ濃度が検討された期間は投与後14日までであるが、これは低用量群 (0.664mg/kg) の $t_{1/2\beta}$ (5.42day) に比べて十分長い、高用量群 (10.1mg/kg) の $t_{1/2\beta}$ (12.3day) とほぼ同じであった。一方、ラットを用いたロット比較試験 (投与量10mg/kg) において、 $t_{1/2\beta}$ (5.96~11.6day) より十分長い投与後21~29日までの血清中ベバシズマブ濃度を解析した結果、CL値は6.35~14.7mL/day/kgであり、ラット単回投与試験の低用量群のCL値 (8.37mL/day/kg) とほぼ同じであった。したがって、ラット単回投与試験の高用量群でCLが低値を示した原因の一つとして、消失相を十分に捉えきれなかったことが考えられ、 $t_{1/2\beta}$ よりも十分に長い測定期間で評価した場合には、CL値は用量に依存せず一定になると考えられる。

なお、IgG抗体の血中からの消失について、抗原との免疫複合体の生成によるCL (CL_{target}) 及び非特異的な細網内皮系によるCL (CL_{RES}) の二つの機序が報告されているが、生体内に抗原が存在しない場合には、 CL_{target} の飽和に伴うCLの低下はなく、いずれの用量においてもCLは一定であると推定されている (Drug Discov Today 11: 81-8, 2006)。本薬はマウス及びラットのVEGFとは結合しないことから、両動物種における本薬の消失には CL_{RES} のみの寄与が考えられ、CL値は一定であると推定される。

以上より、両試験で認められた低用量群におけるCLの増加傾向は実験手技上の誤差に基づくものであり、マウス及びラットのCLに非線形性はないと考える。

機構は、申請者が考察した理由による可能性も考えられるものの、その考察を裏付ける試験成績が得られていないため、当該二試験における用量間のCL値の差異に、評価期間及び試験成績のばらつき以外の要因が関与した可能性は否定できないと考える。

2) 反復投与時のCLについて

カニクイザルを用いた4週間及び13週間反復投与試験に比べて26週間反復投与試験にお

いてCLの低下が認められた点について、検討例数が少ないこと及び個体間のばらつきが大きいことを申請者は考察している（「3.2 薬物動態試験に関する資料 1）（2）反復投与」の項参照）。

機構は、26週間反復投与試験において4週間及び13週間反復投与試験に比べて個体間のばらつきが大きかった理由も含め、試験間で認められたCLの差異について再度考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カニクイザルを用いた当該三試験における個体別の CL 値を確認した結果、雌の CL はほぼ一定であり、三試験の総平均 CL 値は 5.26mL/kg/day、CV 値は 13.0%であった。一方、雄では、4 週間反復投与試験の平均 CL 値に比べて、13 週間反復投与試験の 1 匹で CL が大きく（7.24mL/kg/day）、26 週間反復投与試験の 2 匹の CL は小さく（3.27 及び 3.32mL/kg/day）、雄の総平均 CL の CV 値は 30.8%とばらつきが大きかった。また、本薬の半減期（約 10day）を考慮すると、本薬が週 1 回反復投与された 26 週間反復投与試験では、1 週間に 2 回投与された他の二試験に比べて初回投与時の各個体の消失を比較可能であると考え、26 週間反復投与試験の雌雄各 2 匹の初回投与時の血清中濃度推移を比較検討したところ、雌と比べて雄で血清中ベバシズマブの消失が緩慢であった。

以上より、26 週間反復投与試験の CL が他の二試験に比べて低値を示した理由は、2 匹の雄の CL が低値を示したことによる個体間のばらつきであると考ええる。

機構は、各試験の検討例数や個体間のばらつきにより、試験間の比較を十分に行うことが困難である点は理解するものの、カニクイザルにおける CL 値の試験間の差異をばらつきのみで説明可能であるか否かは、不明であると考ええる。

マウス、ラット及びカニクイザルにおける本薬の CL に関する上記の点について、機構は、臨床試験成績（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項参照）を踏まえると、本薬の承認の可否の判断に影響を及ぼすものではないと考えるものの、申請者の考察を直接裏付ける試験成績が得られていないため、今後、検討例数や評価期間を含めてより適切な試験デザインの非臨床試験において本薬の PK が評価される機会があれば、申請者の考察を裏付ける試験成績を得ることが望ましいと考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、VEGF に結合し、リガンドの VEGF 受容体への結合を遮断することにより VEGF のシグナル伝達を阻害する。毒性試験に用いた動物種は、カニクイザルとヒトの VEGF アミノ酸配列は同一と予測されていること、及び VEGF との結合実験の結果より、ヒト VEGF よりも親和性は低いものの本薬がウサギ VEGF に結合することから（「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照）、カニクイザル及びニュージーランドホワイトウサギが用いられている。

なお、一般的に毒性試験に汎用されるげっ歯動物では、本薬はマウス VEGF との結合性がなく、またマウス VEGF アミノ酸配列との相同性からラット VEGF にも結合性はないと推察され（「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照）、これらの動物種は本薬の毒性試験に使用されていない。

1) 単回投与

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。その理由として、開発初期の毒性試験開始

時点で使用可能な製剤の濃度は 10mg/mL であり、単回投与で物理的に投与可能な本薬の最大用量は 50～100mg/kg 程度と考え、単回投与で十分な毒性評価が可能な用量を投与することは困難と判断された。

カニクイザル 4 週間反復投与試験において、50mg/kg 群の初回投与後の Cpeak（雌雄：1200 μ g/mL）は、結腸・直腸癌患者の一次治療に対する本薬の臨床推奨用量（5mg/kg）投与時の Cpeak（臨床第 II 相試験 AVF0780g の定常状態：207 μ g/mL）の約 6 倍あったが、死亡や一般症状の異常は認められていない。また、ウサギを用いた腎臓組織への沈着検討試験では本薬 100mg/kg を 2 回投与されたが、死亡や一般症状の変化は認められていない。

2) 反復投与（トキシコキネティクスを含む）

(1) カニクイザル 4 週間反復投与試験

2～7 歳の雌雄カニクイザルに、溶媒又は本薬 2、10、50mg/kg を週 2 回、4 週間静脈内投与した。このうち対照群及び最高用量群の雌雄各 2 匹を投与終了後、4 週間の回復性試験に供している（トキシコキネティクスは「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照。）。

死亡動物はなく、一般症状、体重、摂餌量、血圧、生理学的検査（直腸温、呼吸数）、心電図、眼科学的検査、網膜電位図、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、臓器重量、肉眼的所見に異常はみられていない。

病理組織学的検査で、10 及び 50mg/kg 群の雄で大腿骨遠位端に骨端軟骨異形成がみられている。病理組織学的特徴として、成長板軟骨（骨端軟骨）の肥厚、過形成性軟骨細胞の集塊、軟骨下骨板形成、成長板への血管侵入の阻害と、軟骨基質部の変性が認められた。骨端軟骨異形成の程度は、雄では 10mg/kg 群で軽～中等度、50mg/kg 群で中～重度であったが、雌ではいずれの投与群においても骨端軟骨に異常はみられていない。雄の高用量回復群は、2 匹とも 4 週間の休薬後にも骨端軟骨異形成を認めているが、その程度は軽微 1 匹、重度 1 匹と休薬により回復する傾向が示唆されている。休薬後にも重度の骨端軟骨異形成を示した個体は、骨幹端の骨髓に軽微なびまん性の変性と壊死がみられていた。その他、本薬投与に起因する病理組織学的な異常所見はみられていない。

抗バズマブ抗体はいずれの時点（day 1、15、22、29、56（回復群のみ））においても検出されていない。

本試験における無毒性量は 2mg/kg と判断された。

(2) カニクイザル 13 週間反復投与試験

3～6 歳の雌雄カニクイザルに、溶媒又は本薬 2、10、50mg/kg を週 2 回、13 週間静脈内投与した。このうち対照群及び最高用量群の雌雄各 2 匹を投与終了後 4 週間の回復試験に供した（トキシコキネティクスは「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照。）。

死亡動物はなく、一般症状、体重、摂餌量、血圧、心電図、生理学的検査（直腸温、呼吸数）、眼科学的検査、臨床検査（血液学的検査、凝固検査、尿検査）や肉眼的所見にも異常は認められていない。

50mg/kg 群の雄 1 匹で、血清総タンパク質及びアルブミンの著明な減少、コレステロール増加が 13 週目にみられ、病理組織学的検査より膜性増殖性糸球体腎炎と診断された。カニクイザルでは特発性糸球体腎炎が自然発生するとの報告があり、本所見も自然発生性の変化と推察されている。なお、最長 26 週間までの反復投与試験で雌雄計 92 匹のカニクイザルに 2～50mg/kg が週 1 回又は 2 回投与されているが、上記の個体以外に糸球体腎炎を認めた個体はなかった。

卵巣及び子宮重量が 10 及び 50mg/kg 群で減少し、この変化に一致して黄体数の減少や欠失がみられている。50mg/kg 群では、4 週間の休薬後も黄体の減少は継続するが、卵巣及び子宮の重量減少は認められていないことより、雌生殖器に対する本薬の影響は、休薬により回復する傾向が示されている。

4 週間反復投与と同様、骨端軟骨異形成の程度と発現頻度は用量依存性が認められ、本試験では更に軟骨成長板の線状亀裂が散見されている。骨端軟骨異形成は本薬が投与されたすべての雄でみられ、その程度は 2mg/kg 群では軽微～重度、10 及び 50mg/kg 群では軽度～重度であった。一方、雌では 10 及び 50mg/kg 群の全例で軽微～軽度の所見が認められたが、2mg/kg 群ではみられていない。4 週間の回復群においても骨端軟骨異形成がみられているが、その程度は投与終了時に比べて軽減し、回復する傾向が示されている。骨端軟骨異形成は雌より雄の方がより高頻度にみられた理由について、本試験に用いた動物では成熟した個体が雄よりも雌が多かったことによるものであり、性差に関連した変化ではないと考察されている。

抗バシズマブ抗体はいずれの時点 (day -6、11、15、22、53、92、119 (回復群のみ)) においても検出されていない。

本試験における無毒性量は 2mg/kg 未満と判断されている。

(3) カニクイザル 26 週間反復投与試験

4～7 歳の雌雄カニクイザルに、溶媒又は本薬 2、10、50mg/kg を週 1 回、又は 10mg/kg を週 2 回、それぞれ 26 週間静脈内投与した。このうち対照群及び最高用量群の雌雄各 2 匹を投与終了後 12 週間の回復試験に供した (トキシコキネティクスは「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照。)

死亡動物はなく、生理学的検査 (直腸温、呼吸数)、心電図、血圧、X 線検査、眼科学的検査、臨床検査 (血液学的検査、凝固検査、尿検査) や肉眼的所見に異常は認められていない。

平均体重 (投与開始時の体重を共変量として調節) は、対照群に比べ、雄の 10mg/kg (週 2 回) 群で投与 24 週より 5～10%、50mg/kg 群で投与 14 週より 8～13% 低下し、いずれも有意であった。また、雄 50mg/kg 群 1 匹で投与 24 週時に消瘦がみられ、当該所見の発現と一致して摂食量が減少した。2 及び 10mg/kg (週 1 回) 群の平均体重は対照群と比べ 5～7% と軽度であるが低下が認められた。雄の 10mg/kg (週 2 回) 及び 50mg/kg 群では体重の低下に一致して摂餌量も減少した。12 週間の休薬後には、体重及び摂餌量に本薬投与の影響は認められていない。

10mg/kg 以上群では投与頻度に関わらず、雌で月経周期の異常 (月経の減少)、子宮重量及び子宮内膜の増殖が減少している。さらに 10mg/kg (週 2 回) 群及び 50mg/kg 群では、卵胞の成熟が阻害 (早期グラーフ卵胞期で停止) され、黄体が欠失した。12 週間の休薬後は、50mg/kg 群の 2 匹中 1 匹に黄体欠失がみられている。

骨端軟骨異形成の程度と発現頻度は用量依存的に増加し更に線状亀裂が、雄 10mg/kg (週 2 回) 群及び雄 50mg/kg 群で 1 匹ずつみられている。骨端軟骨異形成の程度は、雄では 2mg/kg 群で軽微～軽度、10mg/kg (週 1 回) 群で軽微～中等度、50mg/kg 群で軽度～中等度であった。雄の 10mg/kg (週 2 回) 群ではすべての個体が中等度に発現している。一方、雌では、2mg/kg 群の 4 匹中 1 匹が軽微、10 (週 1 回) 及び 50mg/kg 群の各 4 匹中 2 匹が軽度であった。雌の 10mg/kg (週 2 回) 群では 1 匹のみで中等度の骨端軟骨異形成が発現した。雄の著しい体重変化が認められた 10mg/kg (週 2 回) 群及び 50mg/kg 群では、体重

に著変がなかった 2、10mg/kg（週 1 回）群及び雌の全投与群に比べ骨端軟骨異形成がより重篤であった。雄の 10mg/kg（週 2 回）及び 50mg/kg 群の体重低下は骨端軟骨異形成により成長が遅延したことによる可能性が推察されている。12 週間の回復期間後に骨端軟骨異形成は認められなかった。

13 週間反復投与試験の 50mg/kg 群で膜性増殖性糸球体腎炎が認められていることから、雌雄の対照群、10mg/kg（週 2 回投与）群、50mg/kg 群の腎臓について、過ヨウ素酸メセナミン銀染色（periodic acid-Schiff-methenamine silver staining）により精査が行われたが、異常は認められていない。

抗バシズマブ抗体は、対照群の 1 匹が day 15 に、50mg/kg 群の 1 匹が day 183 に陽性結果を得たが、いずれも検出限界を僅かに上回る程度の陽性反応であった。対照群の抗体陽性例は他の測定時点（4、13、27 及び 39 週）では陰性であり、day 15（3 週）での陽性結果は偽陽性の可能性が示唆されている。

無毒性量は 2mg/kg 未満であった。

（4）IFL 療法との併用

塩酸イリノテカン、5-FU 及び LV を併用する IFL 療法と本薬との併用時の毒性についてカニクイザルで検討された。

2～3.5 歳の雄性カニクイザルに塩酸イリノテカン 100 又は 125mg/m²、5-FU 500mg/m²、LV 20mg/m² を day 1 及び 8 に静脈内投与し、本薬 10mg/kg は day 1 及び 8 に静脈内投与し（本薬との併用時の塩酸イリノテカンの用量は 125mg/m² のみ）、day 15 に剖検が行われた。

いずれの投与群においても死亡動物は認められていない。IFL 療法群では下痢、体重・摂餌量の減少が認められ、白血球数・血小板数減少、貧血、コレステロール・総タンパク質・カリウムの減少等の血液学的及び血液生化学的検査値の変動がみられている。また、リンパ球枯渇に伴う胸腺の縮小が IFL 療法群 7 匹中 2 匹、IFL 療法+本薬群の 5 匹中 2 匹で認められ、多くの動物は胸骨骨髓で主に赤血球系細胞の過形成又は骨髓系細胞の低形成がみられている。FL 療法+本薬群でみられた変化は IFL 療法群と同様であり、本薬の併用投与による毒性の増強は認められていない。

（5）シスプラチン/パクリタキセル療法との併用

シスプラチン（CDDP）及びパクリタキセル（PTX）と本薬との併用時の毒性についてカニクイザルで検討された。

4～10 歳の雄性カニクイザルに CDDP 1mg/kg、PTX 4 mg/kg を day 18 に静脈内投与し、本薬 10mg/kg は day 1、4、8、11、15 及び 18 に静脈内投与された。

いずれの投与群においても死亡動物は認められていない。本薬単独群では、一般症状、体重、摂餌量、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）に影響はみられていない。本薬単独群、CDDP/PTX 群及び CDDP/PTX+本薬群では、生理学的検査（直腸温、呼吸数）や心電図への影響もみられていない。CDDP/PTX 群及び CDDP/PTX+本薬群では嘔吐が認められ、対照群に比べ体重低下、一過性の白血球数及び好中球数減少も認められている。CDDP/PTX+本薬群でみられた変化は、CDDP/PTX 群の変化と同様であり、本薬の併用投与による毒性の増強は認められていない。

3) 遺伝毒性

in vitro 及び *in vivo* の遺伝毒性試験は実施されていない。

4) がん原性

がん原性試験は実施されていない。

5) 生殖発生毒性（トキシコキネティクス評価を含む）

(1) 受胎能及び着床までの初期発生に関する試験

試験は実施されていない。

(2) ウサギ胚及び胎児発生に関する試験（用量設定試験）

5～5.5 カ月齢の妊娠ウサギに、本薬 10、30、100mg/kg が器官形成期（妊娠 6～18 日、以下、妊娠日は DG と略す。）の DG 6、9、12 又は DG 12、15、18 に静脈内投与された。投与レジメンは平均血清中ベバシズマブ濃度がヒトの臨床曝露量とほぼ同様に維持され、かつ、器官形成期における抗ベバシズマブ抗体及び抗原抗体複合体の曝露量が最小限になるよう設定された。

100mg/kg 群（DG 12、15、18 投与）は、母動物の体重及び体重増加量が妊娠期間を通じ低下、投与終了後の妊娠期間（DG 19～29）は摂餌量も減少した。また、平均胎児体重が 100mg/kg 投与群（DG 12、15、18 投与）で減少している。帝王切開時では、DG 6、9、12 に本薬を投与した動物の 47%で、DG 12、15、18 に本薬を投与した動物の 33%で抗ベバシズマブ抗体の産生が認められている。

(3) ウサギ胚及び胎児発生に関する試験

5～6 カ月齢の妊娠ウサギに溶媒又は本薬 10、30、100 mg/kg を DG 6、9、12、15、18 に静脈内投与し、DG 29 に帝王切開した（毒性試験群）。別途、薬物動態サンプル採取群としてサテライト群（1 群 5 羽）を設定している。サテライト群は、本薬 10、100mg/kg を DG 18 に投与して DG 21 に剖検（サテライト A 群）、又は 10、100mg/kg を DG 6、9、12、15、18 に投与して DG 29 に剖検（サテライト B 群）した。なお、サテライト群の胎児は観察対象とはしていない。

死亡動物はなく、本薬投与に起因する異常もみられていない。30、100mg/kg 群の DG 6～7 に母動物の体重増加量が減少したが、他の測定時点では影響は認められず、摂餌量にも変化はみられなかった。100mg/kg 群では、総吸収胚数、吸収胚を有する母動物数、母動物あたりの死亡胚数又は吸収胚率が増加したが、これらは主として後期吸収胚の増加によるものであった。

胎児体重は用量依存的に減少し、異常/変異胎児を有する母動物数は、30mg/kg 群及び 100mg/kg 群で増加している。更に異常/変異胎児総数及び母動物あたりの異常/変異胎児率も 100mg/kg で増加した。100mg/kg 群では胎児の外形及び骨格異常が増加し、中手骨の骨化数が 10mg/kg 以上の群で減少、尾椎、前肢・後肢趾節骨の平均骨化数も 100mg/kg 群で減少していた。

抗ベバシズマブ抗体は、毒性試験群の対照群で 1/20 羽、10mg/kg 群で 1/20 羽、30mg/kg 群で 4/20 羽、100mg/kg 群で 2/20 羽の母動物血清中に検出されている。サテライト A 群の母動物の血清中には、いずれの測定点（DG 18、19、20、21）でも抗体は検出されていないが、サテライト B 群では、DG 29 に各投与量群で 1 羽ずつ抗体が検出されている。毒性

試験群とサテライト群全体では、本薬投与母動物の 12% (9/73 羽) に血清中に抗ベバシズマブ抗体が検出され、本薬投与群母動物の 13% (9/71 羽) 及び対照群母動物の 5% (1/19 羽) で、胎児血清中に抗体が検出されている。また、本薬投与母動物の 10% (7/73 羽) 及び対照母動物の 5% (1/19 羽) で、羊水中に抗体が検出されている。対照群 1 羽における抗体陽性は偽陽性である可能性も推察されるが、詳細な原因は不明である。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10mg/kg、胎児発生に対する無毒性量は 10mg/kg 未満と判断された。

(4) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

実施されていない。

6) 局所刺激性

局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復静脈内投与試験において投与部位に薬物に関連した所見は認められず、本薬の局所忍容性は良好と考えられている。

7) その他の毒性

(1) 溶血性及び血液適合性試験

本薬の溶血性及び血液適合性はヒト及びカニクイザルの全血及び血清/血漿を用いて検討された。

溶媒又は本薬（最終濃度 5mg/mL）をヒト及びカニクイザルの全血と混合し、上清中のヘモグロビン濃度を指標として溶血性が検討され、またヒト及びカニクイザルの血清又は血漿と混合し、沈降及び凝固の有無が肉眼的に観察された。

溶媒及び本薬に溶血作用は認められず、沈降及び凝固反応もみられていない。

(2) ビオチン化ベバシズマブと各動物種組織との交差反応性

ウサギ、カニクイザル及びヒト正常組織をビオチン化ベバシズマブ 10、400µg/mL を用いて免疫組織染色し、本薬の組織特異性が検討された。その結果、染色したウサギ 9 組織、カニクイザル 30 組織、ヒト 36 組織において、特異的な陽性反応は認められなかった。

(3) ウサギにおける抗体産生の検討

ウサギ VEGF に対して本薬の結合活性が認められるが、ウサギにおいて本薬投与により抗ベバシズマブ抗体が産生されることから、抗体が産生されず投与可能な期間を確認する目的で、抗体産生の経時変化が検討された。

2.5～2.8kg の雄性ウサギに溶媒又は本薬 10mg/kg を day 1、4、8 及び 11 に計 4 回静脈内投与し、投与期間中から day 50 まで血中抗体が測定された。day 8 ではいずれの群でも抗ベバシズマブ抗体は検出されていないが、day 11 で本薬群全例 (2/2 羽) に抗ベバシズマブ抗体が検出された。1 羽は day 36 まで、残りの 1 羽は day 50 まで抗体測定が可能であった。これらの結果より、ウサギでは投与開始 8～11 日の間に抗ベバシズマブ抗体が産生されることが確認された。

(4) ウサギにおける骨端軟骨異形成の検討

カニクイザル反復投与試験で、本薬の薬理作用に起因する長骨成長板の血管形成阻害により、骨端軟骨異形成が認められたが、骨端軟骨異形成の検討に用いる動物種としてウサギを

用いることが適切であるか否か検討された。

6 週齢の雌性ウサギに、溶媒又は本薬 10、50、75mg/kg を day 1、4、7 及び 10 に静脈内投与し、day 14 に剖検が行われた。

死亡動物はなく、一般症状や体重にも影響は認められていない。本薬群で、成長板軟骨に僅かな肥厚がみられたものの、カニクイザルとは異なり、いずれの投与量においても血管侵入の阻害及び軟骨下骨板形成の惹起は見られなかった。ウサギでは、投与開始 8 から 11 日に抗バシズマブ抗体産生が確認されていることから、カニクイザルを用いた試験よりも投与期間は短縮されており、ウサギの長骨骨端における変化が軽度であった原因として、投与期間が短く暴露期間が十分でなかった可能性が推察されている。

(5) ウサギ卵巣機能に対する影響

カニクイザル反復投与試験で、卵巣・子宮重量及び黄体数の減少が認められ、雌性生殖機能に対する本薬の影響が示唆されたことより、ウサギ卵巣機能に対する影響を体重、血清中プロゲステロン、子宮・卵巣重量、黄体の有無を指標に精査された。

試験 1 黄体プロゲステロンの産生能：

約 6 カ月齢の雌性ウサギにヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) を静脈内投与して排卵を惹起した (day 1)。溶媒又は本薬 50mg/kg は hCG 投与の 3 日前、day 1、4 及び 7 の計 4 回静脈内投与し、各群 4 羽ずつを day 8 に剖検し、残り各群 4 羽 (回復群) は約 1 カ月間の休薬を設定し、hCG 再投与後、day 48 に剖検した。

hCG 投与により血清中プロゲステロン濃度が上昇したが、本薬群では、その上昇が抑制された。day 8 の剖検時に本薬投与群は、対照群に比べ卵巣及び子宮重量が減少、表層卵胞数及び黄体数が減少していた。約 1 カ月間の休薬後に hCG を再投与したところ、血清中プロゲステロン濃度は対照群と本薬群でほぼ同程度に上昇した。day 48 の剖検で、子宮重量に変化がみられたが、子宮及び子宮頸の病理組織学的所見で異常はみられなかった。

以上の結果より、ウサギに本薬 50mg/kg を 3 日間隔で計 4 回投与することにより卵巣機能が阻害されるが、休薬により回復する可逆的な変化であった。これらの傾向はカニクイザルにおける所見と同様と考えられた。

試験 2 用量反応：

卵巣機能に対する本薬の用量反応について、血清中プロゲステロン、卵巣重量、黄体の有無を指標に検討された。

hCG を静脈内投与して排卵を惹起し (day 1)、溶媒又は本薬 2、10、50mg/kg を hCG 投与 4 日前、day 1、5 に計 3 回静脈内投与し day 7 に剖検した。

2 及び 10mg/kg 群は血清中プロゲステロン濃度に変化は認められなかったが、50mg/kg 群では溶媒群に比べ著明に低下した。また、卵巣重量は用量依存的に減少し、黄体数は 50mg/kg 群で対照群に比べて減少した。

これらの結果は、カニクイザルでみられた本薬の雌性生殖器に対する影響と同様であり、本薬の高用量投与により、黄体形成とその後にみられるプロゲステロン分泌が阻害されることが示唆されている。

(6) 創傷治癒に対する影響

VEGF は創傷治癒過程に関与し、手術実施時に本薬投与により創傷治癒が遅延する可能

性が懸念されることより、創傷治癒に対する影響について、線形切開創傷及びこれとは異なる潰瘍病変を模した円形創傷に対して検討された。

線形切開創傷に対する影響：

約 6 週齢の雌性ウサギに、直線状の全層切開創（2.5cm）を背部に作製し、縫合した（day 1）。溶媒又は本薬 0.5、1、2mg/kg を創傷作製の 2 日前、day 1、3 の計 3 回静脈内投与し、創傷作製 5 日後に剖検が行われた。一般症状及び体重に著変は認められなかったが、本薬群では創傷の抗張力（tensile strength）が用量に依存して減少し、本薬が創傷治癒を阻害することが示された。

なお、線形切開創傷と下記の円形創傷治癒に対する本薬の有効用量が大きく異なる理由については、創傷に対する評価項目が異なること、及び線形切開創傷に及ぼす影響について検討した試験では、本薬と █████ VEGF █████ とを比較する目的で、創傷治癒を遅延させるが剖検日までには完全に治癒しない低用量が用いられたためであると申請者は説明している。

円形創傷治癒に対する影響：

雄性ウサギに直径 8mm の円形創傷を耳内側に作製し（day 1）、溶媒又は本薬 50mg/kg を day 1、3、5、7、10 の計 5 回静脈内投与した。陽性対照とした創傷治癒の遅延作用が知られているメチルプレドニゾロン 35mg/kg は、創傷作製 2 日前、day 1、3、5、7、11 に計 6 回筋肉内投与し、day 12 に剖検が行われた。

メチルプレドニゾロン群の 1 羽が day 12 に大腸菌性腸炎で死亡したが、これ以外はすべて剖検時まで生存した。本薬投与に起因する一般症状や体重の変化は認められなかった。day 12 までに、対照群では創傷の 78% の部分（創傷の直径から算出した面積を基に計算）が閉鎖したが、メチルプレドニゾロン群では 33%、本薬群では 46% の創傷閉鎖率であった。病理組織学的検査で上皮再形成が認められた割合は対照群 67%、メチルプレドニゾロン群 50%、本薬投与群 17% であった。これらの結果より、ウサギ円形創傷モデルで、本薬 50mg/kg の投与により創傷の治癒が阻害されることが示された。

円形創傷治癒遅延に対する用量反応：

ウサギに直径 8mm の円形創傷を耳内側に作製し（day 1）、溶媒又は本薬 2、10mg/kg を day 1、4、8、11 に計 4 回静脈内投与し、10 日間の休薬後の day 21 に剖検が行われた。

day 12 の創傷閉鎖率は、対照群 69%、2mg/kg 群 47%、10mg/kg 群 36% であった。休薬により、2 及び 10mg/kg 群ともに円形創傷は完全に閉鎖したが、対照群に比較し創傷閉鎖までの期間が 3～5 日間遅延した。

カニクイザルにおける創傷治癒に対する影響：

カニクイザルに全層線形切開創傷（2cm）を肩甲骨部付近に作製し（day 1）、本薬 0.5、2mg/kg を創傷作製 2 日前、day 1、3、5 に計 4 回静脈内投与し day 7 に剖検が行われた。

本薬群で創傷の抗張力（tensile strength）が減少するなど、ウサギと同様、創傷治癒に対する影響が認められたが、個体間のばらつきが大きく、明らかな用量反応は認められなかった。個体間のばらつきが大きい理由として、ウサギでは月齢や体重がほぼ均一であったが、カニクイザルでは年齢や体重のばらつきが原因の一つと考えられている。

(7) 血栓症に関する検討

臨床試験において血栓・塞栓症の発現率が本薬群で増加したが、カニクイザルの反復投与試験の血液学的検査及び凝固検査で著変はみられていない。血栓症発現に対する本薬の影響について、ウサギ急性血栓症モデルを作製して検討された。

ウサギに、溶媒又は本薬 75mg/kg を 8 日間連続静脈内投与し 8 回目の投与終了後、頸静脈をクランプではさみ、軽度の損傷を起こすことにより血栓を惹起させ血餅生成までの時間及び血餅重量を指標に血栓形成に対する影響が評価された。更に、表皮出血時間の測定、血液学的検査及び凝固検査（プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、血球数、D-ダイマー、カルシウム再加凝固時間、血小板凝集能、活性化血液凝固時間）が実施された。

血液学的検査及び凝固検査、血餅生成時間、血餅重量及び表皮出血時間に著変は認められず、機械的操作により惹起された血栓症モデルに対し、本薬投与は血栓症を悪化しないと判断されている。

(8) 腎臓に対する影響及び腎臓への沈着に関する検討

臨床試験において、タンパク尿の発現率が本薬群で増加したが、カニクイザルを用いた反復投与試験の血液生化学検査及び尿検査では腎機能障害を示唆する変化はみられていない。本薬の腎機能への影響を精査する目的で、本薬の腎臓への沈着について探索試験が実施された。

正常ウサギでの検討：

ウサギに溶媒又は本薬 2、10、100mg/kg を day 1 及び day 3 に静脈内投与し、day 5 に剖検が行われた。光学顕微鏡及び電子顕微鏡観察による腎臓の病理組織学的所見では、対照群と本薬群に差異は認められず、また抗ペバシズマブ抗体による免疫組織染色でも本薬の腎臓への沈着は確認されていない。

CDDP 誘発腎障害モデルでの検討：

近位尿細管に対する毒性が知られている CDDP で腎障害を誘発したウサギを用いて、腎障害に対する本薬の影響が検討された。

ウサギに、CDDP 1mg/kg 又は生理食塩液を day 1、3、5、8、10、12 に計 6 回静脈内投与し、2 週目からは溶媒又は本薬 50mg/kg を day 8、10、12 に計 3 回静脈内投与し、day 14 に剖検が行われた。

CDDP 及び本薬投与に関連した一般症状の変化は認められず、尿中タンパク質濃度及び血液学的検査に著変はみられなかった。

本薬群では体重、血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン及び尿比重に変化は認められなかった。CDDP 群及び CDDP+本薬群では、対照群（溶媒/生理食塩液）に比較して体重が減少した。また、BUN 及びクレアチニンが上昇し、尿比重が投与前値及び対照群に比べて減少した。しかしながら、CDDP 群と CDDP+本薬群の比較では、いずれの項目にも有意差は認められなかった。

病理組織学的検査では、腎臓病変（髓質尿細管の拡張、間質に炎症散見）が CDDP 単独群及び CDDP+本薬群に観察された。発現頻度と病変の程度は両群ほぼ同様であり、CDDP 投与でみられる腎臓病変と一致した変化であった。

以上の結果、ウサギ CDDP 誘発腎障害モデルでは、本薬 50mg/kg 投与による腎障害の悪

化はみられなかった。

ウシ血清アルブミン負荷腎障害モデルでの検討：

CDDP 誘発腎障害とは発現機序は異なるタンパク質負荷により誘発される腎障害として、ウシ血清アルブミン (BSA) 負荷ウサギを用いて本薬の腎障害に及ぼす影響が検討された。

試験 1：

ウサギに BSA 5 又は 20mg/kg を第 1 週～第 2 週は週 5 日間、第 3 週～第 6 週は連日静脈内投与し、第 6 週時に本薬 50mg/kg を隔日に計 4 回静脈内投与した (BSA+本薬群)。また、本試験では、試験開始後 5 週間は無処置とし、6 週時に本薬 50mg/kg を隔日に計 4 回静脈内投与する群 (本薬群)、第 1 週～第 6 週まで BSA 20mg/kg を静脈内投与し、第 6 週は無処置とする群 (BSA 群) を設定している。各群で明確な体重の差や、尿比重及び尿タンパク質濃度にも一貫した変化はみられず、その変化の程度も僅かであった。BSA 投与群 (BSA 群及び BSA+本薬群) では、ばらつきはあるものの BUN 及びクレアチニンの上昇を伴う軽度の腎機能障害が認められた。BSA+本薬群の 2/8 羽は、BUN 及びクレアチニンが投与前値の 4～7 倍の高値、また正常範囲の 2～3 倍の高値を示し、中等度の糸球体腎炎が認められている。しかしながら、BSA に対するアナフィラキシー反応による死亡例が認められ、各群の検討例数も少なく、本試験では本薬の BSA 誘発腎障害に及ぼす影響については明確な結論は得られていない。

試験 2：

雄性ウサギに、BSA 20mg/kg 又は生理食塩液を 6 週間連日静脈内投与し、第 7 週目は無処置とし、第 8 週目に溶媒又は本薬 50mg/kg を隔日に計 4 回静脈内投与した (BSA 群、BSA+本薬群)。

BSA 投与期間中、2 羽がアナフィラキシー等で死亡した。また、耳の皮疹が BSA 群 (BSA 群及び BSA+本薬群) の 50%に発現したが、この症状は本薬投与前から認められており、BSA 投与によるアナフィラキシー反応を回避する目的で投与した高用量の抗ヒスタミン薬に起因したものと推察されている。BSA 未処置ウサギに本薬を投与したところ、試験期間を通じて尿タンパク質濃度や腎臓の病理組織学的所見に異常は認められていない。

BSA 群では、本薬の併用の有無に関わらず尿タンパク質濃度が上昇したが、個体間のばらつきが大きかった。BSA 群では BUN 及びクレアチニンにも軽微な変化がみられ、軽度の糸球体腎炎を特徴とする腎障害が惹起されたが、いずれの項目にも本薬投与の影響は認められなかった。

本試験では BSA 投与により軽度の腎障害が誘発されたが、本薬 50mg/kg によって BSA による腎障害の増悪は認められなかった。また、本薬 50mg/kg 単独投与による腎障害の惹起も認められていない。

<機構における審査の概要>

1) 回復性について

機構は、カニクイザル反復投与試験では投与終了後では大腿骨遠位端の骨端軟骨異形成がみられ、休薬後には骨幹端の骨髄に壊死が見られていることから、「異形成」と「壊死」の関連について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カニクイザル4週間反復投与試験では、回復期間中も本薬の薬理作用である血管新生の阻害が持続し、成長板への血管侵入の阻害、成長板軟骨（骨端軟骨）の肥厚、過形成性軟骨細胞の集塊、軟骨下骨板形成を特徴とする骨端軟骨異形成が高用量群の雄に認められた。重度の骨端軟骨異形成を認めた個体では、更に骨幹端の骨髄に軽微なびまん性の変性及び壊死が認められた。「骨髄の壊死」とは成長板下の骨髄間質に認められた壊死であり、その発生機序の詳細は不明であるが、壊死は血管新生の場である成長板下で認められていることから、本薬の血管新生阻害作用に関連した骨髄組織の微小環境変化に起因したものと考えられる。回復期間終了後に軽微な骨髄間質の壊死が認められた個体では、重度の骨端軟骨異形成も認められており、骨端軟骨異形成が極めて強く発現した場合に、骨髄間質の壊死が認められることがあるものと推察される。

機構は、骨端軟骨異形成と骨幹端骨髄壊死の関連性については、回復群の検討例数が2匹と少ないため断定することは困難であるが、申請者の説明は概ね了承できると判断した。

次に機構は、カニクイザル26週間反復投与試験で認められた体重低下と雌性生殖器への影響の回復性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

雄の体重低下の回復性について：

本試験では、投与期間中の平均体重が、対照群に比べ、10mg/kg群で5～10%、50mg/kg群で8～13%と有意に低下したが（ $p \leq 0.05$ ）、50mg/kg群の回復群2匹は、休薬により回復する傾向があったと考える。なお、26週間反復投与試験において、本薬群で認められた体重の増加抑制は、骨端軟骨異形成による成長遅延に起因すると考えられ、骨端軟骨異形成についても休薬により回復傾向が認められた。

雌性生殖器への影響と回復性について：

10mg/kg以上群では、投与間隔にかかわらず月経周期の異常（月経の減少）が認められ、投与終了時には子宮重量減少及び子宮内膜の増殖減少が認められた。10mg/kg（週2回）群及び50mg/kg群では、更に卵胞の成熟阻害（早期グラーフ卵胞期で停止）、黄体欠失が確認された。卵胞・黄体の発達には血管新生が深く関連し、卵巣の内卵胞膜では周期的な血管新生が起こり、VEGFによるコントロールが行われている。本薬投与により認められた卵巣機能に対する影響は、活発に血管新生が起こっている組織においてVEGFを介したシグナル伝達を阻害した結果と推察される。回復期間終了時の剖検において、対照群2匹の子宮重量は各々6.3及び14.1gであったのに対して、50mg/kg群2匹では5.4及び6.7gであった。また、月経周期（月経数）も対照群2匹では各々1及び2回、と50mg/kg群2匹では各々0及び1回であり、群間に大きな差は認められなかった。投与終了時の病理組織学的検査では、50mg/kg群の雌全例に黄体欠失と卵胞の成熟阻害がみられたが、回復期間終了時では2匹は卵胞の成熟阻害は認められず、1匹では黄体欠失が認められた。以上の所見から、雌性生殖器に対する本薬の影響は休薬により回復傾向が認められたと考える。

機構は、雄性カニクイザルの体重増加抑制は休薬により回復する傾向が認められているが、体重増加抑制の原因が骨端軟骨異形成による成長遅延に起因すると結論するのは検討例数が1匹で根拠に乏しいと考える。また、雌性生殖器に対する影響については、対照群の子宮重量測定時の月経周期が不明であること、月経回数がゼロ回は月経周期が休止状態あるいは延長かが不明であり、回復性について結論することは困難であると考え、休薬により卵巣・子宮の重量やホルモン（ウサギのプロゲステロン産生能）は回復傾向を示すものの生殖

機能に対する回復性は不明であると判断した。

2) 血管内皮への影響について

機構は、 年 月開催の対面助言では、既存の毒性試験成績において本薬の血管内皮細胞への影響を精査するよう助言しているが、その検討内容と結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

毒性試験における血管（血管内皮細胞を含む）に対する影響について：

カニクイザルを用いた4週間、13週間及び26週間反復投与試験における病理組織学的検査結果について、大動脈及び各臓器の血管（血管内皮細胞を含む）に対する影響を再検討した結果、いずれの試験においても、本薬の影響と考えられる変化は認められなかった。

VEGF阻害による血管への影響についての文献的考察について：

VEGFは正常な生体及び腫瘍増殖に伴う病的プロセスにおいて血管形成を制御しており、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存因子として作用する。正常な胎児発生における血管形成の重要性は多数報告されており、VEGFノックアウトマウス（VEGF^{-/-}及びVEGF^{+/-}）及びVEGF受容体ノックアウトマウス（Flt-1^{-/-}、KDR^{-/-}）では、妊娠早期の胚死亡、血管系の異常、造血細胞の形成異常及び血管内皮細胞の異常が報告されている。一方、成長段階にある血管と成熟血管ではVEGF阻害剤に対する反応性（影響の程度）が異なることが示唆されているが（Development 126: 1149-59, 1999, Circ Res 94: 984-92, 2004, J Biol Chem 274: 31047-54, 1999, Cell Mol Life Sci 61: 2224-43, 2004）、現時点では、本薬投与により正常カニクイザルで血管内皮細胞に傷害が認められなかった原因は解明されていない。ただし、VEGFに関する研究が活発に行なわれており、今後、知見が積み重ねられることにより、成熟血管におけるVEGFの役割が明らかにされれば、正常カニクイザルで血管内皮細胞の傷害が認められない原因について考察が可能になるものとする。

機構は、成熟血管と新生血管ではVEGFの作用が異なるが、正常カニクイザルの成熟血管で傷害性変化が認められなかった理由については現時点で不明であり、今後の研究に委ねたいと考える。

3) 血栓・塞栓症及び高血圧について

機構は、本薬の臨床使用で見られた血栓・塞栓症及び高血圧の発症機序について、またカニクイザルでこれらの所見が発現しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、ヒトでの有害事象発現機序及び正常カニクイザルとの反応性の違いについては不明であるが、現時点では以下のように考察していると回答した。

高血圧の発現機序について：

妊娠高血圧腎症（preeclampsia）では病態初期に胎盤からsFlt1（可溶性VEGFR-1）の分泌が亢進すること、妊娠高血圧腎症患者では血中のVEGF及びplacenta-derived growth factor（PlGF）が低下していること、またラットにsFlt1を投与したとき、血圧が上昇し、尿タンパクが認められ（J Clin Invest 111: 649-58, 2003）、sFlt1によるVEGF及びPlGFの阻害により血圧上昇、尿タンパクが誘発されると推察されている。VEGFのシグナル伝達経路を阻害する他の血管新生阻害剤（vatalanib）も副作用として高血圧が報告されており（Curr Opin Oncol 17: 578-83, 2005）、この経路の阻害が高血圧の発症に関連していることが示唆されている。VEGFにより血管内皮細胞から産生された一酸化窒素（NO）により

血管平滑筋が弛緩し、血管が拡張するという機序も推察されている（Am J Physiol Cell Physiol 280: C1375-86, 2001）。VEGFに誘発されるヒト臍帯静脈内皮細胞からのNO産生は本薬投与により阻害された（Angiogenesis 7: 335-45, 2004）。このような血管内皮細胞におけるVEGF誘導NO産生の阻害も、本薬投与による高血圧の原因の一つとして考えられる。

血栓・塞栓症について：

血管内皮細胞は、抗血栓性と血栓形成の両方の因子を産生し、正常状態においては、抗血栓性因子の産生が血栓形成因子の産生に勝って血液凝固が抑制されている。しかし、がん患者では合併症として血栓症が認められ、凝固系が亢進した状態にあると推察されている。がん細胞から産生されるtissue factor (TF) やcancer procoagulant (CP) 等の血栓形成因子の作用がIL-8、VEGF、TNF- α 及びIL-18等により増強された結果、正常状態では抗血栓性に傾いている血管内皮が凝固系亢進状態になる（Thromb Res 102: V215-24, 2001）。VEGFは、TF、von Willebrand因子等の発現を誘導して血栓形成作用を有する一方で、NO及びPGI₂の産生誘導による血小板凝集の阻害、urokinase-type plasminogen activator、tissue-type plasminogen activatorの発現及びその活性化により、抗血栓作用をも発揮する。したがって、VEGFを阻害した場合には、凝固系・線溶系ともに影響を受けると考えられる。VEGFシグナル阻害作用（VEGFR-1及び-2の阻害）を有するSU5416の臨床試験で、血栓・塞栓症が発現した患者において投与前から血管内皮細胞の活性化及び凝固系の亢進が認められ、SU5416投与によりそれらが増強されたことが報告されている（Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 1500-5, 2002）。本薬の海外臨床試験（AVF0780g試験）では、9例でトロンビン時間及び活性化部分トロンビン時間、 α_2 antiplasmin、D-ダイマー及び血小板機能について検討がなされたが、いずれの測定項目にも異常は認められなかった（J Clin Oncol 21: 60-5, 2003、J Clin Oncol 21: 3542-6, 2003）。しかしながら、検討例数が9例と少なく、本薬の凝固系に対する影響については、最終的な結論は得られていないと考える。以上、がん患者では凝固系が亢進状態にある場合が多く、VEGFは血栓形成作用及び抗血栓作用の両方に関与しているが、本薬が凝固系・線溶系にどのように作用しているのか不明であり、現在のところ本薬投与による血栓・塞栓症の増加の機序は解明されていない。

カニクイザルで血栓塞栓症及び高血圧が発現しないことについて：

VEGFによる血管平滑筋細胞の増殖阻害、血管内皮細胞の生存性の維持、血栓形成の抑制及び抗炎症作用は（Am J Physiol Cell Physiol 280: C1375-86, 2001）、VEGFにより血管内皮細胞から産生が誘導されるNO及びPGI₂が主たるメディエータであると推察されている。*in vitro*において、本薬はヒト臍帯静脈内皮細胞のVEGF誘導NO産生を抑制したが、カニクイザル反復投与毒性試験では、1週間あたり臨床推奨用量の20～40倍を投与したが、血圧の変化は認められず、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンビン時間等の凝固系に対する影響も認められなかった。本薬の高血圧及び血栓塞栓症の発現機序は解明されておらず、正常カニクイザルにおいて、血圧及び凝固系に対する影響が認められない理由も明らかでない。本薬の臨床試験において高血圧及び血栓・塞栓症が発現した患者の多くは、既往症又は危険因子を有しており、これらの患者では正常状態では調節可能なVEGF阻害による血圧、凝固系への影響がより顕在化しやすかった可能性が一つとして考えられる。

機構は、本薬投与による血栓・塞栓症及び高血圧の発現機序については、非臨床を含めて

今後も継続して検討する必要があると考える。

4) 性差について

カニクイザル13週間反復投与試験において、骨端軟骨異形成は雄では2mg/kg以上から、雌では10mg/kg以上から発現が認められ、また程度は雄の方が重篤であった。性差の原因が当該試験では雄より雌で成熟個体が多いためと申請者が考察していることに関して、機構は同様の性差が認められる4週反復投与試験成績も含めて骨端軟骨異形成の発症に対し、年齢、性成熟度、卵巣機能等を考慮して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

4週間及び13週間反復投与試験において、大腿骨、上腕骨の成長板への血管侵入の障害、成長板軟骨層（骨端軟骨）の肥厚、過形成性軟骨細胞の集塊、軟骨下骨板形成といった病理組織学的変化を特徴とする骨端軟骨異形成が認められ、その程度と頻度は投与量の増加に伴い増加したが、雄のほうが雌より重篤であった。しかし、4週間及び13週間投与試験とも血中薬物濃度のトラフ値に性差は認められず、骨端軟骨異形成の性差は曝露量の違いに起因するものではないと考えられた。

成長板の閉鎖には性ホルモンが関与し、カニクイザルの大腿骨及び上腕骨における成長板閉鎖は雄では平均6歳、雌では平均4歳9カ月であることが報告されている（Exp Anim 27: 387-97, 1978）。本薬はVEGFに結合して成長板への血管侵入を障害（血管新生障害）し、軟骨内骨化を障害すると考えられ、投与開始時に成長板閉鎖前の個体では、骨端軟骨異形成に対する感受性が高いと考えられる。4週間及び13週間反復投与試験で用いた雌動物の各群の平均年齢は3.8～4.8歳で、大腿骨及び上腕骨の成長板閉鎖の年齢に近似していた。一方、雄動物の各群の平均年齢は2.5～4歳で、成長板閉鎖の年齢より若年齢であった。なお、試験に用いた雌雄動物の年齢に違いはあったが、体重は雌雄ほぼ同様であった。

使用動物の性成熟度について、4週間反復投与試験の病理組織学的検査で精巣の「未成熟」所見が投与群で多数みられ、殆どの雄動物は投与開始時点において性的に未成熟で、成長板閉鎖前であったと考えられる。一方、13週間反復投与試験では、精巣の「未成熟」所見は高用量の2匹のみであったが、当該試験の投与開始時の雄の年齢は4週間反復投与試験に比べて僅かに高いものの、大きな差はなく、両試験で使用した動物の投与開始時の精巣の成熟度に差はなかったと考えられる。雌性動物の性成熟度の指標の1つとして月経があるが、①本薬投与で雌性生殖器に対する影響（26週間反復投与試験：子宮重量減少、子宮内膜増殖減少、卵胞成熟障害、黄体欠失、月経の減少等）が認められ、13週間反復投与試験においても雌生殖器に対する影響（卵巣・子宮重量減少、黄体減少）が認められ、月経が不規則（減少）になっていることが予想されること、②26週間反復投与試験における対照群の性周期は、1周期が1～3カ月であり、4週間反復投与試験の投与期間では月経の有無を正確に観察する期間としては短いことから、4週間及び13週間反復投与試験に用いた雌性動物で月経の有無を正確に把握することは困難であった。

機構は、体重と年齢のみで成熟度を判断し、本薬の骨に及ぼす影響に関する性差の結論を導いていくことは不十分であると考える。本薬や類薬の成熟雄カニクイザルに対する骨端軟骨異形成の発症とそれに対するエストロゲンの影響、雌生殖器での障害に対する機能的回復性等については今後情報を収集し、骨端軟骨異形成の発症についての性差の有無に反映させることが必要であると考える。

はなく、ベバシズマブ結合VEGF複合体も測定された可能性があり、真の遊離型VEGF濃度を反映していないと考えられる。

申請者は、国内臨床試験で用いた 社製のキットのバリデーションデータと矛盾したことから、試料中の本薬－VEGF 複合体を含めて測定されているとして、測定結果が真の遊離型 VEGF 濃度を反映していないと結論付けている。しかし、当該考察の根拠は乏しく、当該現象を十分考察しないことは問題があると考ええる。また、申請者は申請資料中の海外臨床試験において、各用量群の VEGF 濃度推移を定量的に比較・考察しているものの、照会に対する回答において当該測定結果は真の値ではないと説明し、申請資料中の関係する比較・考察内容（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）を根本から否定しており、申請資料を作成した申請者としての対応には矛盾がある。

機構は、現時点、提出された資料において本薬投与量（又は血中ベバシズマブ濃度）と血中 VEGF 濃度との関係を定量的に評価することは困難であると判断するが、申請者は得られているデータの矛盾に関して根拠のある考察を行い、当該事項については今後も十分な検討を進める必要がある、と機構は考える。加えて、血中 VEGF 濃度は臨床試験において本薬の薬力学的指標として測定されていたことから、血液試料中の VEGF 定量法が確立された後に、今後、臨床試験等において更なる薬力学的検討が行われる際には、本薬投与後の血中 VEGF 濃度推移と本薬投与量（又は血中ベバシズマブ濃度）との関係についても定量的に評価できるようにすることが本薬の開発者として必要であると考ええる。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPKは、国内外の臨床試験において各種固形癌患者又は結腸・直腸癌患者を対象に、単剤投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与について検討された。なお、乳癌患者、非小細胞肺癌患者及び前立腺癌患者における本薬のPKに関する資料は、参考資料として提出された。

1) 国内臨床試験

(1) 国内第 I/II 相 5-FU/FLV 療法併用試験（試験番号 JO18157）

進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象に、本薬3、5又は10mg/kgを静脈内投与した際の血清中ベバシズマブ濃度が検討された。また、本薬単剤投与3週後から5-FU/FLV療法（5-FU 500mg/m²及びFLV 250mg/m²を週1回、6週間静脈内投与し、2週間休薬するレジメン）併用下で、単剤投与時と同一用量の本薬を2週毎に静脈内投与した際の血清中ベバシズマブ濃度が検討された。本薬単剤投与時のAUC_{inf}は投与量に比例して増加し、クリアランス（CL）は一定であったことから（下表参照）、線形性が認められたと申請者は考察している。また、本薬のCL及び中心コンパートメント分布容積（V_c）の5-FU/FLV療法併用時／単剤投与時の比（推定値）は、それぞれ0.899及び1.093であり（機構注：承認申請後に提出された薬物動態解析報告書では、それぞれ0.863及び1.118である。）、5-FU/FLV療法の併用により、ベバシズマブのCLは低下傾向、V_cは上昇傾向を示すが、その程度は小さく、PKへの影響は小さいと申請者は考察している。

	3mg/kg	5mg/kg	10mg/kg
AUC _{inf} (μg・day/mL)	852.3±237.4	1387.2±426.9	2810.9±334.8
V _d (mL/kg)	62.50±11.10	73.47±18.34	60.26±8.93
CL (mL/day/kg)	3.80±1.20	3.94±1.34	3.61±0.48

t _{1/2} (day)	12.33±4.52	13.40±2.82	11.68±1.74
------------------------	------------	------------	------------

平均値±標準偏差、n=6、AUC_{inf}：無限大時間までのAUC

2) 海外臨床試験

(1) 海外第 I 相単独投与試験（試験番号AVF0737g）

進行固形癌患者25例を対象に、本薬0.1、0.3、1、3又は10mg/kgを0、28、35及び42日目に静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。血清中ベバシズマブ濃度は一相性又は二相性に消失し、0.1及び0.3mg/kg群の二用量群の血清中ベバシズマブ濃度は1～10mg/kg群より急速に低下した（下表参照）。ベバシズマブのCLの平均値及び標準偏差は1～10mg/kg群に比べて0.1及び0.3mg/kg群の二用量群で大きく、V_cは血清容積と同程度であり、定常状態分布容積（V_{ss}）及びV_cは本薬用量によらずほぼ一定であった。CL及びV_cは1～10mg/kgの範囲で変動せず、線形性が認められた。また、初回投与時データ又は初回投与後72日目までの全データに基づくPKパラメータの差異は小さかったことから、本薬反復投与時のPKは単回投与時と同等であり、単回投与時のPKから反復投与時のPKを予測可能であると申請者は考察している。

	0.1mg/kg、N=5	0.3mg/kg、N=5	1mg/kg、N=5	3mg/kg、N=4	10mg/kg、N=5
CL (mL/day/kg)	9.29±7.07	5.07±2.39	3.27±0.81	3.65±2.10	2.75±0.47
V _c (mL/kg)	48.0±17.4	48.6±13.0	37.9±7.77	41.4±12.0	43.5±12.6
V _{ss} (mL/kg)	50.1±17.0	60.3±7.30	60.4±18.8	53.4±12.0	53.0±10.9
t _{1/2} initial (day) ^a	NA	1.9	1.30±0.535	0.844	2.17
t _{1/2} terminal (day) ^b	5.21±2.41	10.4±5.34	14.7±6.92	12.8±6.60	14.2±3.36
MRT (day)	7.40±3.44	13.9±6.11	19.9±9.25	18.1±9.36	19.3±3.18

初回投与後72日目までの全データを用いた解析結果、平均値±標準偏差

^a：2-コンパートメントモデルで解析した患者のみで算出（n=1～4）

^b：1-コンパートメントモデルで解析した患者ではt_{1/2}を、2-コンパートメントモデルで解析した患者ではt_{1/2β}を用いた。

(2) 海外第 I 相併用投与試験（試験番号AVF0761g）

進行固形癌患者12例を対象に、他の抗悪性腫瘍薬との併用下で本薬3mg/kgを週1回、8週間静脈内投与した際の血清中ベバシズマブ濃度が検討された。併用された抗悪性腫瘍薬は、①塩酸ドキシソルビシン（DXR）（0及び28日目に50mg/m²を静脈内投与）、②CBDCA/PTX（0及び28日目にCBDCA AUC = 6mg・min/mL及びPTX 175mg/m²を静脈内投与）又は③5-FU/LV療法（5-FU 500mg/m²及びLV 20mg/m²を週1回、6週間静脈内投与）であった。血清中ベバシズマブ濃度のPKパラメータは、いずれの群においてもほぼ等しく、本試験で得られたPKデータを併合解析した本薬のCL、V_c及びMRTの平均値±標準誤差は、それぞれ3.11±0.792mL/day/kg、56.8±12.2mL/kg及び18.8±3.98dayであり、また本薬を単独投与したAVF0737g試験成績と同程度であった（「4.2 臨床薬理に関する資料 2）（1）海外第 I 相単独投与試験」の項参照）。したがって、DXR、CBDCA/PTX、又は5-FU/LV併用時における本薬のPKは本薬単独投与時と比べて明確な違いは認められなかったと申請者は考察している。

また、各抗悪性腫瘍薬の初日及び28日目又は35日目の血漿中薬物濃度に大きな変動はなく、当該抗悪性腫瘍薬のPKは本薬投与によっても変動しないと申請者は考察している。

(3) 海外第 II 相5-FU/LV療法併用投与試験（試験番号AVF0780g）

転移性結腸・直腸癌患者104例（本薬の薬物動態解析対象は62例）を対象に、5-FU/LV療法（5-FU 500mg/m²及びLV 500mg/m²を週1回、6週間静脈内投与し、2週間休薬するレジ

メン）併用下で、本薬5又は10mg/kgを2週毎に静脈内投与した際の血清中ベバシズマブ濃度が検討された。本薬のトラフ濃度は反復投与後に上昇し、100日目までに定常状態に達した。本薬の投与量によらずCL及びVcは一定であり（それぞれ2.78～2.79mL/day/kg及び45.4～46.1mL/kg）、本試験成績とAVF0737g試験成績（「4.2 臨床薬理に関する資料 2）（1）海外第Ⅰ相単独投与試験」の項参照）との間に大きな差異はなかったと申請者は述べている。

（4）海外第Ⅲ相IFL療法併用投与試験（試験番号AVF2107g）

転移性結腸・直腸癌患者923例（本薬の薬物動態解析対象は214例、塩酸イリノテカン及びその代謝物の薬物動態解析対象はそれぞれ67例及び68例）に、IFL療法又は5-FU/LV療法併用下で本薬5mg/kgを2週毎に静脈内投与し、血清中ベバシズマブ濃度の母集団薬物動態（PPK）解析が実施された。IFL療法は、塩酸イリノテカン125mg/m²、5-FU 500mg/m²及びLV 20mg/m²を週1回、4週間静脈内投与し、2週間休薬するレジメンとし、5-FU/LV療法は、5-FU 500mg/m²及びLV 500mg/m²を週1回、6週間静脈内投与し、2週間休薬するレジメンとした。

患者数	214
母集団平均値 [CL (mL/h)]	10.2 (2.80)
母集団平均値 [Vc (mL)]	3230 (2.00)
個体間変動 [ωCL (%)]	30.8 (10.5)
個体間変動 [ωVc (%)]	18.7 (30.1)
個体内変動 [σProp (%)]	12.4 (38.4)
個体内変動 [σAdd (μg/mL)]	16.7 (18.3)

体重80kgの場合（母集団薬物動態解析対象患者の体重中央値は78.0kg）、血清中ベバシズマブ濃度のCL及びVcはそれぞれ3.06mL/kg/day及び40.3mL/kgであり、同一の5-FU/LV療法を併用したAVF0780g試験成績（5mg/kg群：それぞれ2.79mL/kg/day及び45.4mL/kg）と同等であった。IFL療法及び5-FU/LV療法併用下の血清中ベバシズマブ濃度のトラフ値（平均値±標準偏差）は、初回投与後14日目ではそれぞれ28.6±10.6及び32.5±18.8μg/mLであり、84日目ではそれぞれ83.6±31.4及び77.0±26.9μg/mLであった。IFL療法+本薬群と5-FU/LV療法+本薬群の血清中ベバシズマブ濃度はほぼ等しく、5-FU/LV療法と本薬を併用するレジメンに塩酸イリノテカンを追加してもベバシズマブのPKは影響を受けないと申請者は考察している。

また、IFL療法施行例において、イリノテカンとその活性代謝物（SN-38）の血漿中濃度が検討された。本薬併用群と非併用群のAUC_{0-t}比（併用群28例／非併用群36例、塩酸イリノテカン用量で補正）は、イリノテカンでは1.10、SN-38では1.33であった。本薬併用群でSN-38のAUCが大きかったことが本薬の影響によるか否か、現時点では不明であると申請者は考察している（機構注：照会事項に対する回答において、FOLFIRI療法と併用した海外臨床試験成績が示された。「4.2 臨床薬理に関する資料 <機構における審査の概略>の項参照」）。

なお、参考資料として提出された、転移性乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AVF2119g試験）において、本薬併用時のカペシタビン及びその代謝物のPKが検討されたが、試験成績のばらつきが大きく、薬物動態学的相互作用に関する明確な結論は得られなかった旨が示されている。

(5) 母集団薬物動態解析 (試験番号AVF0737g、AVF0761g、AVF0780g、AVF2107g、AVF0755g、AVF0776g、AVF0757g、AVF2119g)

癌患者491例を対象に、本薬1～20mg/kgを1週、2週又は3週間隔で静脈内投与した海外8試験成績を基にPPK解析が実施され、共変量が探索された。その結果、CLに対して、性別、体重、アルブミン、アルカリホスファターゼ、AST及び化学療法の種類の影響が認められた。また、Vcについては、性別、体重及びアルブミンの影響が認められた。

本薬のCLは、アルブミン又はアルカリホスファターゼが中央値である患者に比べ、血清アルブミン濃度が低い(29g/L: 5パーセントタイル)患者で19.3%高く、アルカリホスファターゼ濃度が高い(483IU/L: 95パーセントタイル)患者で23.0%高かった。また、CLは男性の方が女性よりも26.4%高く、共変量中央値を仮定した女性患者及び男性患者において、CLはそれぞれ0.207及び0.262L/dayであり、Vcはそれぞれ2.66及び3.25Lであった。本薬のCLは本薬単独群と本薬+IFL療法群で同等であったが、5-FU/LV療法、CBDCA/PTX療法、カペシタビン又はDXR併用時には、本薬単独投与時よりも17.4%低下した。

3) VEGF濃度を指標とした薬力学的検討

本薬はVEGFに結合し、リガンドの受容体への結合を阻害する結果、血管新生及び腫瘍の増殖を阻害するため、バイオマーカーとして血清/血漿中総VEGF濃度が検討された。(機構注: 照会事項回答において、国内外の各臨床試験におけるVEGF定量法は十分にバリデートされたものではない旨が、申請者より示されている(「4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」の項参照))。

(1) 海外臨床試験

本薬単独投与について検討された海外AVF0737g試験において、0.1及び0.3mg/kg群の血清中総VEGF濃度は試験期間中ほぼ一定であったが、1～10mg/kg群では、投与後7日目には血清中総VEGF濃度は上昇し、その後低下した(機構注: 1mg/kg投与群の血清中総VEGF濃度は3mg/kg投与群より上昇した。)。初回投与後28日目、35日目及び42日目に本薬を静脈内投与すると、血清中総VEGF濃度は更に上昇した。本薬10mg/kgの週1回投与で、血清中VEGF濃度はベースライン値の約10倍に達した。最終投与後、血清中総VEGF濃度は低下したものの、観察期間終了時(初回投与後72日、最終投与後30日)には投与前値までは低下しなかった。血清中総VEGF濃度の上昇は、本薬-VEGF複合体の形成に伴うCLの低下に起因すると申請者は考察している。なお、本薬-VEGF複合体の形成によりVEGFのCLが低下する現象は、ラットを用いた非臨床試験においても示されている(「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照)。

抗悪性腫瘍薬との併用について検討されたAVF0761g試験及びAVF0780g試験において、DXR、CBDCA/PTX療法又は5-FU/LV療法併用下で本薬3～10mg/kgを静脈内投与した際にも、平均血清中総VEGF濃度は投与前値より上昇した。

(2) 国内臨床試験

申請時資料には、国内JO18157試験における血漿中VEGF濃度の測定結果は示されていない。なお、申請後に機構からの照会事項に対する回答として提出された当該試験のPK解析報告書において、血漿中VEGF濃度について以下のように記載されている。

JO18157試験において、本薬投与後の血漿中VEGF濃度は、本薬3mg/kg群では初回投与後8時間まで、5及び10mg/kg群では初回投与後24時間まで、定量下限値未満を示した後、

徐々に投与前値に回復する傾向にあった。また、初回投与3週後の本薬投与後も、血漿中VEGF濃度推移は初回投与後と同様であった。本薬の投与回数の増加に伴い、血漿中VEGF濃度が定量下限値未満になる症例は徐々に減少した。また、血漿中VEGFの濃度推移についてはいずれの投与群でも大きな差は認めなかった。JO18157試験における本薬投与後の見かけの血漿中VEGF濃度は海外臨床試験とは異なる推移を示したが、平均血清中ベバシズマブ濃度は5回目投与までは上昇傾向にあるにもかかわらず、血漿中VEGF濃度の減少幅は投与回数の増加に伴い小さくなったことから、血漿中総VEGF濃度は海外臨床試験成績と同様に、投与回数の増加に伴い増加している可能性がある。

4) 抗ベバシズマブ抗体検査

国内JO18157試験において、本薬投与前に3/18例（5mg/kg群 1例、10mg/kg群 2例）が、また、試験終了時（本薬最終投与3週間後）に4/4例（3mg/kg群及び5mg/kg群 各2例）が、血清中抗ベバシズマブ抗体検査で陽性反応を示した（20■年■月■日データカットオフ）。

本薬投与前の抗体反応陽性例（症例No. # X1 、 # X2 、 # X3 ）と陰性例の血清中ベバシズマブ濃度推移に大きな差は認められなかった。また、初回投与から2回目投与直前までのベバシズマブ濃度の経時推移からノンコンパートメント解析により得られたPKパラメータ（CL、Vd、 $t_{1/2}$ 及びMRT）についても、投与前の抗体検査結果によらず同程度であった。当該3例は、試験開始前には本薬投与の経験がないこと、初回投与時と反復投与時のPKパラメータに大きな差異がないこと、抗ベバシズマブ抗体陰性例と比べてPKに明らかな差異がないこと、及び試験期間中に本薬を複数回投与しているにもかかわらず、投与中及び投与後に過敏症反応が明らかに疑われる有害事象は認められなかったことから、国内臨床試験における陽性反応は本薬に非特異的に結合する物質を検出した偽陽性反応である可能性が高いと申請者は考察している。

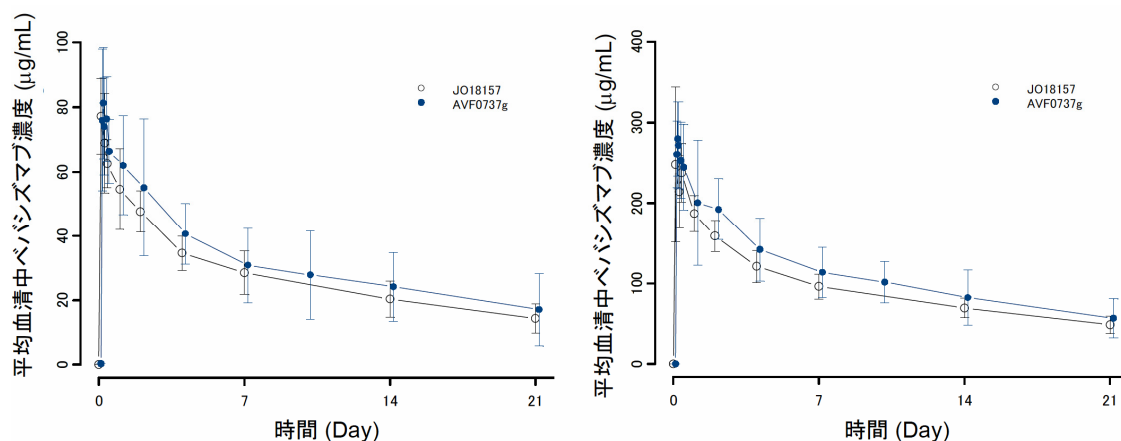
一方、本薬最終投与3週間後の抗体反応陽性例（症例No. #X4 、 #X5 、 #X6 、 #X1 ）のうち、本薬投与前の抗体反応が陰性であった3例（症例No. #X4、#X5、#X6）のCL及びVcは、1例（症例No. #X6）のCLを除き、単回及び反復投与時のPKパラメータの変化は少なかった（機構注：症例No. #X6の反復投与時のCLは、単回投与時の約1/2に低下した。）。また、本薬投与前及び最終投与3週間後の抗体検査がいずれも陽性であった1例（症例No. #X1）についても、初回投与時と反復投与時のCLの差は7.79%、Vcの差は-4.02%であり、大きな変動は認められなかった。なお、当該4例についても、本薬投与前及び投与後に過敏症反応と明らかに疑われる有害事象の発現は認められていない。血清中VEGF濃度が高い場合には検査結果は偽陽性を示すこと、及び本薬によりVEGFの消失が遅延し、血漿中VEGF濃度が上昇することを考え併せると、最終投与3週間後の抗体検査において抗ベバシズマブ抗体を検出したのか否かは不明である。このような状況を踏まえ、本薬最終投与3週後に抗体検査で陽性を示した4例については、血清から本薬が十分に消失し、VEGF濃度が本薬の投与前値まで低下すると考えられる最終投与3カ月以降に再度検査をする予定であると申請者は説明している。

以上、本薬のPKは、抗体反応陽性例と陰性例とで大きな差異はないと申請者は考察している。なお、国内外の臨床試験で用いた抗ベバシズマブ抗体検査法は異なるため（「4.1生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」の項参照）、試験成績を単純に比較することは困難であるが、海外臨床試験の抗体検査において、本薬投与前では4/837例が陽性であり、本薬投与後に検査した494例に陽性例は認められていない。

新薬承認情報提供時に置き換えた

5) 日本人と外国人の PK に関する申請者による考察

本薬単独投与後の平均血清中ベバシズマブ濃度推移は、米国人 (AVF0737g試験) よりも日本人 (JO18157試験) で低い傾向にあったが、日本人データのばらつきは小さく、米国人データのばらつきの範囲内であった (下図参照)。また、国内JO18157試験の血清中ベバシズマブ濃度の実測値の多くは、海外PPK解析結果に国内JO18157試験の5mg/kg群の被験者の背景因子を代入したモンテカルロシミュレーションの5~95パーセントタイル内に含まれた。少数例の日本人での検討ではあるが、本薬のPKに日本人と外国人とで大きな差はないことが示唆されたと申請者は考察している。



国内臨床試験及び海外臨床試験における本薬単剤投与後の血清中ベバシズマブ濃度推移
左図：3mg/kg、右図：10mg/kg、平均±標準偏差

<機構における審査の概要>

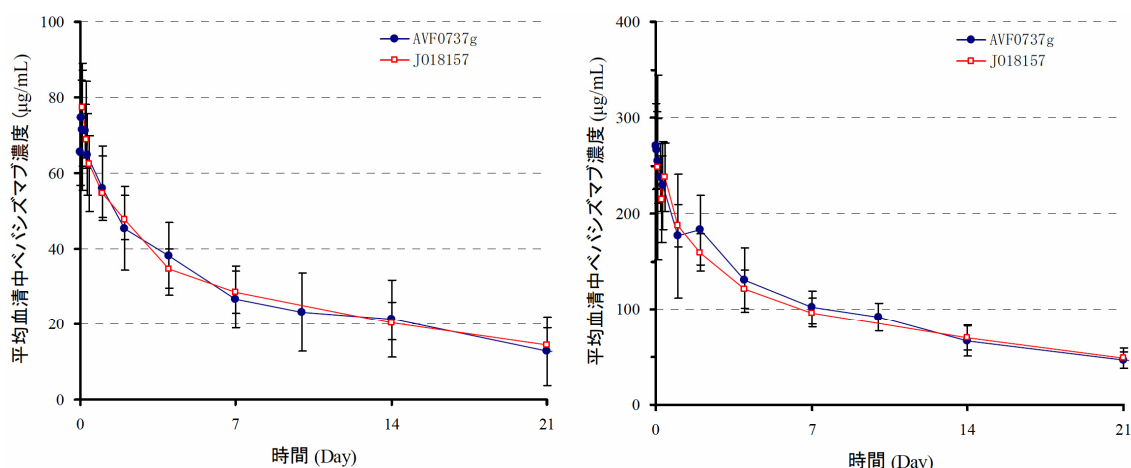
1) 国内外の臨床試験における本薬の PK について

機構は、血清中ベバシズマブ濃度推移が米国人に比べ日本人で低値を示した理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内JO18157試験における本薬投与後の血清中ベバシズマブ濃度のばらつきは小さく、米国AVF0737g試験におけるばらつきの範囲内であったことから (「4.2 臨床薬理に関する資料 5) 日本人と外国人のPKに関する申請者による考察」の項参照)、両試験の症例毎のデータのばらつきを比較した。その結果、AVF0737g試験の3及び10mg/kg群の各1例 (症例 No. #X7 及び #X8) では、同一投与量の他の4例と比べて血清中ベバシズマブ濃度が高く、高値を示した各1例を除いた各群4例の平均値に国内外の試験間の差異は殆どなかった (下図参照)。したがって、米国人に比べて日本人で血清中ベバシズマブ濃度が低い傾向を示したことは、両試験の検討症例数が少ないために、米国臨床試験で血清中ベバシズマブ濃度が高値を示した個体による影響が平均値に強く反映されたことが原因であると考えられる。

新薬承認情報提供時に置き換えた



国内臨床試験及び海外臨床試験（血清中ペバシズマブ濃度が高値を示した1例を除外した場合）における本薬単独投与後の血清中ペバシズマブ濃度推移
左図：3mg/kg、右図：10mg/kg、平均±標準偏差

機構は、国内外の各臨床試験における検討症例数が少なく、本薬のPKに関する民族差について結論付けることは困難であるが、本薬のPKに国内外で明らかな差異はないと考える。ただし、現時点では少数例での比較検討であることから、今後も公表論文等を含め本薬のPKの民族差について比較可能な情報を収集し、当該データに基づいて情報提供等の適切な対応は必要と考える。

2) 反復投与時のPKについて

申請者は、海外AVF0737g試験成績について、初回投与時データと、初回及び反復投与時のすべてのデータから算出したPKパラメータの比較の結果、本薬のPKは反復投与時と単回投与時で同等であると考察している。

機構は、反復投与時のPKの影響を考察する上で、初回投与時のデータを含むデータを用いていることが適切であると判断した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

AVF0737g試験では、本薬投与後24時点で薬物動態解析用の採血を実施したが、このうち、本薬初回投与後から2回目投与開始直前までに13時点、最終投与（4回目投与）以降は7時点であった。反復投与試験におけるPKを評価する際、初回投与時のデータと定常状態又は最終投与後のデータを用いて反復投与の影響を考察する方法が常法である。しかし、モデルに依存しない解析方法の場合、本試験の最終投与後のように採血時点が少なく、また定常状態に達していない場合は、反復投与時の傾きより終末半減期を算出することは可能であるが、CL及びVdを求めることはできない。また、採血時点が少ない最終投与後のデータのみでコンパートメントモデル解析を行う場合、計算が収束せず、PKパラメータを求められない症例が多くなり、十分な評価が難しい。そこでAVF0737g試験の反復投与時のコンパートメントモデル解析でのより正確なPKパラメータの推定を目的として、初回投与時のデータも含めて解析した。本解析の妥当性は、モデルに依存しない解析法で求めた初回及び反復投与時の終末半減期が同程度であったこと、並びに反復投与時の実測値と初回投与時のコンパートメント解析で求めた推定値が近似したことから、検証できたと考えている。

機構は、AVF0737g 試験を含む国内外の臨床試験成績において、本薬の反復投与により

PK プロファイルに明らかな変化はないと考え、回答を概ね了承した。ただし、AVF0737g 試験開始時点では本薬反復投与時の PK に関する情報は得られておらず、上記解析の妥当性は事後的に示されたものであると考える。

3) 抗ベバシズマブ抗体の影響について

申請者は、本薬のPKについて、抗ベバシズマブ抗体検査の陽性例と陰性例とで大きな差異はないと考察している（「4.2 臨床薬理に関する資料 4) 抗ベバシズマブ抗体検査」の項参照）。

機構は、抗ベバシズマブ抗体に関する申請者の考察において、その測定系に問題がある旨も言及されており、国内JO18157試験において試験終了時4/4例において抗ベバシズマブ抗体が陽性となっているが、抗ベバシズマブ抗体が中和抗体として作用してベバシズマブのPKに影響する可能性に関する検討が不十分であると考え。機構は、抗ベバシズマブ抗体の本薬のPKへの影響について、製造販売後に検討する必要があるか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内JO18157試験ではECLA法を用いた抗ベバシズマブ抗体検査の結果、本薬投与前では3/18例で、試験終了時には7/7例で陽性を示した（機構注：試験終了時のデータは、承認申請後に得られた追加データを含む。）。また、国内JO18157試験と同時期に開始された海外臨床試験においてECLA法による抗ベバシズマブ抗体検査が実施された結果、本薬投与後の検体のうち33/35例で陽性を示したことが2006年2月に判明した。以上の試験成績を踏まえ、米国Genentech社はECLA法で陽性を示した患者の抗体価は測定系に起因した偽陽性の可能性がある判断し、ECLA法による抗体検査を停止し、判定基準値の変更を含むECLA法の再評価と新抗体測定法を現在検討している。今後、計画中又は実施中の国内外の治験において、新判定基準による測定法又は新規測定法を用いた抗体検査を実施し、本薬のPKを評価する予定であり、将来的に治験の範囲内で抗ベバシズマブ抗体による本薬のPKへの影響は明らかになると思われる。したがって、製造販売後での抗ベバシズマブ抗体及び本薬のPKの検討については、今後の臨床試験結果を踏まえて判断したい。

なお、本薬最終投与後3カ月以降に抗体検査を再度実施予定であった症例については、現時点で1例（症例No. #X4）のみ検査結果（陽性）が得られているが、他の症例については、新たな抗体測定法による検査結果が得られ次第、提出する。

機構は、抗ベバシズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響は、現時点では明確にはなっていないと考える。抗ベバシズマブ抗体の出現により本薬の有効性が低下する可能性が否定できないこと、また、本薬の安全性は必ずしも高いとは言えないことから（「4.3 臨床的有效性及び安全性に関する資料」及び「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）、本薬を適切に使用する上で、抗ベバシズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響を評価することは重要であると考え。申請者において抗ベバシズマブ抗体の測定法を可及的速やかに確立し、抗ベバシズマブ抗体の出現が本薬のPK、有効性及び安全性に及ぼす影響について更なる検討が行われ、その影響の有無又は程度（臨床的意義）が明らかにされる必要があると機構は考える。

機構は、現在実施中又は計画中の本薬の治験において、抗ベバシズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響が検討されるとの回答を受け、その具体的な計画、スケジュール及びECLA法の再評価結果の現状について、説明するよう照会中である。

新薬承認情報提供時に置き換えた

4) 薬物動態学的相互作用について

機構は、海外AVF2107g試験において、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUCの平均値はIFL療法群に比べてIFL療法+本薬群で33%高く、SN-38の曝露量の増加に起因してGrade 3以上の有害事象（下痢等）の発現頻度はIFL療法群に比べてIFL療法+本薬群で高くなった可能性が推察されることから、本薬とSN-38の薬物動態学的相互作用の機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

AVF2107g試験では、イリノテカン及びSN-38の血漿中濃度の個体間のばらつきが大きく、また、並行群間比較デザインのため群間で患者が異なっていること、また血漿中濃度は投与後5時間までしか測定されていないことから、本薬とイリノテカン又はSN-38との薬物動態学的相互作用の検討には十分な試験成績とはいえない。そこで塩酸イリノテカンとinfusion 5-FU/LVの併用レジメンであるFOLFIRI療法に本薬を併用した時のイリノテカン及びSN-38のPKの検討を目的としたAVF3135g試験が海外で実施された。当該試験では、固形癌患者36例を対象に、day 0にFOLFIRI療法（塩酸イリノテカン180mg/m²を静脈内投与）、day 2に本薬5mg/kg、day 16及びday 30にFOLFIRI療法と本薬5mg/kgを併用し、day 0及び30のイリノテカン及びSN-38の血漿中濃度が測定された。その結果、イリノテカン及びSN-38の血漿中濃度推移に本薬の併用時及び非併用時で差異は認められず、AUC_{0-last}比（本薬併用時／非併用時）はそれぞれ0.99（90%信頼区間：[0.93, 1.07]）及び1.01（同：[0.92, 1.11]）であり、本薬はイリノテカン及びSN-38のPKに影響を与えなかった。

したがって、AVF2107g試験のIFL療法+本薬群では、IFL療法群に比べてSN-38のAUCが高かった点とGrade 3以上の有害事象発現率が上昇したことの因果関係は推定されるが、当該試験でIFL療法+本薬群のSN-38のAUCが高かったのは個体間のばらつきや血漿中濃度測定時点の少なさのためであり、本薬との薬物動態学的相互作用に起因する変動ではないと考える。

機構は、FOLFIRI療法におけるSN-38濃度には本薬併用時の影響が海外臨床試験では認められていないとの回答を踏まえると、本薬とSN-38との間に明らかな薬物動態学的相互作用は想定し難いと考える。ただし、イリノテカンの代謝については遺伝子レベルの多くの研究がなされており、SN-38の代謝酵素であるUGT1A1の遺伝子多型の分布は民族間で異なることも認められていることから（Drug Metab Dispos 33: 458-65, 2005等）、日本人でのイリノテカン（又は活性代謝物SN-38）と本薬の相互作用については分子レベルの検討も行われることが望ましいと考える。

また、海外臨床試験では経口フッ化ピリミジン製剤であるカペシタビンを含むXELOX療法と本薬との併用が検討されており、本薬の製造販売後には、フッ化ピリミジン系薬剤として5-FU注射剤のみならず、将来的にはカペシタビン（販売名：ゼローダ錠300）が併用される可能性も考えられるが（機構注：カペシタビンは結腸・直腸癌の適応は未承認）、現時点では、本薬の併用がカペシタビン及びその代謝物のPKプロファイルに与える影響は明確になっていない。したがって、カペシタビン併用時には本薬との薬物動態学的相互作用について明確ではないことに留意するとともに、カペシタビン及びその代謝物のPKについて検討中の国内外の臨床試験成績（JO19380試験、NP18587試験）を速やかに医療現場に情報提供する必要があると機構は考える。

4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第I相試験（一試験）、海外第I相試験

(二試験)、海外第Ⅱ相試験(二試験)、海外第Ⅲ相試験(一試験)の計六試験が提出された。
また、参考資料として、国内安全性確認試験(一試験)、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) が実施した海外試験(二試験)、海外継続投与試験(二試験)、結腸・直腸癌以外の癌腫に対する海外臨床試験(四試験)の成績が提出された。

2005 年 7 月 22 日開催の第 5 回承認薬使用問題検討会議において、本薬は「現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第Ⅲ相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていると考えられることから、これら臨床成績及び主要な評価が終了した国内第Ⅰ相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。」と報告され(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/txt/s0727-3.txt>)、FOLFOX4 療法に本薬を併用する安全性確認試験を開始するとともに、Roche 社が実施する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(NO16966 試験)が進行中の段階で承認申請がなされた。当該第Ⅲ相試験の解析結果は承認申請後に提出された。

各臨床試験の概略及び主な有効性の結果を以下に示す。

地域	試験名	相	資料区分	対象疾患	用法・用量	症例数	主な評価項目	主な結果
国内	JO18157	I	評価	前治療の有無は問わない進行・再発結腸・直腸癌	5-FU/LV+本薬 3、5、10mg/kg の 3 用量段階、day 22 以降は 5-FU/LV+本薬 3、5、10 mg/kg (2 週毎投与)	18 例	初期安全性、腫瘍縮小効果	投与中止に至る副作用は認めず。PR in 2/18 例、SD 14/18 例、PD 1/18 例、NE1/18 例
	JO18158	安	参考	初回治療の進行・再発結腸・直腸癌患者	FOLFOX4+本薬 5mg/kg (2 週毎投与)	15 例(2006 年 3 月 31 日時点)	安全性	実施中
海外	AVF0737g	I	評価	各種進行固形癌患者	本薬 0.1、0.3、1、3、10mg/kg の 5 用量段階、day28 以降は毎週投与	25 例	初期安全性	週 1 回投与した場合、10mg/kg の投与量まで DLT は観察されず
	AVF0761g	I		DXR、CBDCA/PTX、5-FU/LV のいずれかの化学療法に適格な進行固形癌患者	DXR、CBDCA/PTX 又は 5-FU/LV+ 本薬 3mg/kg (毎週投与)	12 例	初期安全性	病勢進行により中止の 1 例を除き、11 例が試験を完了。中止に至る有害事象発現なし。
	AVF0780g	II		転移性結腸・直腸癌の一次治療例	5-FU/LV+本薬 5、10mg/kg (2 週毎投与)	5-FU/LV 群 36 例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV +本薬 10mg/kg 群 33 例	PFS、RR	IRF/責任医師評価で PFS 層別 HR: 5mg/kg 群 0.44, p=0.005, 10mg/kg 群 0.69, p=0.217)
	AVF2192g	II		塩酸イリノテカンの治療に不適と考えられる転移性結腸・直腸癌の一次治療例	5-FU/LV ± 本薬 5mg/kg (2 週毎、最長 96 週間)	5-FU/LV 群 105 例、5-FU+本薬群 104 例	OS、PFS	5-FU+本薬群: PFS 中央値 9.17 カ月、HR 0.496、OS 中央値 16.56 カ月、HR 0.766
	AVF2107g	III		転移性結腸・直腸癌の一次治療例	IFL±本薬 5mg/kg (2 週毎投与、最長 96 週間投与)	IFL 群 411 例、IFL+本薬群 402 例	OS、PFS	IFL+本薬群: PFS 中央値 10.58 カ月、HR0.577、OS 中央値 20.37 カ月、HR 0.714
	NO16966	III	参考	一次治療の転移性結腸・直腸癌患者	FOLFOX4±本薬 5mg/kg (2 週毎投与)、XELOX ±本薬 7.5mg/kg (3 週毎投与)	2,035 例	PFS	XELOX 療法(本薬併用+非併用)vs. FOLFOX-4 療法(本薬併用+非併用): HR 1.05 PFS に関する優越性検定:化学療法群 vs. 化学療法+本薬群 HR 0.83 (97.5%CI: 0.72, 0.95)、p=0.0023)

海外	E3200	III	参考	フッ化ピリミジンを 含むレジメン若しくは イリノテカンを含む レジメンを単独又は 併用により施行され た進行・転移性結腸・ 直腸癌患者	FOLFOX4 土 本 薬 10 mg/kg (2 週毎投与、病勢 進行まで)	FOLFOX4 群 292例、FOLFOX +本薬群 293 例	OS、PFS	FOLFOX4+本薬群：PFS 中央値 7.5 カ月、HR 0.518、OS 中央値 13.07 カ月、HR 0.751
	AVF0778g	継続 試験		第 I 相及び第 II 相試験 (AVF0737g、AVF0757g、 AVF0761g、AVF0775g、AVF0776g、AVF0780g) の継続投与試験		56 例	長期投与 の安全性	高血圧やタンパク尿発現 のリスクは治療期間中継 続
	AVF2540g	継続 試験		第 II 相及び第 III 相試験 (AVF2107g、AVF2192g、 AVF2119g) の継続投与試験		105 例	長期投与 の安全性	高血圧やタンパク尿発現 のリスクは治療期間中継 続
	E2200	II		未治療の進行性転移 性結腸・直腸癌患者	IFL+本薬 10mg/kg (2 週 毎投与)	92 例	PFS	PFS 中央値 10.0 カ月
	AVF0757g	II	参考 他 癌腫	非小細胞肺癌患者	CBDCA/PTX±本薬 7.5、 15 mg/kg (3 週毎投与)	99 例	TTP	TTP：①CBDCA/PTX 群 129 日②CBDCA/PTX+ 本薬 7.5mg/kg 131 日③ CBDCA/PTX + 本 薬 15mg/kg 225 日、①vs ③：p=0.0234
	AVF0775g	II		ホルモン抵抗性前立 腺癌患者	本薬 3、10mg/kg (2 週毎 投与)	登録 15 例	RR	15 例のうち 5 例が投与完 了、10 例が未完了。1 例 は患者の都合で中止、9 例が病勢進行で中止。
	AVF0776g	II		化療施行後に再発し た転移性乳癌患者	本薬 3～20mg/kg (2 週毎 投与)	75 例	RR	奏効 5/75 例、MST 5.5 カ 月、TTP 2.4 カ月
	AVF2119g	III		アントラサイクリン/ タキサンベースの化 学療法が無効な転移 性乳癌	カ ペ シ タ ビ ン ± 本 薬 15mg/kg (3 週毎投与)	462 例 (カペシタ ビン単独 230 例、 本薬併用 232 例)	PFS	カペシタビン群 4.17 カ 月、カペシタビン+本薬群 4.86 カ月、HR 0.98、 p=0.857

安：安全性確認試験

5-FU：フルオロウラシル、LV：ホリナートカルシウム、I-LV：レボホリナートカルシウム、DXR：塩酸ドキシソルピシン、
CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、HR：ハザード比、OS：Overall Survival、PFS：Progression Free
Survival、TTP：Time to Progression、RR：Response ratio、

1) 国内第 I 相 5-FU/FLV 療法併用試験(試験番号 JO18157、公表論文なし、実施期間：2004 年 11 月～20 年 月<機構注：承認申請時のデータカットオフ日は 20 年 月 日>)

進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象(目標症例数 1 群 6 例、計 18 例)に、本薬の単独
投与時及び 5-FU/FLV 療法(以下、5-FU/FLV と略す。)との併用投与時における初期の安
全性、薬物動態を確認し、臨床推奨用量の推定を行うことを目的とした多施設共同非盲検用
量漸増試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、day 1 に本薬指定用量(1 回 3、5 又は 10mg/kg)を単独投与することと
され、3 週後(day 22)より、本薬指定用量にて 2 週毎に投与することとされ、5-FU/FLV
(5-FU 500mg/m² 急速静注、FLV 250mg/m² 点滴静注)との併用が開始された。5-FU/FLV
との併用において、本薬は 2 週毎に投与され、5-FU/FLV は 1 週毎に 6 回投与され、その
後 2 週休薬する 1 サイクル 8 週のレジメンで、本薬の各指定用量について、6 例で検討する
こととされた。

本薬 3、5 及び 10mg/kg 群の各群 6 例の評価が行われ、10mg/kg 群の最後の治験薬投与
開始例の投与開始 7 週後(20 年 月 日)までのカットオフ時点における治験責任医
師評価による腫瘍縮小効果を以下に示す。

JO18157 試験における腫瘍縮小効果（カットオフ時点）

投与量	CR	PR in	SD	PD	NE	計
3mg/kg	—	1	4	1	—	6
5mg/kg	—	—	6	—	—	6
10mg/kg	—	1	4	—	1	6
計	—	2	14	1	1	18

本試験において、20■年■月■日時点の試験期間中の死亡はなく、また20■年■月■日時点まで死亡は認められていない。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

2) 国内 FOLFOX4 療法併用安全性確認試験（試験番号 JO18158、公表論文なし、実施期間:2005 年 ■ 月～実施中）

進行・再発結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 50 例）に、本薬と FOLFOX4 療法（以下、FOLFOX4 と略す。）の併用投与時の安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検安全性確認試験が国内 ■ 施設で実施中である。

用法・用量は、day 1 に本薬 5mg/kg（初回治療例）又は 10mg/kg（既治療例）を点滴静注後、FOLFOX4（day 1 にオキサリプラチン 85mg/m² 及び FLV 100mg/m² 点滴静注、5-FU 400mg/m² 急速静注後 600mg/m² 持続点滴静注、day 2 に FLV 100mg/m² 点滴静注、5-FU 400mg/m² 急速静注後 600mg/m² 持続点滴静注）を実施することを 1 サイクルとし、本併用療法を 2 週毎に実施することとされた。

中間集計時点（データカットオフ日:2006 年 3 月 31 日）における登録症例数は 15 例で、未投与例の 1 例（症例 No. # X9）を除く 14 例（結腸癌 8 例、直腸癌 6 例）が有効性及び安全性解析対象とされた。なお、投与症例の本薬の用量は、すべて 5mg/kg であった。

投与が開始された 14 例のうち標的病変を有する症例は 13 例であった。14 例のうち投与開始後の病変の観察が行われた症例は 12 例（標的病変を有する症例は 11 例）で、データカットオフ直近の治療責任医師評価による総合評価で PR と判定された症例は 8 例、SD と判定された症例は 3 例であった。

本試験において、データカットオフ時点（2006 年 3 月 31 日）において死亡はなく、2 回目のデータカットオフ時点（20■年■月■日）において、治療薬が投与された 38 例において死亡は報告されていない（機構注：その後 20■年■月■日に「腎機能障害」により死亡した 1 例が報告された）。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

3) 海外第 I 相漸増試験（試験番号 AVF0737g、J Clin Oncol 2001; 19: 843-50、実施期間 1997 年 ■ 月～1997 年 ■ 月）

各種進行固形癌患者を対象に、本薬の単独単回投与時及び反復投与時の安全性と薬物動態を検討することを目的とした漸増法による多施設共同非盲検用量漸増試験が海外 3 施設で実施された。本試験はスクリーニング期、治療期（day 0～42）及びフォローアップ期（day 43～72）で構成された。

用法・用量は、本薬（0.1、0.3、1、3 又は 10mg/kg）を day 0、28、35 及び 42 に投与することとされた。

本試験において、治療期及びフォローアップ期において死亡は認められなかった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」

新薬承認情報提供時に置き換えた

の項に記載した。

4) 海外第Ⅰ相漸増試験（試験番号 AVF0761g、J Clin Oncol 2001; 19: 851-6、実施期間 1997 年 ■ 月～1998 年 ■ 月）

DXR 又は CBDCA/PTX 若しくは 5-FU/LV のいずれかによる化学療法が実施可能な各種進行固形癌患者を対象に、本薬と化学療法の併用反復投与時の安全性と薬物動態を検討することを目的とした漸増法による多施設共同非盲検用量漸増試験が海外 2 施設で実施された。

本試験において、治療期及びフォローアップ期において死亡例は認められなかった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

5) 海外第Ⅱ相 5-FU/LV 療法併用試験（試験番号 AVF0780g、J Clin Oncol 2003; 21: 60-5、実施期間：1998 年 6 月～19■ 年 ■ 月）

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 各群 30 例、計 90 例）に、5-FU/LV 療法（以下、5-FU/LV と略す。）及び 5-FU/LV と本薬（1 回 5 又は 10mg/kg、2 週間併用投与時の有効性と安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化非盲検臨床試験が海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、5-FU/LV（5-FU 500mg/m² 急速静注、LV 500mg/m² 点滴静注を週 1 回、6 週間投与し、2 週間休薬する、1 サイクル 8 週間のレジメン）を実施後、本薬を 1 回 5 又は 10mg/kg を 2 週間毎に投与することとされ、本薬は最大 24 回又は病勢進行まで投与することとされた。なお、本試験では、5-FU/LV 群に組み入れられた患者は病勢進行後に本薬 10mg/kg の投与が可とされた。

ランダム化された 104 例（5-FU/LV 群 36 例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 33 例）が、有効性解析対象とされ、病勢進行のため投与されなかった 2 例（5-FU/LV 群及び 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群の各 1 例）を除いた 102 例（5-FU/LV 群 35 例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 32 例）が、安全性解析対象とされた。なお、5-FU/LV 群の 22 例について、本薬が投与された（20 例は病勢進行、2 例は病勢進行の評価なし）。

有効性について、主要評価項目である無増悪生存期間（Progression Free Survival、以下 PFS）について、PFS（中央値、治験責任医師評価）は 5-FU/LV 群＜対照群＞5.4 カ月、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 6.8 カ月、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 8.4 カ月であり、5-FU/LV 群に対して 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群及び 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群ともに有意な延長が認められた（対照群 vs 5mg/kg 群：層別ハザード比 0.58、p=0.043、対照群 vs 10mg/kg 群：層別ハザード比 0.53、p=0.027、log-rank 検定）が、独立評価機関（IRF）/治験責任医師評価（IRF 評価 93 例に加え IRF 評価データがなく責任医師の評価を補填した評価）では 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群のみ有意な延長が認められた（対照群 vs 5mg/kg 群：層別ハザード比 0.44、p=0.005、対照群 vs 10mg/kg 群 0.69、p=0.217、log-rank 検定）。奏効割合（奏効率）を以下に示す。なお、96 例中 3 例（5mg/kg 投与群：症例 No.#X10、#X11、10mg/kg 投与群：症例 No.#X12）が有効性評価用画像資料の提出がなかったため IRF の評価ができなかった。

新薬承認情報提供時に置き換えた

	5-FU/LV 群<対照群> N=36	5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 N=35	5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 N=33
IRF/治験責任医師 奏効例 奏効割合 [95%信頼区間] p 値 (χ^2 検定)	6 17%[7%, 34%] —	14 40%[24%, 58%] 0.03	8 24%[12%, 43%] 0.43
治験責任医師 奏効例 奏効割合 [95%信頼区間] p 値 (χ^2 検定)	7 19%[9%, 37%] —	12 34%[20%, 52%] 0.16	12 36%[21%, 55%] 0.12

副次的評価項目である全生存期間（Overall Survival: OS）の中央値は、対照群 13.6 カ月、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 17.7 カ月、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 15.2 カ月であり、対照群に対して 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群ともに有意な延長が認められなかった（対照群 vs 5mg/kg 群：層別ハザード比 0.52、 $p=0.073$ 、対照群 vs 10mg/kg 群：層別ハザード比 1.01、 $p=0.978$ 、log-rank 検定）。なお、すべての患者は生存期間を調査するために少なくとも 1 年間観察された。

安全性について、ランダム化された 104 例中 50 例（対照群 19/36 例、5mg/kg 群 12/35 例、10mg/kg 群 19/33 例）の死亡が認められ、死因は対照群では病勢進行 18 例（未投与例 2 例含む）、粘膜炎・下痢・好中球減少症 1 例、5mg/kg 群では病勢進行 11 例、呼吸窮迫 1 例、10mg/kg 群では病勢進行 18 例、肺塞栓症 1 例であった。5mg/kg 群（死因：呼吸窮迫）と 10mg/kg 群（死因：肺塞栓症）の死亡は治験責任医師により、死因は原疾患ではないと判定された。試験中止後 4 週以内の死亡は 14 例（対照群 6 例、5mg/kg 群 4 例、10mg/kg 群 4 例）であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

6) 海外第Ⅱ相 5-FU/LV 療法併用試験（試験番号 AVF2192g、J Clin Oncol 2005; 23: 3697-705、実施期間：2000 年 8 月～20 年 月）

化学療法未治療かつイリノテカンの治療が不適と考えられる転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 各群 100 例、計 200 例）に、5-FU/LV 及び本薬と 5-FU/LV と併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照比較臨床試験が海外 60 施設で実施された。

用法・用量は、5-FU/LV（LV 500mg/m²点滴静注、5-FU 500mg/m²急速静注、週 1 回、6 週間投与し、2 週間休薬する 1 サイクル 8 週間のレジメン）と併用して、5-FU/LV 実施後、本薬（1 回 5mg/kg 点滴静注、2 週毎）又はプラセボを投与することとされ、本薬を最大 48 回又は病勢進行まで投与することとされた。

総登録例数は 214 例であり、医療機関からの虚偽報告等の違反事項が認められた 5 例を除いた 209 例が有効性解析対象とされ、治験薬が投与されなかった 5 例（担当医の判断、患者の意思 各 2 例、理由不明 1 例）を除いた 204 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、データカットオフ時点（20 年 月 日）における主要評価項目である OS の中央値は、5-FU/LV 群 13.24 カ月、5-FU/LV+本薬群 16.56 カ月であり、5-FU/LV 群に対する有意な延長は認められなかった（ハザード比 0.766 [95%信頼区間: [0.56, 1.05]]、 $p=0.0942$ 、log-rank 検定）。副次評価項目である無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）の中央値は、5-FU/LV 群 5.52 カ月、5-FU/LV+本薬群 9.17 カ月であり、5-FU/LV 群に対する有意な延長が認められた（ハザード比 0.496 [95%信頼区間: 0.34, 0.73]、 $p=0.0002$ 、log-rank 検定）。また、主要 QOL 尺度（FACT-C Colorectal Cancer Subscale

score) を用いた QOL が低下するまでの期間の中央値は、5-FU/LV 群 3.02 カ月、5-FU/LV + 本薬群 3.12 カ月であり、群間差は認められなかった (ハザード比 0.813 [95%信頼区間; 0.58, 1.15]、 $p=0.2381$ 、log-rank 検定)。

安全性について、本試験において、治療期間及びフォローアップ期間に死亡した症例は、5-FU/LV 群では 86/104 例 (82.7%)、5-FU/LV+本薬群では 77/100 例 (77.0%) であった。5-FU/LV 群での死因は病勢進行 71 例、心疾患 5 例、感染症 3 例、下痢 2 例、肺塞栓症、呼吸停止、自殺 各 1 例、不明 2 例、また 5-FU/LV+本薬群では疾患進行 71 例、出血 1 例、心疾患 1 例、感染症 2 例、呼吸不全 1 例、不明 1 例であった。死亡に至った重篤な有害事象は 11 例に認められ、内訳は 5-FU/LV 群では敗血症 2 例、無力症、心筋梗塞、心房細動、低血圧、肺塞栓症、下痢、出血、無呼吸 各 1 例であり、5-FU/LV+本薬群では、敗血症、膿瘍、腹膜炎、心筋梗塞、出血、無呼吸 各 1 例であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7) 海外第Ⅲ相 IFL 療法併用試験(試験番号 AVF2107g、N Engl J Med 2004; 350: 2335-42、実施期間：2000 年 9 月～20■ 年■ 月 (生存期間以外のデータ)、20■ 年■ 月 (生存期間のデータ))

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象(目標症例数 第一群及び第二群 400 例、第三群 100 例、計 900 例) に、一次療法としての IFL、本薬と IFL 又は 5-FU/LV の併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化比較試験が海外 163 施設で実施された。

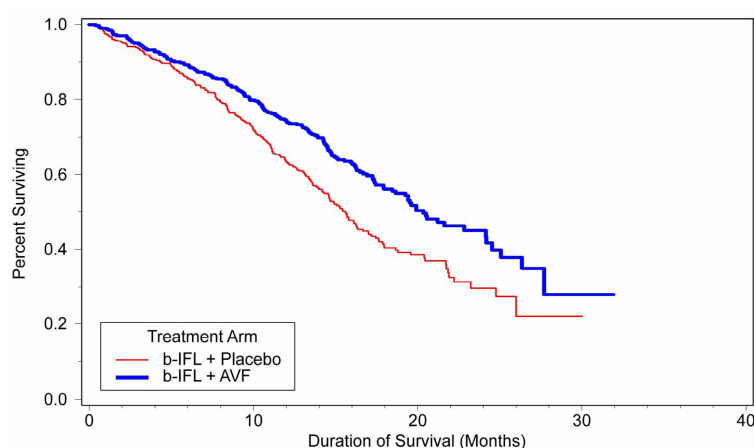
用法・用量は、IFL は、塩酸イリノテカン 125mg/m² 点滴静注、5-FU 500mg/m² 及び LV 20mg/m² 急速静注を週 1 回、4 週間投与し、2 週間休薬する 1 サイクル 6 週間のレジメンとされ、5-FU/LV は、Rosenwell Park レジメンを参考に、LV 500mg/m² を点滴静注、5-FU 500mg/m² 急速静注を、週 1 回、6 週間実施し、2 週間休薬する 1 サイクル 8 週間のレジメンとされた。本薬 5mg/kg 又はプラセボは、2 週間毎に IFL 又は 5-FU/LV 実施後、点滴静注することとされた。本薬の投与期間は最大 96 週間又は病勢進行までとされた。なお、症例は、各投与群 (第一群：IFL+プラセボ、第二群：IFL+本薬、第三群：5-FU/LV+本薬) にランダムに割り付けられ、第一群及び第二群は二重盲検下において、有効性及び安全性について検討された。

本薬と IFL の併用投与時の安全性については、過去の臨床試験で検討されていなかったため、当該試験における割付症例数が 300 例 (100 例/群) に達するまで、独立データモニタリング委員会 (IDMC) は、非盲検下で、死亡、重篤な有害事象、Grade 3 以上の下痢、出血及び血栓症を、即時に評価した。また、割付症例数が 300 例に達した時点で、IDMC は、すべての有害事象、患者の状態、治療投与状況、臨床検査値、バイタルサインについて検討し、安全性の中間解析を行った。その結果、IDMC は、第二群の安全性については許容可能と判断し、試験実施計画書に従って第三群の登録を中止し、第一群と第二群への組入れ症例数がそれぞれ計 400 例に達するまで登録を継続するよう勧告した。その後、193 例の死亡が認められた時点で、安全性及び有効性の中間解析が実施された。解析時点で、925 例の症例がランダム化されていた。中間解析の結果、第二群の全生存期間は第一群に対して延長する傾向が認められたが ($p=0.003$ 、層別 log-rank 検定)、有効性の中止基準である $p=0.0018$ を上回っていた。IDMC における安全性及び有効性についての検討の結果、当該試験は、実施計画書の変更なしに、予定の最終解析時点まで継続するよう勧告された。

登録症例は 925 例であり、医療機関からの虚偽報告等の違反事項が認められた 2 例 (症

例 No. #X13、#X14)を除いた 923 例（第一群 411 例、第二群 402 例、第三群 110 例）がランダム化され、有効性解析対象とされ、一次療法が実施されなかった 26 例（第一群 15 例、第二群 10 例、第三群 1 例）を除外した 897 例（第一群 396 例、第二群 392 例、第三群 109 例）が安全性解析対象とされた。主要評価項目は OS とされ、解析時点で生存していた症例の生存期間は、最後に生存が確認された日付をもって打ち切りとされた。第一群（IFL+プラセボ）、第二群（IFL+本薬）の追跡期間中央値は 21 カ月であった。

有効性について、データカットオフ時点（20■年■月■日）における OS の中央値は、第一群 15.6 カ月、第二群 20.3 カ月であり、第一群に対して有意な延長が認められた（層別ハザード比 0.660 [95%信頼区間：[0.54, 0.81]]、 $p<0.0001$ 、log-rank 検定）。追加提出資料（カットオフ日：20■年■月■日）においても、OS の中央値は第一群 15.80 カ月間、第二群 20.37 カ月間であり、IFL 療法と本薬を併用することにより、IFL 療法単独に対して有意な延長差が認められることが確認された（ハザード比 0.714 [95%信頼区間：[0.61, 0.84]]、 $p<0.0001$ 、log-rank 検定）。



化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした AVF2107g 試験における全生存期間
(データカットオフ 20■年■月■日、申請者作成、AVF：本薬)

副次評価項目とされた PFS の中央値は、第一群 6.24 カ月、第二群 10.55 カ月であり（層別ハザード比 0.544 [95%信頼区間：[0.45, 0.66]]、 $p<0.0001$ 、log-rank 検定）、奏効割合は各々 34.8% 及び 44.8% ($p=0.0036$ 、 χ^2 検定)、奏効期間は各々 7.06 カ月及び 10.35 カ月 ($p=0.0014$ 、log-rank 検定) であった。しかし、一次治療時において Colorectal Cancer Subscale (CCS) に従って測定した QOL が低下するまでの期間は、第一群 2.73 カ月、第二群 2.89 カ月であった（ハザード比 0.916 [95%信頼区間：[0.67, 1.25]]、 $p=0.5807$ 、log-rank 検定）。

追加提出資料（カットオフ日：20■年■月■日）では、PFS は 6.28 カ月 vs. 10.58 カ月（ハザード比 0.577 [95%信頼区間：0.48, 0.69]、 $p<0.0001$ 、log-rank 検定）、奏効割合は 34.8% vs. 45.0% ($p=0.0029$ 、 χ^2 検定)、奏効期間は 7.13 カ月 vs. 10.84 カ月 ($p=0.0016$ 、log-rank 検定) であった。

安全性について、試験期間中又はフォローアップ調査期間中の死亡は、第一群 307/396 例 (77.3%)、第二群 268/392 例 (68.4%) 及び第三群 86/109 例 (78.9%) に認められた。死因は第一群では病勢進行 283 例、感染症 8 例、その他、不明 各 5 例、心疾患、肺塞栓症 3 例、第二群では病勢進行 247 例、感染症 7 例、その他 6 例、心疾患、不明 各 3 例、出血、

新薬承認情報提供時に置き換えた

肺塞栓 各 1 例、第三群では病勢進行 75 例、心疾患、その他 各 3 例、感染症、不明 各 2 例、肺塞栓症 1 例であった。最終投与後 30 日以内の死亡は、第一群 27/396 例 (6.8%)、第二群 29/392 例 (7.4%) 及び第三群 12/109 例 (11.0%) に認められ、死因は第一群では病勢進行 16 例、感染症 5 例、心疾患 3 例、肺塞栓症、その他、不明 各 1 例、第二群では病勢進行 19 例、感染症 4 例、心疾患 2 例、出血、肺塞栓、その他、不明 各 1 例、第三群では病勢進行 5 例、心疾患 3 例、その他 2 例、肺塞栓症、不明 各 1 例であった。死亡に至った重篤な有害事象は第一群では 11 例 (敗血症 3 例、腹膜炎 1 例、心筋梗塞、肺塞栓症 各 2 例、うっ血性心不全、心不全、低血圧 各 1 例、下痢 1 例、白血球減少症 1 例)、第二群では 13 例 (敗血症 3 例、真菌感染 1 例、感染 (消化管穿孔発現後に壊死性腹膜炎を発症) 1 例、心筋梗塞 2 例、肺塞栓、脳血管発作、心停止、くも膜下出血 各 1 例、下痢、腸壊死、腸管閉塞、大腸穿孔 各 1 例、血液量減少症 1 例) であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

8) 海外第Ⅲ相 FOLFOX4 療法又は XELOX 療法との併用試験(試験番号 NO16966 試験、公表論文なし、実施期間：2003 年 月～実施中)

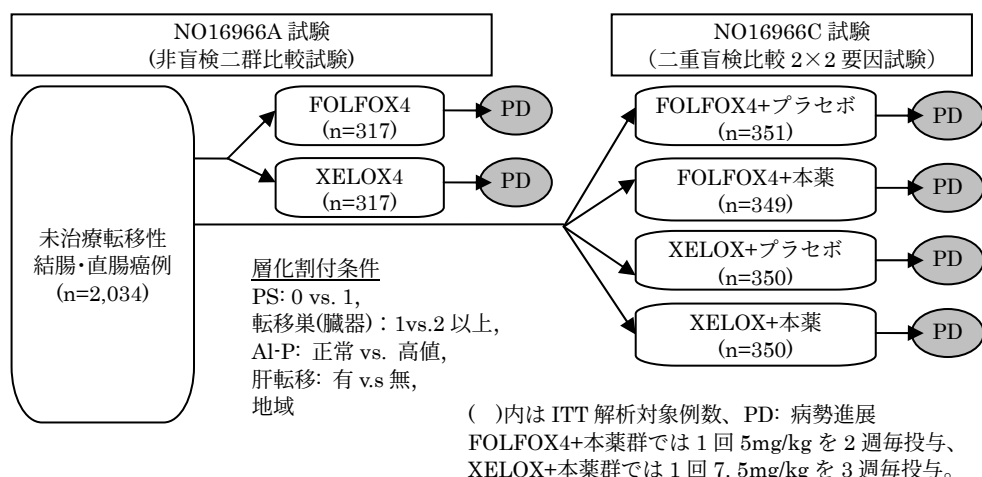
化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法 (以下、FOLFOX4 と略す。) 及び本薬と FOLFOX4 の併用療法、XELOX 療法 (以下、XELOX と略す。)、本薬及び XELOX の併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同ランダム化比較試験が、海外 218 施設で実施中である。本試験は、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 と XELOX の有効性及び安全性を検討するランダム化非盲検試験として開始されたが (NO16966A 試験)、その後に試験実施計画書が改訂され、FOLFOX4 及び XELOX に本薬又はプラセボの併用投与時の有効性及び安全性を検討する 2×2 要因のランダム化二重盲検試験部分 (NO16966C 試験) が追加された。本試験の主目的は、PFS を指標として、①XELOX を含むすべての群 (総 XELOX 療法群<XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群>) が FOLFOX4 を含むすべての群 (総 FOLFOX4 療法群<FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群>) に対して非劣性であることを検証すること、②本薬を併用した投与群 (XELOX+本薬群及び FOLFOX4+本薬群) が本薬を併用しない投与群 (XELOX+プラセボ群及び FOLFOX4+プラセボ群) に対して優越であることを検証することと設定された。投与群は、計 6 群設定され、それぞれの用法・用量を以下に示す。

投与レジメン	用法・用量
XELOX (XELOX 群)	オキサリプラチンを day 1 に 130mg/m ² を点滴静注し (3 週間に 1 回)、カペシタビン 1000mg/m ² を 1 日 2 回経口投与 (2 週間投与後、1 週間#休薬) する 1 サイクル 3 週間のレジメンを最大 16 サイクル (48 週間)
FOLFOX4 (FOLFOX4 群)	オキサリプラチンを day 1 に 85mg/m ² を点滴静注し (2 週間に 1 回)、day 1 及び day 2 に LV 200mg/m ² を点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注し、600mg/m ² を点滴静注する 1 サイクル 2 週間のレジメンを最大 24 サイクル (48 週間)
XELOX+プラセボ (XELOX+P 群)	プラセボを点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 130mg/m ² を点滴静注し (3 週間に 1 回)、カペシタビン 1000mg/m ² を 1 日 2 回経口投与 (2 週間投与後、1 週間#休薬) する 1 サイクル 3 週間のレジメンを最大 16 サイクル (48 週間)
FOLFOX4+プラセボ (FOLFOX4+P 群)	プラセボを点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 85mg/m ² を点滴静注し (2 週間に 1 回)、day 1 及び day 2 に LV 200mg/m ² を点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注し、600mg/m ² を点滴静注する 1 サイクル 2 週間のレジメンを最大 24 サイクル (48 週間)
XELOX+本薬 (XELOX+本薬群)	本薬 #7.5mg/kg を点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 130mg/m ² を点滴静注し (3 週間に 1 回)、カペシタビン 1000mg/m ² を 1 日 2 回経口投与 (2 週間投与後、1 週間#休薬) する 1 サイクル 3 週間のレジメンを最大 16 サイクル (48 週間)
FOLFOX4+本薬	本薬 #5mg/kg を点滴静注し、オキサリプラチンを day 1 に 85mg/m ² を点滴静注し (2 週間

新薬承認情報提供時に誤記修正

(FOLFOX4+本薬群)	に1回)、day 1 及び day 2 に LV 200mg/m ² を点滴静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注し、600mg/m ² を点滴静注する1サイクル2週間のレジメンを最大24サイクル(48週間)
---------------	--

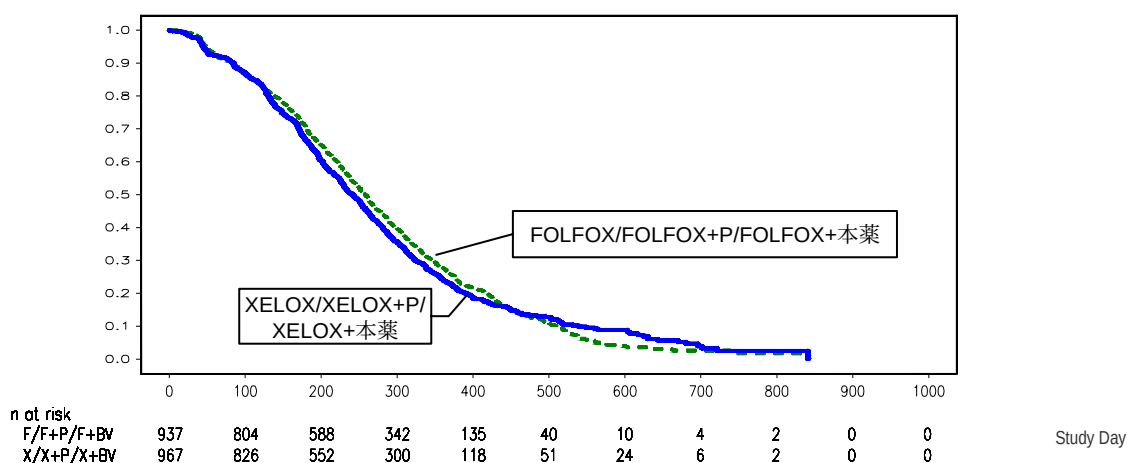
NO16966A 試験(以下、試験 A)においては、XELOX 群に 317 例、FOLFOX4 群に 317 例がランダム化され、NO16966C 試験(以下、試験 C)においては、XELOX+プラセボ(P) 群 350 例、FOLFOX4+プラセボ(P) 群 351 例、XELOX+本薬群 350 例及び FOLFOX4 +本薬群 349 例がランダム化された(計 2,034 例)。



有効性について、総 XELOX 療法群(本薬併用を含む)及び総 FOLFOX4 療法群(本薬併用を含む)における PFS の中央値は、241 日及び 259 日で、総 FOLFOX4 療法群(本薬併用を含む)に対するハザード比は 1.05 (97.5%信頼区間: [0.94, 1.18]) であり、97.5%信頼区間の上限値が、事前に設定した非劣性マージン 1.23 を下回ったため、XELOX 療法(本薬併用を含む)の FOLFOX4 療法(本薬併用を含む)に対する非劣性が示された。なお、総 XELOX 療法群(本薬併用を含む)と総 FOLFOX4 療法群(本薬併用を含む)の PFS に関する成績及び Kaplan-Meier プロット図を下記に示す。

PFS に関する非劣性に関する成績

解析の 位置付け	投与群	PFS の中央値 (イベント数)	ハザード比 [97.5%信頼区間]
主要解析	総 FOLFOX4 療法群 (本薬併用を含む) [FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+本薬群]	259 日 (768)	HR=1.05 [0.94, 1.18]
	総 XELOX 療法群 (本薬併用を含む) [XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群]	241 日 (779)	
副次的解析	FOLFOX4+プラセボ群 (本薬併用を含まず)	241 日 (530)	HR=1.06 [0.92, 1.22]
	XELOX 療法+プラセボ群 (本薬併用を含まず)	220 日 (529)	
探索的解析	FOLFOX4+本薬群	285 日 (238)	HR=1.04 [0.84, 1.27]
	XELOX+本薬群	281 日 (250)	

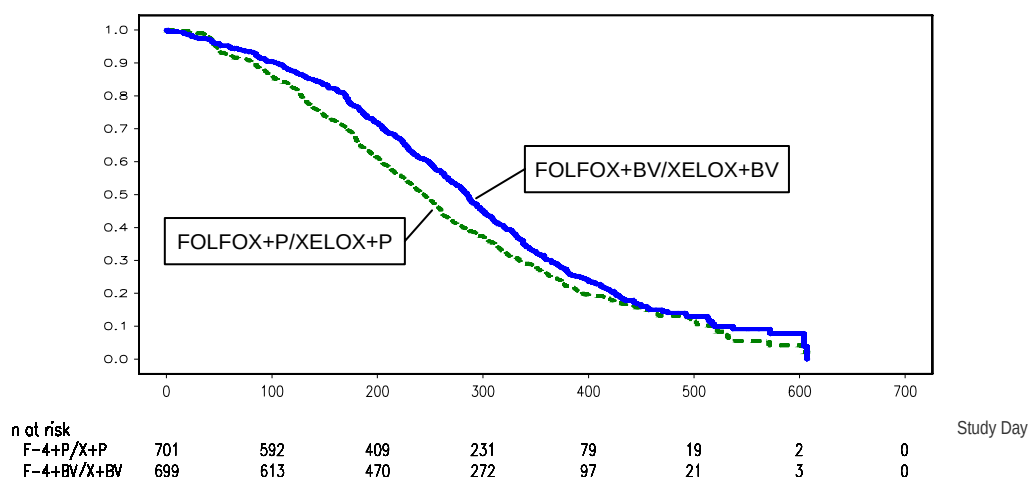


PFS (XELOX 療法群<本薬併用含む>及び FOLFOX4 療法群<本薬併用含む>)
(申請者作成、P：プラセボ)

また、化学療法(FOLFOX4 又は XELOX)+本薬群及び化学療法(FOLFOX4 又は XELOX)+プラセボ群における PFS の中央値は、それぞれ 285 及び 244 日で、化学療法+プラセボ群に対するハザード比は 0.83 (97.5%信頼区間:[0.72, 0.95])、 $p=0.0023$ 、log-rank 検定)であり、化学療法+プラセボ群に対する化学療法+本薬群の優越性が示された。なお、化学療法+プラセボ群と化学療法+本薬群の PFS に関する成績及び Kaplan-Meier プロット図を下記に示す。なお、サブグループ解析ではあるが、FOLFOX4+本薬群の FOLFOX4+プラセボ群に対する優越性は認められなかった(ハザード比 0.89(97.5%信頼区間:[0.73, 1.08]、 $p=0.1871$ 、log-rank 検定)。

PFS に関する優越性に関する成績

解析の位置付け	処置群	PFS の中央値 (イベント数)	ハザード比 [97.5%信頼区間] p 値 (log-rank 検定)
主要解析	化学療法+プラセボ群 [FOLFOX4+P 及び XELOX+P]	244 日 (547)	HR=0.83 [0.72, 0.95] $p=0.0023$
	化学療法+本薬群 [FOLFOX4+本薬及び XELOX+本薬]	285 日 (513)	
副次的解析	XELOX+プラセボ群	225 日 (270)	HR=0.77 [0.63, 0.94] $p=0.0026$
	XELOX+本薬群	282 日 (258)	
副次的解析	FOLFOX4+プラセボ群	261 日 (277)	HR=0.89 [0.73, 1.08] $p=0.1871$
	FOLFOX4+本薬群	286 日 (255)	



PFS（化学療法+本薬 vs. 化学療法+プラセボ群）
（申請者作成、P：プラセボ、BV：本薬）

本試験において、最終投与から 28 日以内の治療関連死は、FOLFOX4+プラセボ群、FOLFOX4+本薬群、XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群の順に 5/336 例（1.5%）、6/341 例（1.8%）、5/339 例（1.5%）、8/353 例（2.3%）に認められた。

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+本薬群 353例 n, (%)
治療関連死	7 (2.1%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	8 (2.3%)
最終投与から28日以内の死亡	7 (2.1%)	14 (4.1%)	9 (2.7%)	19 (5.4%)
最終投与から28日以内の治療関連死	5 (1.5%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	8 (2.3%)

本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

9) 海外第Ⅱ相 IFL 療法試験（試験番号 E2200、Ann Oncol 17: 1399-403, 2006、実施期間：2000 年 11 月～2002 年 2 月）

未治療の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 55 例）に、本薬と IFL 療法を併用投与時の有効性と安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検臨床試験が、海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、IFL は、Saltz レジメン（塩酸イリノテカン 125mg/m² 点滴静注、5-FU 500mg/m² 及び LV 20mg/m² 急速静注を週 1 回、4 週間投与し、2 週間休薬する 1 サイクル 6 週間のレジメン）とされたが、Saltz レジメンを用いた他の臨床研究において報告された安全性の問題から、実施計画書が変更され、試験中の 20 年 月 日以後は、塩酸イリノテカン及び 5-FU の用量を減量することとされ（塩酸イリノテカン 100mg/m²、5-FU 400mg/m² 及び LV 20mg/m²）、本薬は 1 回 10mg/kg を 2 週毎に併用投与することとされた。

92 例の患者が本試験に登録され、未投与例 5 例を除いた 87 例が安全性解析対象とされ、不適格例 6 例を除いた 81 例が有効性解析対象とされた。なお、最初の 20 例には IFL 療法として Saltz レジメンが実施されたが、プロトコル変更以後に登録された 72 例は減量され

た IFL が実施された。

81 例中 53 例に再発又は病勢進行が認められ、主要評価項目の PFS の中央値は、10.0 カ月（95%信頼区間：[8.4, カ月, 12.2 カ月]）であった。20 年 月 日報告書作成時点で全生存期間（中央値）は得られていない。

安全性について、治療関連死として脳血管虚血による死亡が 1 例報告され、本薬との因果関係は否定できないと判定された。また、当該症例以外に腸穿孔による死亡が 1 例報告されている。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

10) 海外第Ⅲ相 FOLFOX4 療法併用試験（試験番号 E3200、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月）

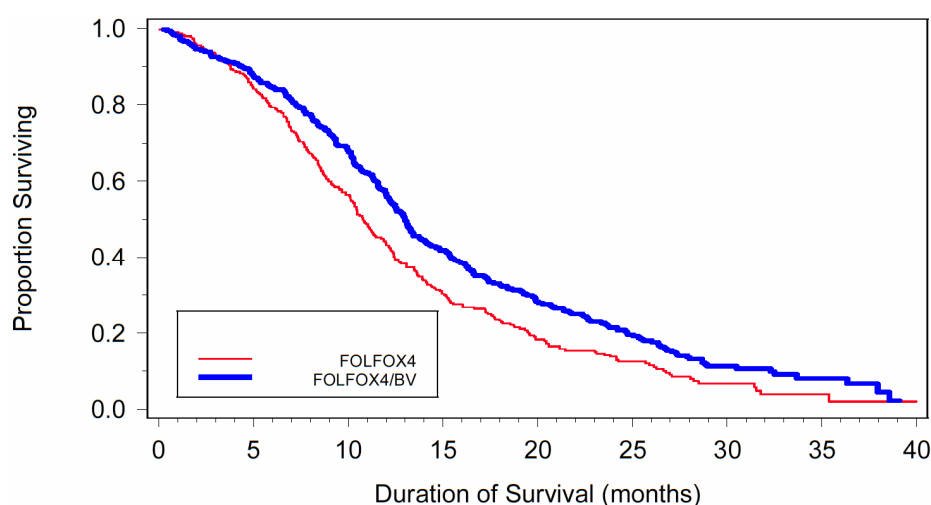
既治療（フッ化ピリミジンを中心とする治療と塩酸イリノテカンを中心とする治療〔単独又は併用〕）の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 各群約 293 例、計 880 例）に、FOLFOX4、FOLFOX4 と本薬の併用療法及び本薬単独療法の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化非盲検臨床試験が海外 220 施設で The Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）により実施された。

用法・用量は、FOLFOX4（day 1 にオキサリプラチン 85mg/m²、day 1 及び 2 に LV 200 mg/m² 点滴静注及び 5-FU 400mg/m² 急速静注後 600mg/m² 点滴持続静注）を 2 週間毎に実施することとされ、本薬は 1 回 10mg/kg を 2 週毎に点滴静注することとされた。

初期の安全性評価を行うため、各群に 50 例の症例の登録後、登録を中断するとの規定に従い、初期安全性評価が行われた。ECOG データモニタリング委員会（ECOG IDMC）による評価の結果、プロトコルについて特段の変更は求められず、症例の集積が再開された。また、第 1 回目の有効性に関する中間解析に先立ち、ECOG IDMC は、本薬単独群の OS が、他の治療群と比較して短い可能性があるとして指摘し、本薬単独群への登録が中止された。その後、327 例の死亡が認められた時点で、第 1 回目の有効性に関する中間解析が実施され、ECOG IDMC は、試験の継続を勧告した。さらに、416 例の死亡が認められた時点で、第 2 回目の中間解析が実施され、FOLFOX4+本薬群の OS は、FOLFOX4 療法群に対する有意な延長を示した（ハザード比 0.74、p=0.0024、log-rank 検定）。また、p 値は、事前に設定した基準である 0.0097 を下回っていた。

本試験では、最終的に FOLFOX4 群 292 例、FOLFOX4+本薬群 293 例、本薬単独群 244 例において有効性評価が行われた。

有効性について、主要評価項目の OS の中央値は、FOLFOX4 群及び FOLFOX4+本薬群で、それぞれ 10.8 カ月及び 13.0 カ月であり、FOLFOX4 に対する有意な延長を示した（層別ハザード比 0.751 [95%信頼区間：0.632, 0.893]、p=0.0012、log-rank 検定）。なお、本薬単独群の OS の中央値は 10.2 カ月であった。投与前の危険因子（放射線療法、年齢、性別、人種、ECOG Performance Status、放射線治療、転移臓器数、ベースライン時の CEA 値、標的病変の最長径の合計）に関わらず、FOLFOX4+本薬群は FOLFOX4 群に対する OS の延長傾向が認められた。



E3200 試験における全生存期間（申請者作成、BV：本薬）

FOLFOX4 群及び FOLFOX4+本薬群において、副次評価項目の PFS の中央値はそれぞれ 4.5 カ月及び 7.5 カ月であり、本薬の併用により有意な延長を示した（層別ハザード比 0.518 [95%信頼区間：0.42, 0.65]、 $p < 0.0001$ 、log-rank 検定）。なお、本薬単独群では 2.5 カ月であった。

奏効割合（最良効果としての完全奏効又は部分奏効の割合）は本薬単独群 3.3%、FOLFOX4 群 8.6%、FOLFOX4+本薬群 22.2%であったが、奏効期間はそれぞれ 5.7 カ月、6.0 カ月及び 6.2 カ月であった。

安全性について、FOLFOX4 群 259/285 例（90.9%）、FOLFOX4+本薬群 254/287 例（88.5%）、本薬単独群 211/234 例（90.2%）の死亡が試験期間中又は観察期間中に認められた。死因は、FOLFOX4 群では病勢進行 208 例、その他 8 例、不明 7 例、未記載 36 例、FOLFOX4+本薬群では病勢進行 197 例、病勢進行と治験薬投与による敗血症症候群・発熱性好中球減少症 1 例、その他、不明 各 7 例、未記載 42 例、本薬単独群では病勢進行 161 例、その他、不明 各 7 例、未記載 36 例であった。

試験実施計画書の規定された投与から 30 日以内の死亡は、FOLFOX4 群 11/285 例（3.9%）、FOLFOX4+本薬群 18/287 例（6.3%）、本薬単独群 20/234 例（8.5%）であった。

因果関係の否定できない致死性的転帰に至った有害事象は、FOLFOX4 群では認められず、FOLFOX4+本薬群では 1 秒量（FEV₁）低下、肺臓炎/肺浸潤、中枢神経系からの出血 各 1 例、本薬単独群では低酸素症、中枢神経系からの出血、心筋虚血、創傷感染、ビリルビン上昇であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

本薬の継続試験として、以下の海外二試験が参考資料として提出された。

11) 海外継続投与試験（試験番号 AVF2540g 試験、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月）

ランダム化比較臨床試験（AVF2107g、AVF2192g 又は AVF2119g、以下、前試験）で本薬が投与され終了した患者又は AVF2107g 及び AVF2192g 試験でプラセボが投与された患者を対象に、任意で本薬の長期継続投与時の安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検継続投与試験が、海外 56 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれの前試験で用いられた本薬の投与量又は本試験開始前観察時の体

重に基づいて親試験の投与量と薬理学的に同等の投与量（mg/kg/週）とされ、投与期間は最長2年間とされた。

総投与例は104例であり、全例が安全性解析対象とされた。本試験において、死亡は20例認められ、死因はすべて病勢進行とされた。また、本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

12) 海外継続投与試験（試験番号 AVF0778g 試験、Proc. Soc. Oncol. 2002; 21: 9a、実施期間：19■年■月～20■年■月）

第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験（AVF0737g、AVF0757g、AVF0761g、AVF0775g、AVF0776g及びAVF0780g）で本薬が投与され、各試験終了時に病勢の進行を認めなかった患者56名を対象に、任意で継続投与を行い、長期投与に関する安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検継続投与試験が、海外12施設で実施された。

用法・用量は、それぞれの前試験で用いられた本薬の用量又はそれと薬理学的に同等（mg/kg/週）の用量が本試験における投与量とされ、1年間の投与期間（投与期間1）の後、本薬の投与を行わない6カ月の観察期間が設定され、その後更に1年間の投与期間（投与期間2）が設定された。

本試験には56例が登録され、全例が解析対象とされた。本試験において、死亡は7例に認められた。死因は疾患進行6例、好中球減少症を伴う敗血症1例であり、好中球減少症を伴う敗血症を発症した症例と病勢進行の症例1例は本薬の最終投与30日以内に死亡した。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

結腸・直腸癌以外の癌腫を対照とした、以下の海外四試験が参考資料として提出された。

13) 既治療転移性乳癌に対するカペシタビン併用海外第Ⅲ相試験（試験番号 AVF2119g 試験、J Clin Oncol 2005; 23: 792-9、実施期間：2000年11月～2002年■月）

既治療の転移性乳癌患者462例における本薬（15mg/kgを3週間隔で投与）とカペシタビンの併用による反復投与時の安全性を、カペシタビン単独投与の場合と比較検討することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化比較臨床試験が、海外96施設で実施された。

本試験において、死亡はカペシタビン群11/215例（5.1%）、カペシタビン+本薬群11/229例（4.8%）に認められた。死因は、カペシタビン群では、病勢進行9例、有害事象3例（心停止、肺塞栓と推定）、カペシタビン+本薬群では、病勢進行10例、有害事象1例（敗血症）であった。また、カペシタビン+本薬群では、病勢進行後に本薬単独又は他の化学療法で試験を継続し、継続中に認められた死亡は8/70例で、死因はすべて病勢進行であった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

14) 進行非小細胞性肺癌に対する CBDCA/PTX 療法併用海外第Ⅱ相試験（試験番号 AVF0757g 試験、J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91、実施期間：19■年■月～19■年■月）

局所的進行若しくは転移性（StageⅢb/Ⅳ）又は再発性の非小細胞肺癌症例98例における本薬（7.5又は15mg/kgを3週間隔で投与）とCBDCA/PTX療法（以下、CBDCA/PTXと略す。）の併用による反復投与時の有効性と安全性を、CBDCA/PTX単独の場合と比較検討することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化比較臨床試験が、海外12施設で実施

された。

本試験には 99 例が登録され、投与前に脳転移が認められ投与されなかった 1 例を除く 98 例が安全性解析対象とされた。

試験期間中に直接病勢の進行に関連しなかった有害事象による 9 例の死亡(CBDCA/PTX 群 1/32 例、CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 群 4/32 例、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 群 4/34 例)が認められ、本薬が投与された 8 例中 5 例(症例 No.#X15、#X16、#X17、#X18、#X19)は本薬との因果関係が否定されず、この 5 例の死因はすべて出血に関連しているものとされた。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

15) 再発転移性乳癌に対する海外第Ⅱ相試験(試験番号 AVF0776g 試験、公表論文なし、実施期間：19■年■月～20■年■月)

既治療の転移性乳癌患者 75 例における本薬単独投与(3、10 又は 20mg/kg を 2 週間隔で投与)による有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検臨床試験が、海外 96 施設で実施された。

本試験には 75 例が登録され、全例(3mg/kg 群 18 例、10mg/kg 群 41 例、20mg/kg 群 16 例)が安全性解析対象とされた。治験薬に関連する死亡例はなかった。病勢進行で 47 例(63%)が死亡した(3mg/kg/群 12 例、10mg/kg 群 24 例、20mg/kg 群 11 例)。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

16) 内分泌療法無効の前立腺癌患者に対する海外第Ⅱ相試験(試験番号 AVF0775g 試験、公表論文なし、実施期間：19■年■月～19■年■月)

内分泌療法無効の前立腺癌患者 15 例における本薬単独投与(3、10 又は 20mg/kg を 2 週間隔で投与)による有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検臨床試験が、海外 1 施設で実施された。15 例中 9 例が病勢進行で中止した。試験期間中に死亡例はなかった。本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<機構における審査の概略>

1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について

機構は、提出された臨床試験の結果について以下に示す検討を行った結果、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、従来の化学療法に本薬を上乗せすることによる臨床的な有効性が認められると判断した。ただし、一次治療において本薬と併用する最適な化学療法(レジメン)については更なる検討が必要であると判断した。

(1) 未治療例について

機構は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者での未治療例(以下、一次治療例と記載する。)を対象とした臨床試験のうち、本薬の有効性を示す重要な試験は海外 AVF2107g 試験及び NO16966 試験であると考えた。

なお、承認申請時において NO16966 試験は進行中であり、当該試験の解析結果は「最終解析結果速報」として、承認申請後の 20■年■月■日に提出された。

新薬承認情報提供時に置き換えた

①AVF2107g 試験について

本試験成績は、米国及び欧州における本薬の承認申請において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の一次治療例に関する有効性の主な根拠となったものである。

本試験では、OS 及び PFS について、IFL に対する本薬の上乗せ効果が認められた (OS : 層別ハザード比 0.660、 $p < 0.0001$ 、PFS : 層別ハザード比 0.714、 $p < 0.0001$)。

機構は、本試験の OS の結果解釈にあたり、IFL+プラセボ群においては、試験期間中の二次治療移行例の割合が IFL+本薬群より低かったことから (IFL+プラセボ群 12.9%、IFL+本薬群 35.6%)、二次治療の施行状況を確認した。その結果、IFL+本薬群は病勢進行が認められた症例の多くが、本薬の投与を継続するため、on study (試験期間) として二次治療を受け、一方 IFL+プラセボ群は病勢進行が認められた症例の多くが、on study よりも観察・検査が少ない off study (フォローアップ期間) に移行して二次治療を受けていた。試験期間と試験期間終了後のフォローアップ期間を区別せずに二次治療として何らかの化学療法を受けた症例数の割合は、両群でほぼ同様の割合 (IFL+プラセボ群 64.5% (265/411 例)、IFL+本薬群 69.4% (279/402 例)) であることを確認した。

機構は、本試験結果から、本薬は、IFL との併用において、本薬の上乗せ効果が認められ、一次治療例での有効性が認められると判断した。

②NO16966 試験について

機構は、本試験の結果から、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の一次治療例において本薬を化学療法 (FOLFOX4 又は XELOX) と併用した場合、本薬の上乗せ効果は PFS を指標として、認められると判断した。

しかし、各化学療法での上乗せ効果を評価したサブグループ解析の結果、XELOX との併用では、本薬の上乗せ効果は有意であったが、FOLFOX4 との併用では、本薬の上乗せ効果は有意でなかった (下表参照)。

PFS に関する優越性検定の結果

解析の位置付け	処置群	PFS の中央値 (イベント数)	ハザード比 [97.5%信頼区間] p 値 (log-rank 検定)
主要解析	化学療法+プラセボ群 [FOLFOX4+プラセボ/XELOX+プラセボ]	244 日 (547)	HR=0.83 [0.72, 0.95] p=0.0023
	化学療法+本薬群 [FOLFOX4+本薬/XELOX+本薬]	285 日 (513)	
副次的解析	XELOX+プラセボ群	225 日 (270)	HR=0.77 [0.63, 0.94] p=0.0026
	XELOX+本薬群	282 日 (258)	
	FOLFOX4+プラセボ群	261 日 (277)	HR=0.89 [0.73, 1.08] p=0.1871
	FOLFOX4+本薬群	286 日 (255)	

機構は、本サブグループ解析の結果を踏まえ、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果について、申請者に見解を求めた。

申請者は、NO16966 試験について、以下に示す追加解析を行い、本薬と併用する化学療法として最も推奨できるレジメンは FOLFOX4 であると説明した。

- i) PD が確認される日の 1 カ月前以降にも本薬を継続して投与されていた症例の割合は、AVF2107g 試験では 77%であるのに対し、本試験では 45%であったことが、本試験において本薬の効果が十分発揮されなかった理由の一つであると考える。
- ii) 本試験の PFS のイベントの定義 (治療開始後に病勢進行が最初に確認された日 (又は死亡日)) を、AVF2107g 試験のイベントの定義 (治療中止から 28 日以内の病勢進

行確認日（又は死亡日）に変更すると、ハザード比は 0.63 ($p<0.0001$) となった。

iii) 本試験のうち、NO16966A 試験 (XELOX と FOLFOX4 の非盲検比較試験) の FOLFOX4 群と、NO16966C 試験 (FOLFOX4+プラセボ、FOLFOX4+本薬、XELOX4+プラセボ、XELOX4+本薬群の 2×2 要因の国際共同ランダム化二重盲検比較試験) の FOLFOX4+プラセボ群の併合群と、FOLFOX4+本薬群とを、PFS を指標として比較した結果、ハザード比は 0.82 ($p=0.008$) であり、本薬の有意な上乗せ効果が認められた。

iv) FOLFOX4+プラセボ群における「術後補助化学療法あり」の患者 85 例の PFS 中央値は 335 日であり、例外的な高値を示した。この原因について患者背景を検討した結果、各群の「術後補助化学療法あり」の患者の背景因子を比較した結果、FOLFOX4+プラセボ群では、最初に結腸・直腸癌と診断されてから本試験に登録されるまでの期間及び術後補助化学療法終了から本試験に登録されるまでの期間が、FOLFOX4+本薬群よりも約 5 カ月長かった。したがって、FOLFOX4+プラセボ群に予後良好の症例が割付けられ、患者背景に偏りがあったと考えられた。そこで、FOLFOX4+プラセボ群の「術後補助化学療法あり」の患者 85 例を除いて再解析した結果、ハザード比は 0.72 ($p=0.0009$) であり、有意な上乗せ効果が認められた。

機構は、FOLFOX4 と本薬の併用時の、本薬の上乗せ効果について、以下のように考える。

機構は NO16966C 試験の結果から、一次治療例における本薬の化学療法への上乗せ効果は示されているものの、サブグループ解析の結果からは、本薬と併用する化学療法の内容により本薬の上乗せ効果が異なることが示唆されたと判断した。

機構は、本薬の上乗せ効果が FOLFOX4 では「有意」とはいえないというサブグループ解析の結果から、『FOLFOX4 との併用時には本薬の上乗せ効果がない』と結論することはできないと考える。FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が真に XELOX への本薬の上乗せ効果よりも低いのか、又は他の要因が影響したために、上乗せ効果が「有意」とはいえない結果が得られたのかは明確ではなく、今後、本薬を一次療法例に用いる場合に最も推奨される化学療法レジメンや、本薬と FOLFOX4 の併用療法レジメンの臨床的位置付けを明確にしていける必要があると考える。

なお、機構は、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果の検討に関して、申請者の行った上記 i) ～iv) の追加解析は、事前に計画された解析ではなく、また解析内容にも問題点があると考ええる。

国内における一次治療での本薬の臨床的位置付けについては「4.3 3) 本薬の臨床的位置付けについて」の項で記載する。

③他の臨床試験成績について

他の臨床試験における本薬の有効性は以下のとおりであった。

イリノテカンを含む治療が不適と考えられた患者を対象に、5-FU/LV と 5-FU/LV+本薬を比較した海外第Ⅱ相試験の AVF2192g 試験においては、主要評価項目である OS での本薬の上乗せ効果は認められなかったが (ハザード比 0.766、 $p=0.0942$)、副次評価項目である PFS を指標とした場合では本薬の上乗せ効果が認められた (ハザード比 0.496、 $p=0.0002$)。

5-FU/LV に本薬を併用した海外第Ⅱ相試験の AVF0780g 試験においては、主要評価項目である PFS を指標として、5-FU/LV に対する本薬 5 mg/kg の上乗せ効果が認められた (層

別ハザード比 0.44、log-rank 検定 $p=0.005$)。

また、一次治療例を検討した海外臨床試験である AVF0780g 試験(5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV 群 36 例)、AVF2192g 試験(5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 104 例、5-FU/LV+プラセボ群 105 例)、AVF2107g 試験(第三群である 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 110 例、第一群のうち第三群と同時期に登録された IFL+プラセボ群 100 例)について、5-FU/LV+本薬群 計 249 例と、対照群 計 241 例の併合解析が実施されている(J Clin Oncol 23: 3706-12, 2005)。この結果、対照群(bolus 5-FU/LV 及び IFL)の OS 中央値は 14.59 カ月、bolus 5-FU/LV+本薬群は 17.94 カ月であり、OS の延長が示された(層別ハザード比 0.74、 $p=0.0081$; log-rank 検定)。

以上の結果は、AVF2107g 試験と NO16966 試験で示された、一次療法例に対して本薬と化学療法を併用した場合の結果と矛盾はなく、本薬の有効性(化学療法への上乗せ効果)を補完するものと機構は考える。

(2) 二次治療以降の治療について

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者での二次治療以降の治療(以下、既治療例)についての成績は、ECOG が実施した E3200 試験において報告されている。

当該試験は、フッ化ピリミジン系薬剤及びイリノテカンの治療歴を有する進行・再発結腸・直腸癌患者を対象として、FOLFOX4 への本薬 10mg/kg の上乗せ効果が検討された。

主要評価項目である OS の中央値は、FOLFOX4 群 10.8 カ月、FOLFOX4+本薬 10mg/kg 群 13.0 カ月であり、有意な上乗せ効果が認められた(層別ハザード比 0.751、 $p=0.0012$; log-rank 検定)。また、副次評価項目の PFS の中央値は、FOLFOX4 群 4.5 カ月、FOLFOX4+本薬群 7.5 カ月であり、有意な上乗せ効果が認められた(層別ハザード比 0.518、 $p<0.0001$ 、log-rank 検定)。奏効率は、FOLFOX4 群 8.6%(25/292 例)、FOLFOX4+本薬群 22.2%(65/293 例)であった($p<0.0001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

機構は、E3200 試験で示された本薬の有効性は、既存治療の内容(過去に施行された化学療法のレジメンや目的)により異なる可能性があると考え、申請者に既存治療の内容の詳細について説明を求めた。

申請者は、既存治療の詳細な内容は不明であったが、当該試験の組入れ患者の 96.4%(453 例)が、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者であったと回答した(機構注: E3200 試験の適格基準では、「術後補助化学療法を施行して 6 カ月以内に再発した症例」を「既存治療例」として組入れ可能であった。)。また、申請者が、当該 453 例の OS について解析した結果、FOLFOX4 群 10.8 カ月、FOLFOX4+本薬群 13.0 カ月であり、有意な上乗せ効果が認められた(ハザード比 0.743、 $p=0.0030$; log-rank 検定)。

機構は、当該 453 例での既存治療の詳細な内容が不明であるものの、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のうち、フッ化ピリミジン系薬剤及び塩酸イリノテカンを用いた後の進行・再発例において、有効性について FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果は認められたと判断した。

(3) 組織型について

機構は、結腸・直腸癌の組織型と有効性の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験に組み入れられた患者に

ついて、組織型毎に OS の中央値、24 カ月生存割合、PFS の中央値、奏効割合を提示した上で、大多数が adenocarcinoma (腺癌) であったため (adenocarcinoma 637 例、mucinous adenocarcinoma 42 例、adenosquamous carcinoma 1 例、その他 3 例) 組織型と有効性との関係についての結論を導き出せなかったと回答した。

機構はこれを了承した。

(4) 血清 VEGF 濃度と有効性について

本薬投与により、用量依存性に血清 VEGF 濃度は上昇することが海外 AVF0737g 試験及び AVF0761g 試験で示されている。一方、国内 JO18157 試験 18 例においては、10 mg/kg 群の平均 VEGF 濃度は 5mg/kg 群よりも低く、濃度依存的な上昇は認められていない。国内臨床試験と海外臨床試験における VEGF 濃度を指標とした用量反応の違いについて、申請者は以下のように説明している。

各群の検討症例が少数であるため、各群の血清中ベバシズマブ濃度のばらつきや、併用薬剤の違いによる影響について結論付けることはできない旨を説明した。また、血中 VEGF 濃度の測定法が国内外で異なっていたことから (海外：血清/血漿中総 VEGF 濃度 (ベバシズマブ結合型とベバシズマブ非結合の遊離型の総 VEGF 濃度)、国内：血清中ベバシズマブ濃度 (ベバシズマブ非結合の遊離型 VEGF 濃度)、海外と国内試験間での血中 VEGF 濃度推移と有効性の関係の検討はできない。

機構は、血中 VEGF 濃度について国内外の臨床試験ではいずれも測定上の問題があり、測定データを評価することは困難であるとの回答を得ており (「4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」の項参照)、当該内容について考察できるものではないと考える。製造販売後において血中 VEGF 濃度と有効性との関連について薬理学的手法により解明することが望ましいと考える。

(5) 脳転移症例について

固形癌患者を対象とした海外 AVF0737g 試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で脳出血を認めた例が報告され、以降の臨床試験では脳転移を有する患者が試験対象から除外されたため、脳転移部に対する有効性については評価されていない。

2) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象には、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血、血栓・塞栓症、高血圧、可逆性後白質脳症症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)、タンパク尿、心毒性 (うっ血性心不全)、infusion reaction、があり、本薬の使用にあたってはこれらに十分に注意する必要があると考える。また、製造販売後調査では、いずれの有害事象についても重点的に情報収集する必要があると考える。

加えて、米国及び欧州の規制当局より指示を受けて Genentech 社及び Roche 社が実施している安全性に関わる情報収集の結果等、新たに得られたデータは、国内の医療現場に対しても速やかに情報提供する必要があると考える。

以下、各有害事象の項目毎に記載を行う。NO16966 試験については、いずれも「最終解析結果速報」として、承認申請後の 20■年■月■日に提出されたデータに基づいて記載を行う。

(1) 消化管穿孔

海外での主な臨床試験における消化管穿孔の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	消化管穿孔の発現例数 (%)
AVF2107g 試験	IFL+本薬	8/392 例 (2.0%)
	IFL+プラセボ	0/397 例 (0%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	2/100 例 (2.0%)
	5FU/LV+プラセボ	0/104 例 (0%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	5/287 例 (1.7%)
	FOLFOX4	0/285 例 (0%)
	本薬単独	4/234 例 (1.7%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	1/341 例 (0.3%)
	FOLFOX4+プラセボ	0/336 例 (0%)
	XELOX+本薬	3/353 例 (0.8%)
	XELOX+プラセボ	2/339 例 (0.6%)

以上のいずれの試験結果においても、本薬群において消化管穿孔の発現頻度が高い可能性が示されている。また、申請者が AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び国内 JO18157 試験（20■年■月■日データカットオフ）の四試験での本薬投与例を対象に安全性統合解析を行った結果では、708 例中 11 例（1.6%）の症例に消化管穿孔が認められた。海外の製造販売後のデータでは、20■年■月（第 2 回 PSUR appendix 8h p.1445-p.1525）までに「消化管穿孔（疑い含む）」として報告された症例数は 203 例（そのうち 48 例が死亡）であった。

また、結腸・直腸癌以外の患者（肺癌、乳癌等）においても、消化管穿孔は認められており、20■年■月現在で本薬を投与した 2,530 例中 17 件報告されている（発現頻度は 0.67% 前後）。更に、卵巣又は原発性腹膜癌を対象とした臨床試験（AVF2949g 試験）において 44 例中 11 例に消化管穿孔が認められ症例登録が中止された。

以上より、機構は、本薬による消化管穿孔発現の危険性があることは複数のデータから示されており、上記の海外でのデータでは消化管穿孔の発現頻度は最大で 2%前後と考える。

一方、国内においては、安全性確認試験として実施中の JO18158 試験で、1 例（4■歳の男性結腸癌患者（症例 No.# X20）で消化管穿孔が報告された（症例報告 ■■■■■））。現時点では日本人患者における消化管穿孔の発現頻度について明確な結論を得ることはできない。製造販売後においては、国内での消化管穿孔の発現頻度等について調査する必要があると考える。

次に、機構は、消化管穿孔は致死的な転帰に至る可能性が高い重大な副作用であるため、本薬投与後の消化管穿孔発症の危険因子について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腹腔内炎症（胃潰瘍、腫瘍壊死、憩室炎又はがん化学療法に関連する大腸炎等）が示唆されるものの、消化管穿孔の因果関係は明らかではない。また、本薬の最新安全性解析（BRiTE 試験（機構注：治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした米国の市販後使用実態を観察する臨床試験））において、未処置の原発巣を有する患者、本薬投与前 1 カ月以内に大腸ファイバー検査を行った患者、及び術後放射線療法を実施した患者では消化管穿孔の発現頻度が若干上昇したとの報告（ASCO2006 abstract #3535）は確認したが、現時点では、事前に高危険集団を予測する因子は明らかではない。

消化管穿孔の重篤化を予防するための方策として、消化管穿孔を早期発見し、適切な対処を行うことが重要と考え、添付文書に警告、注意喚起をするとともに、情報提供を徹底する。

新薬承認情報提供時に置き換えた

機構は BRiTE 試験の情報を含め、現時点得られている情報を医療現場に提供する旨の申請者の回答を、概ね了承した。また、機構は、今後も消化管穿孔の危険因子についての検討が必要と考え、製造販売後の調査においては、日本人での消化管穿孔の危険因子に関する考察を行う必要があると考える。

(2) 創傷治癒遅延

海外での主な臨床試験における創傷治癒遅延（術後出血を含む）の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	創傷治癒遅延の発現例数
AVF2107g 試験	IFL+本薬	5/60 例 (8.3%)
	IFL+プラセボ	1/44 例 (2.3%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	5/15 例 (33.3%)
	5FU/LV+プラセボ	0/3 例 (0%)
E3200 試験*	FOLFOX4+本薬	—
	FOLFOX4 単独	—
	本薬単独	—
NO16966 試験**	FOLFOX4+本薬	9/341 例 (2.6%)
	FOLFOX4+プラセボ	4/336 例 (1.2%)
	XELOX+本薬	3/353 例 (0.8%)
	XELOX+プラセボ	3/339 例 (0.9%)

*：詳細不明であり、現在確認中である

**：創傷を有した症例若しくは手術を行った症例の割合は照会中

申請者は、海外での市販後において当該有害事象に関して、参考となるデータはなく、国内 JO18157 試験で 18 例中 3 例に「処置後出血」（いずれも Grade 3 未満）が認められ、JO18158 試験では創傷治癒遅延に該当する症例は認められなかった（2006 年 3 月 31 日データカットオフ）と説明している。

申請者は以上の結果を踏まえ、本薬投与後に手術を計画する場合には、血清中ベバシズマブの半減期が約 20 日であることを考慮し、本薬最終投与から十分な期間経過後に手術することが望ましいと説明し、当該内容については添付文書での警告等で注意喚起を行い情報提供を徹底する旨を説明している。

機構は、申請者の当該対応は妥当なものとして了承した。

なお、欧州規制当局の指示による製造販売後の検討事項として、創傷治癒遅延が起こりやすいと考えられる糖尿病を持つ患者について、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験のデータを用いて考察がなされており、機構は現在詳細について照会中である。

(3) 血栓・塞栓症

海外での主な臨床試験における血栓症の発現頻度は以下のとおりである。機構は、血栓症については動脈血栓と静脈血栓と病因や臨床的な徴候が異なるため、動脈血栓と静脈血栓が区別可能な場合には区別することとした。

	動脈血栓塞栓症発現割合		静脈血栓塞栓症発現割合	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
AVF0780 g 試験	0/35 例 (0%) (5mg 群)	1/36 例 (2.8%)	9/35 例 (25.7%) (5mg 群)	2/36 例 (5.6%)
	2/33 例 (6.1%) (10mg 群)		2/33 例 (6.1%) (10mg 群)	
AVF2107g 試験	14/392 例 (3.6%)	5/397 例 (1.3%)	68/392 例 (17.3%)	62/397 例 (15.6%)
AVF2192g 試験	10/100 例 (10.0%)	5/104 例 (4.8%)	9/100 例 (9.0%)	14/104 例 (13.5%)

E3200 試験*	3/287 例 (1.0%) (FOLFOX+本薬群)	1/285 例 (0.4%)	10/287 例 (3.5%) (FOLFOX+本薬群)	7/285 例 (2.5%)
	2/234 例 (0.9%) (本薬単独群)		1/234 例 (0.4%) (本薬単独群)	
NO16966C 試験	17/690 例 (2.5%)	10/675 例 (1.5%)	92/690 例 (13.3%)	64/675 例 (9.5%)

*：E3200 試験は Grade 3 以上

また、申請者が実施した併合解析データとして以下が提出された。

- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験（20 年 月 日データカットオフ）の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果、Grade 3 以上の動脈系血栓・塞栓症事象は併合解析対象例の 7.8%（55/708 例）で発現していた（機構注：本解析では静脈系血栓・塞栓については言及されていない）。当該併合解析において、1%以上に発現した血栓・塞栓症に関する有害事象は、失神（3.0%）、心筋梗塞（1.7%）、脳血管発作（1.1%）、胸痛（1.0%）であった。
- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験、AVF2119g 試験、AVF0757g 試験の 5 試験に組み入れられた計 1,745 例を対象に統合解析を行った結果、動脈血栓・塞栓症事象の発現割合は、化学療法+本薬群では 4.9%（49/1,004 例）、化学療法単独群では 2.3%（17/741 例）であった。また、動脈血栓・塞栓症事象発現の危険因子を解析した結果、本薬の治療あり、65 歳以上、動脈血栓症の既往あり（一過性脳虚血発作、脳血管障害、心筋梗塞等）が高リスクであった。
- AVF2192g、AVF2107g 及び E3200 試験において発現した Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症の発現率は化学療法+本薬群が高かった（化学療法単独又は化学療法+プラセボ群 1.4%〔11/786 例〕 vs. 化学療法+本薬群 2.6%〔26/1,013 例〕）。
- 国内試験においては、動脈系及び静脈系の血栓塞栓症の発現は認められなかった。

申請者は、以上の結果から、本薬を併用した化学療法においては、化学療法単独に比較して、動脈血栓塞栓症、静脈血栓症のいずれも発症しやすい傾向にあることが示唆されると考察している。また、高齢者又は動脈血栓塞栓症の既往が危険因子であることが示唆されていることから、添付文書に警告及び注意喚起を行うとしている。

機構は、本薬投与が血栓・塞栓症を起こす機序は現時点では不明であるものの、①本薬の使用に伴い血栓・塞栓症の発現割合が高くなる可能性があること、②動脈血栓塞栓症事象の発現は本薬を投与する治療期間中のいかなる時点でも起こり得ることが臨床試験結果により示唆されていること、③結腸・直腸癌患者では、乳癌や肺癌と並び静脈血栓塞栓症事象の発現率が比較的高いとの報告があることから（Circulation 107: I17-21, 2003）、申請者の当該対応は妥当なものとして了承した。

ただし、現在、海外では NO16966 試験データを用いて、INR（International Normalized Ratio）測定が、本薬投与後の血栓・塞栓症（及び出血）を予見する検査となる可能性についての、検討が行われている。機構は、当該検討事項について現時点で得られているデータ及び、当該試験での抗凝固療法の実施状況について現在申請者に照会中である。機構は、この欧米での検討内容に準じて、国内でも製造販売後に日本人での検討を行う必要があると考える。

（4）出血

海外での主な臨床試験における Grade 3 以上の出血の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	出血の発現例数及び頻度
AVF2107g 試験	IFL+本薬	13/392 例 (3.3%)
	IFL+プラセボ	10/397 例 (2.5%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	5/100 例 (5.0%)
	5FU/LV+プラセボ	3/104 例 (2.9%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	11/287 例 (3.8%)
	FOLFOX4 単独	1/285 例 (0.4%)
	本薬単独	7/234 例 (3.0%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	7/341 例 (2.1%)
	FOLFOX4+プラセボ	2/336 例 (0.6%)
	XELOX+本薬	6/353 例 (1.7%)
	XELOX+プラセボ	6/339 例 (1.8%)

また、申請者が AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験(20 年 月 日#データカットオフ) の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果では、Grade 3 以上の出血は 4.8% (34/708 例) であった。

海外の市販後においては、20 年 月 月までに出血が 283 例報告されており、内訳は消化管出血 67.1% (190 例)、咯血 13.4% (39 例)、頭蓋内出血 13.4% (38 例) 等であった。咯血が発現した 39 例中 33 例は、肺病変(肺癌 19 例、肺転移又は併発肺疾患 14 例)を有する症例であった。なお、非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (AVF0757g 試験) においても、致命的な肺出血が 6/66 例 (9.1%) に認められている。

国内 JO18157 試験においては、出血は 6/18 例 (33.3%、すべて鼻出血) に認められているが、Grade 3 以上の発現は認められなかった。JO18158 試験においても鼻出血等の出血が 7/14 例 (50%) に認められたが、Grade 3 以上のものは認められていない。

申請者は、出血の危険因子は現時点では明確でないが、出血部位に消化管が多い理由は腫瘍の存在部位が消化管であるためと考察している。

機構は、頭蓋内出血と脳転移の関係について考察し、脳転移を有する症例での本薬の使用について申請者の見解を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

大腸癌の脳転移の発生頻度は 2%以下との報告 (J Clin Oncol 22: 2865-72, 2004) を踏まえると、脳転移例は 2%程度と考えられ、脳転移症例に対する本薬の使用経験が海外でも少なく、脳転移例における本薬投与と脳出血との因果関係は明らかではない。海外の市販後データでは、本薬が投与されたと推定される 54,000 例 (結腸・直腸癌以外を含む) のうち、頭蓋内出血が 38 例報告されたが、このうち結腸・直腸癌は 21 例であった。21 例のうち腫瘍関連出血とされた例は 4 例であり、結腸・直腸癌の脳転移に関連する頭蓋内出血の発現は少ないと考える。

また、未治療の脳転移を有する患者は、欧州添付文書においては禁忌とされているが、申請者は、国内においては脳転移を有する患者を禁忌とする積極的な理由はないため、脳転移を有する患者を本薬の投与対象から一律に除外すべきではなく、リスクとベネフィットを慎重に勘案して投与の必要性を患者毎に判断することが重要と考え、米国添付文書 (2005 年 9 月 30 日版) と同様、「警告」に記載し、注意喚起することが妥当であるとしている。

機構は、以下のように考える。

本薬の開発初期の海外第Ⅰ相試験の AVF0737g 試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めたため、以降の臨床試験では脳転移を有する患者が除外されている。国内 JO18157 試験においても、画像上、脳腫瘍及び脳転移が認められる症例等は除外されており、脳転移を有する患者での本薬の安全性及び有効性の情報は極めて不足している

新薬承認情報提供時に誤記修正

と考える。以上より、脳転移例での本薬の使用については、特に安全性の観点から本来は避けるべきであるが、他の治療選択肢がない場合においてのみ、その使用は可能と判断した。また、製造販売後においては当該内容を注意喚起し、また、日本人での出血部位と腫瘍の存在する部位の関係について情報収集する必要があると考える。

また、上記「(3) 血栓・塞栓症」の項で記載したとおり、現在、海外では NO16966 試験のデータを用いて、INR 測定が、本薬投与後の（血栓・塞栓症及び）出血を予見する検査となる可能性についての検討が行われている。機構は、当該検討事項について現時点まで得られているデータについて申請者に照会中である。機構は、この欧米での検討内容に準じて、国内でも製造販売後に日本人での検討を行う必要性があると考ええる。

(5) 高血圧

海外での主な臨床試験における Grade 3 以上の高血圧の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	高血圧の発現例数及び頻度
AVF2107g 試験	IFL+本薬	96/392 例 (24.5%)
	IFL+プラセボ	34/397 例 (8.6%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	32/100 例 (32.0%)
	5FU/LV+プラセボ	5/104 例 (4.8%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	18/287 例 (6.3%)
	FOLFOX4 単独	5/285 例 (1.8%)
	本薬単独	17/234 例 (7.3%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	70/341 例 (20.5%)
	FOLFOX4+プラセボ	27/336 例 (8.0%)
	XELOX+本薬	61/353 例 (17.3%)
	XELOX+プラセボ	16/339 例 (4.7%)

また、申請者が実施した併合解析データとして以下が提出された。

- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験（20 年 月 日#データカットオフ）の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果では、本薬投与例の 30.2%(214/708 例)に何らかの高血圧事象が発現し、このうち Grade 3 以上の高血圧の発現率は 16.5%（117/708 例）で、Grade 4 の高血圧（高血圧クリーゼ）は AVF2107g 試験において 1 例報告されている。
- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF2119g 試験の三試験の統合解析を行った結果では、高血圧発現率は本薬投与例では 61.5%(507/824 例)、対照群では 38.5%(270/701 例)であった。危険因子を解析した結果、Performance Status 1 以上の患者及び試験開始時に糖尿病を有する患者が高リスクであった。
- 海外での製造販売後（20 年 月まで）においては、高血圧性脳症が 4 例報告された。全例が女性（59 歳～76 歳）で、うち 2 例が死亡に至った。

国内 JO18157 試験では、高血圧は 7/18 例（38.9%）に認められており、このうち Grade 3 は 1 例であった。本試験においては、いずれの投与量群においても本薬投与前と比較し、収縮期・拡張期の上昇傾向が認められ、特に拡張期血圧ではその傾向が強く認められた。また、10mg/kg 群は、3mg/kg 群及び 5mg/kg 群と比較してより強い上昇傾向を示し、用量依存の傾向を示した。国内 JO18158 試験では 4/14 例（28%）に高血圧が認められているが、Grade 3 以上の症例は認められていない。

申請者は、本薬投与後の発症した高血圧は経口降圧剤によりコントロール可能であるが、

新薬承認情報提供時に誤記修正

高血圧が可逆的な事象であるか否かを判断するための追跡調査は完全には実施されていないため、可逆性については不明であると説明している。

機構は、海外 AVF2107g 試験における本薬投与開始後の収縮期圧の変化を、Grade 3 以上の高血圧発現例とそれ以外にサブグループ化して、血圧の推移について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は本薬投与により Grade 3 以上の高血圧を発現した症例は、投与前に血圧が高い患者が多かったが、本薬による高血圧発現の他の危険因子について申請者が探索を行った結果、明確な結論は得られなかったと回答した。

機構は、①高血圧クリーゼを含む重篤な高血圧が発現する可能性があること、②本薬投与開始時に高血圧を合併している患者又は高血圧の既往のある患者では特に高血圧の発現について慎重に観察する必要があること、③本薬投与により収縮期圧及び拡張期圧ともに上昇すること、④本薬併用による高血圧は、投与期間中のいかなる時点でも発現が認められること、を注意喚起する必要があると考える。本薬による高血圧発現の機序、危険因子、可逆性の有無等については現段階では不明であり、今後の更なる検討が必要であるとする。

(6) 心毒性（うっ血性心不全）

本薬による心不全は、結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験においては、海外 AVF2192g 試験の本薬群 2.0% (2/100 例)、AVF2107g 試験で 1.0% (4/392 例) であり、結腸・直腸癌患者を対象として申請者及び Genentech 社がこれまでに実施した臨床試験の、化学療法+本薬群 568 例において、心不全は 7 例 (1.2%) であった。また、20 年 月までに海外では市販後報告を含め、うっ血性心不全 37 例、左室不全 10 例、心筋症 9 例及び心不全 1 例の報告を確認している。

申請者は、本薬の乳癌への使用を検討した臨床試験（AVF0776g 試験、AVF2119g 試験）で、うっ血性心不全と心筋症が報告され、これらの症例の解析から、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬による治療歴又は胸壁への放射線治療歴が危険因子と考えられるとの結果を説明している。

機構は、結腸・直腸癌患者において本薬を用いた場合、心毒性が起り得ることについて注意喚起を行い、製造販売後においては、日本人患者での心毒性の発現頻度や程度、心毒性の可逆性等についての情報収集を継続することが必要であるとする。

(7) タンパク尿

海外での主な臨床試験におけるタンパク尿の発現頻度は以下のとおりである。

試験名	投与群	タンパク尿の発現例数及び頻度
AVF2107g 試験	IFL+本薬	113/392 例 (28.8%)
	IFL+プラセボ	89/397 例 (22.4%)
AVF2192g 試験	5FU/LV+本薬	38/100 例 (38.0%)
	5FU/LV+プラセボ	20/104 例 (19.2%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	2/287 例 (0.7%)
	FOLFOX4 単独	0/285 例 (0%)
	本薬単独	0/234 例 (0%)
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	21/341 例 (6.2%)
	FOLFOX4+プラセボ	19/336 例 (5.7%)
	XELOX+本薬	14/353 例 (4.0%)
	XELOX+プラセボ	11/339 例 (3.2%)

また、申請者が実施した併合解析データとして以下が提出された。

- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF2119g 試験の三試験の併合解析で、タンパク尿発現割合は本薬投与例及び対照群で各々24.8%（199/802 例）11.1%（155/674 例）であり、このうち Grade 3 以上の発現割合は各々0.9%及び 0.1%であった。
- AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験及び JO18157 試験（20■年■月■日データカットオフ）の四試験の本薬投与例を対象に統合解析を行った結果では、32.6%（231/708 例）にタンパク尿が発現し、このうち 74.9%（173/231 例）は Grade 1 であった。

申請者は AVF2107g 試験結果及び、上記四試験の統合結果を解析した結果より、高血圧の既往を有する例や、有害事象の高血圧発現例ではタンパク尿発現が多い傾向にあるとしている。

海外の市販後のデータでは、20■年■月（第2回 PSUR appendix 8i p.1526-p.1617）までに腎機能障害（腎不全 NOS、急性腎不全、慢性腎不全、水腎症、頻尿）87 例（うち 17 例は死亡）、ネフローゼ症候群 14 例の計 101 例が報告された。

国内 JO18157 試験及び JO18158 試験において、タンパク尿が各々38.9%（7/18 例）及び 21.4%（3/14 例）に発現し、いずれの試験でも Grade 3 以上のタンパク尿は認められなかった。

機構は、本薬の使用にあたっては、適切な頻度で尿検査を実施し、タンパク尿の出現について注意する必要があると考える。特に、申請者の解析の結果、本薬によるタンパク尿発現の危険因子は高血圧と考えられたことから、本薬に伴い高血圧が発症した場合の血圧管理や、高血圧の既往歴のある症例に本薬を使用する場合には特に注意を要すると考える。

(8) infusion reaction について

第2回 PSUR によると、20■年■月までに本薬が投与された約 67,500 例中、「アナフィラキシー反応」8 例（機構注：1 例は本薬未投与症例であり、他の 7 例はいずれも本薬が再投与されたがアナフィラキシー反応は出現しなかったとされている。）、「死亡に至った過敏症」2 例が報告されている。国内試験において infusion reaction を認めた症例については申請者に現在照会中である。

申請者は、臨床試験結果及び海外の市販後のデータから、本薬については infusion reaction は特段問題とならないものの、本薬はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、アナフィラキシーショック（アナフィラキシー様症状を含む）を起こす可能性は完全には否定できないため、添付文書で当該事象発現の可能性について注意喚起を行い、情報提供を徹底する旨を説明しており、機構はこれを了承した。

(9) 可逆性後白質脳症症候群

本薬投与後の可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS）の副作用報告 2 例が公表論文として報告された（N Engl J Med 354: 980-1, 2006）。59 歳女性の転移性直腸癌の症例では、本薬 7 回投与後、最終投与 8 日後に強直間代性痙攣で入院し、皮質盲を認めた。52 歳女性の転移性直腸癌患者では、本薬の初回投与から 16 時間後に両眼の視力低下、頭痛、痙攣を発症した。いずれの症例も RPLS 発症時に高血圧の状態であった。

機構は、現在までに本薬投与後に、RPLS が発症した例について申請者に説明を求めた。

申請者は、Genentech 社及び Roche 社において、RPLS について評価した結果、20■年■月までに、RPLS と判断された症例 4 例（うち女性 3 例）、RPLS の疑いと判断された症

例 3 例（すべて女性）、RPLS の可能性が除外できない症例 7 例（うち女性 5 例）が判明したと回答した（機構注：公表論文の 2 例を含む）。また、RPLS の発症原因として高血圧が知られており、血圧のコントロールが重要であると説明し、添付文書での警告及び注意喚起を行い情報提供を徹底するとしている。

機構は、RPLS が疑われた場合には確定診断のために、MRI 検査等の適切な検査を速やかに実施する必要があるため、医療現場に対して、本薬投与後に RPLS が発症する可能性のあることを情報提供とする申請者の回答は妥当であると考ええる。また、本薬投与後の RPLS 発生の頻度や、本薬投与後の RPLS と高血圧との関連に関しては、国内でも、製造販売後に引き続き情報を収集することが必要であると考ええる。

(10) 抗バシズマブ抗体

海外臨床試験では、抗体検査が実施された 837 例中 4 例 (AVF2107g 試験 3 例、AVF2119g 試験 1 例)、国内 JO18157 試験では、18 例中 3 例（5mg/kg 群 1 例、10mg/kg 群 2 例）が本薬投与前に抗体検査が陽性であった。

機構は、本薬投与前に抗体検査が陽性であることの臨床的な意義を申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

①本薬投与中及び投与後に明らかに過敏症反応と疑われる有害事象の発現は認められていないこと、②本薬最終投与 3 週間後は 4 例中 4 例（3mg/kg 群 2 例、5mg/kg 群 2 例）が抗体検査陽性を示したが、このうち本薬投与前には抗体検査陰性であった 3 症例においても、投与期間中の薬物動態に差がないこと、を理由として国内 JO18157 試験における抗体検査陽性反応は本薬に非特異的に結合する物質を検出した偽陽性反応である可能性が高いと説明した。

また、本薬最終投与 3 週間後の 4 例の抗体陽性症例の測定結果が真に抗バシズマブ抗体を検出しているか否かは不明であるため、本薬最終投与 3 カ月以降に再度検査をする予定としていること、Genentech 社では既存の ECLA 法について判定基準の変更を含む ECLA 法の再評価と新抗体測定法を検討していることを説明した（機構注：最新の状況については照会中である（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照））。

機構は、抗体検査が陽性となった症例について、抗体陰性例と比較して有効性及び安全性に差異はないか申請者に説明を求めた。申請者は本薬投与前の陽性例における有効性及び安全性については、投与前陰性例や全体の成績と比較して、特記すべき点は認められないと回答した。

機構は、抗バシズマブ抗体産生に関して、海外臨床試験成績との比較において、国内試験での抗体陽性率は高いものの、国内外において抗体測定法が異なっていること（海外試験では Fab-ELISA 法、国内試験では ECLA 法）、抗体測定法には再検討の余地が残っていることから、現在得られているデータから、抗体発現と有効性及び安全性の関係については現時点では十分な議論を行うことはできないと考える。今後、抗バシズマブ抗体発現と有効性及び安全性の関係については、検討の継続が必要であると考え（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）。

(11) 長期投与に伴う有害事象について

機構は、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（AVF2107g、AVF2192g 及び AVF2119g 試験）の継続試験である AVF2540g 試験を踏まえ、本薬の長期投与に伴う安全性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

AVF2540g 試験においては、前試験（AVF2107g、AVF2192g 及び AVF2119g 試験）に比べ発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められず、長期投与による安全性の懸念は少ない。AVF2540g 試験において継続して高血圧及びタンパク尿を呈した症例の転帰については、本試験開始時に高血圧が継続していた 26 例のうち試験期間中に Grade が悪化した症例や、高血圧により試験中止となる症例はなかった。9 例では本試験終了時までに事象の消失が見られたが、他の 17 例においては本試験終了時にも高血圧が継続し、うち、試験終了 4 カ月後のフォローアップ調査が実施された 3 例においては、高血圧事象は継続していた。また、本試験開始時にタンパク尿が継続していた 20 例のうち、3 例に試験期間中の Grade の悪化（Grade 1 から Grade 2 への悪化）が認められたが、タンパク尿により試験中止となる症例はなかった。5 例では本試験終了時までにタンパク尿の消失が見られたが、他の 15 例は本試験終了時にもタンパク尿が継続し、試験終了後に転帰が報告された 2 例においてはタンパク尿は継続していた。

機構は、申請者の回答を概ね了承したが、製造販売後も日本人での長期投与に伴う有害事象のプロファイルや有害事象の転帰については、情報を収集する必要があるものとする。

(12) アジア人種での安全性について

承認申請時に提出された主な臨床試験において、国内臨床試験以外で本薬投与群として安全性解析対象に組み入れられたアジア人種は AVF2107g 試験 15 例、AVF2192g 試験 3 例、AVF0780g 試験 4 例の計 22 例であった。機構は、臨床試験に組み入れられたアジア人種の症例数は、非アジア人種（AVF2107g、AVF2192g 及び AVF0780g 試験の総計 646 例）と比べて極めて少なく、提出された併合解析結果では重篤な有害事象についてアジア人種で特記すべき大きな差異は認められていないが、実施中の安全性確認試験を含めて日本人患者で得られている最新の安全性データを含めて考察するよう申請者に照会中である。

(13) 二次治療以降の症例での安全性について

二次治療以降の症例を対象に検討した臨床試験は海外 E3200 試験のみであるが、本試験結果と、他の一次治療を対象に検討した海外臨床試験の結果を比較して考察した場合、安全性のプロファイルに特記すべき大きな差異は審査報告（1）の作成時点までは認められていないと機構は判断した。

なお、実施中の国内 JO18158 試験について、二次治療以降例（FOLFOX+本薬 10mg/kg 投与）においては、20■年■月■日に Step 1 の 1 例目が登録され、現在試験継続中である。20■年■月■日現在で重篤な有害事象は認められていないことを機構は確認し、安全性確認試験の最新の情報を提示するよう申請者に求めている。

3) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、NO16966 試験成績等より一次治療例に対して化学療法への本薬の上乗せ効果は認められると判断したが、NO16966 試験結果のサブグループ解析の結果については適切に臨床現場に情報提供すべきであると判断した。二次治療以降の治療例においては、E3200 試験の結果を根拠として、本薬の化学療法に対する上乗せ効果は認められると判断した。

(1) 一次治療例について

機構は、提出された一次治療例を対象とした海外臨床試験成績から、OS 又は PFS を指

標として、化学療法に対する本薬の上乗せ効果が示されたと判断した。しかし、①化学療法のレジメンによって、本薬を併用することにより得られる上乗せ効果が異なる傾向が示唆されていること、②現在、一次治療例に対する標準的な治療と考えられる FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果については明確とはいえないこと、③OS を指標とした場合に有意差をもって本薬の上乗せ効果が認められた化学療法は IFL であるが (AVF2107g 試験)、副作用の観点から、IFL が現在国内で一次治療として標準的に用いられているとはいえないことから、機構は、国内における本薬の臨床的位置付け (本薬を併用することが推奨される化学療法レジメン) について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一次治療の選択については、「intensive chemotherapy に耐えられる患者」と「intensive chemotherapy に耐えられない患者」に分けて議論を行う必要がある。これらの確立した定義はないが、AVF2192g 試験における「intensive chemotherapy に耐えられない患者」の定義は、①年齢 65 歳以上、②Performance Status が 1 又は 2、③アルブミン 3.5g/dL 以下、④腹部又は骨盤に対する放射線療法歴を有する、のいずれかを満たす患者であり、当該定義を用いて、以下に推奨される化学療法レジメンを述べる。

NO16966 試験における主要解析の結果では、化学療法 (FOLFOX4 又は XELOX) に本薬を上乗せすることで、PFS の有意な延長が認められた。また、サブグループ解析の結果では、XELOX に対して本薬を上乗せすることで、PFS の有意な延長が認められたものの、FOLFOX4 に対しては、上乗せによる PFS の有意な延長が認められなかった。しかし、追加解析 (「1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について (1) ②NO16966 試験」の項に記載した内容) の結果、FOLFOX4 に対しても本薬の上乗せ効果が期待できると考える。この結果から、「intensive chemotherapy に耐えられる一次治療例」に対しては、FOLFOX4 との併用が推奨されると考える。

AVF2107g 試験では、IFL に対する本薬の上乗せ効果が認められているが、IFL は国内で頻用されているとはいえず、更に IFL に比べ FOLFOX4 の PFS 及び OS が有意に優れていることが報告されていることから (J Clin Oncol 22: 23-30, 2004)、IFL は FOLFOX4 に次いで本薬との併用を推奨する化学療法レジメンと考える。

塩酸イリノテカンと infusion 5-FU/LV を併用する FOLFIRI 療法 (以下、FOLFIRI と略す。) と FOLFOX4 の有用性は、ほぼ同等と考えられているものの、FOLFIRI と本薬の併用効果を検証するランダム化第Ⅲ相比較試験は実施されていないため、本薬との併用の推奨レベルは FOLFOX4 より低いと考える。なお、現在 FOLFIRI と本薬の併用を検討する海外第Ⅱ相試験 (AVIRI 試験) が実施中であり、現在得られている中間成績の報告では奏効率 44% (209 例中 CR 4 例、PR 88 例)、6 カ月無増悪生存率 82%とされている (J Clin Oncol 24: Abstract3544, 2006)。

以上より、「intensive chemotherapy に耐えられる一次治療例」に対して本薬と併用する化学療法は、第一に FOLFOX4、次いで IFL 及び FOLFIRI であると考ええる。

一方、「intensive chemotherapy に耐えられない一次治療例」については、AVF2192g 試験の結果から判断できると考える。当該試験はイリノテカンの使用が不適切と考えられる一次治療例を対象として行われた。主要評価項目である OS の中央値は 5-FU/LV 群で 13.24 カ月、5-FU/LV+本薬群では 16.56 カ月で、有意差は認められなかったが (ハザード比 0.766 [95%信頼区間: [0.56, 1.05]]、 $p=0.0942$; log-rank 検定)、副次評価項目の PFS の中央値は、5-FU/LV 群では 5.52 カ月、5-FU/LV+本薬群では 9.17 カ月であり有意差が認められた (ハザード比 0.496 [95%信頼区間: [0.34, 0.73]]、 $p=0.0002$; log-rank 検定)。

以上より、「intensive chemotherapy に耐えられない一次治療例」に対して、本薬と併用する化学療法は 5-FU/LV であると考ええる。

機構は、治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者に対する一次治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のような検討を行った。

治癒切除不能な進行・再発例（転移性結腸・直腸癌）に対しては、延命効果を期待した化学療法を中心とした治療が行われている。従来、これらの患者に対してはフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬の 5-FU に LV を併用した 5-FU/LV が標準的化学療法レジメンとして用いられていたが、現在では、FOLFOX、FOLFIRI、IFL 等の有用性が認められており、これらの化学療法レジメンが海外では標準的に用いられている。

また、米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 作成のがん診療ガイドラインは国内外の臨床腫瘍医が診療の参考としているガイドラインの一つであるが、当該ガイドライン (clinical practice guideline version 2. 2006 版) においては、強力な化学療法に耐えられる患者での一次療法として、FOLFOX+本薬、FOLFIRI+本薬、IFL+本薬、5FU/LV+本薬、XELOX+本薬（機構注：XELOX と CAPOX は同じレジメン）が推奨されている（機構注：clinical practice guideline version 1. 2007 版には、強力な化学療法に耐えられる患者の一次療法の推奨レジメンに「IFL+本薬」の記載はない。）。また、強力な化学療法に不耐容の患者での一次療法として、5-FU/LV+本薬、5-FU/LV、カペシタビンが推奨されている（機構注：clinical practice guideline version 1. 2007 版には、強力な化学療法に不耐容の患者での一次療法として、5-FU/LV+本薬、カペシタビン+本薬、5-FU/LV、カペシタビンが推奨されている。）。

このような背景の下、①AVF2107g 試験において、IFL に本薬を併用すると IFL よりも OS が有意に延長することが示されたこと、②AVF0780g 試験、AVF2192g 試験及び AVF2107g 試験の併合解析 (J Clin Oncol 23: 3706-12, 2005) からは、5-FU/LV に本薬を併用すると、対照群 (5-FU/LV 又は IFL) よりも OS が延長することが示唆されたこと、③NO16966 試験から、化学療法 (FOLFOX4 又は XELOX) に本薬を併用すると、化学療法単独よりも、PFS が有意に延長することが示されたことから、機構は、フッ化ピリミジン系の薬剤をベースとした化学療法に対する本薬の上乗せ効果が認められていると判断した（「1）本薬の有効性について（1）未治療例について」の項参照）。

しかし、機構は、国内の現段階の結腸・直腸癌に対する化学療法の状況は、①FOLFOX4 が最も広く用いられている、②カペシタビンの結腸・直腸癌に対する適応は未承認である、③AVF2107 試験で本薬の上乗せ効果が検証された IFL については主に安全性の問題から国内ではあまり広く用いられていないと理解しており、本薬と併用する化学療法の選択にあたっては NO16966 試験のサブグループ解析の結果 (FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果は「有意」とはいえない) は考慮する必要があると考える（なお、IFL との併用 (AVF2107g 試験) の成績については、公表論文 (N Engl J Med 350: 2335-42, 2004) や教科書 (Cancer: Principles and Practice of Oncology 7th edition (Lippincott Williams & Wilkins)) に、転移性固形腫瘍における治療体系の中で、血管新生阻害作用をコンセプトとした治療を検証した最初の第Ⅲ相試験であると記載されているが、IFL 以外のレジメンとの併用において同様の臨床利益が得られるかどうかは確認されていない旨が記載されている。）。

しかし、機構は以下の理由から、国内において一次治療としての臨床的位置付けはあると考える。

- ・複数の臨床試験により、OS 又は PFS を指標として一次治療例における本薬の化学療法への上乗せ効果が認められたこと。

- ・NO16966 試験は、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果を検証することを主目的とした臨床試験ではなく、現時点では、一次治療例において FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果は確立していないという結果解釈が適切であると考えられること。
- ・IFL や 5-FU/LV への本薬の上乗せ効果は、白金含有抗悪性腫瘍薬が使用できない患者では有用な情報であること。
- ・治癒切除不能な進行・再発の大腸癌に対する治療は、現段階では（主に海外において）多くの臨床試験による検討が継続してなされ、結果を踏まえて変更が繰り返されてきたことを考慮すると、本薬と併用すべき最適なレジメンについては今後も新たな臨床試験で検討される可能性のあること。

以上より、機構は、本薬と併用する治療レジメンによっては、上乗せ効果が期待できるものの、現時点では本薬と併用すべき最適の治療レジメンは不明であり、製造販売後は本薬と併用された化学療法について国内で使用実態を調査すること、また当該調査結果を踏まえて今後検討すべき治療レジメンについて考察する必要があると判断した。また、NO16966 試験のサブグループ解析の結果については、申請者が実施した追加解析の結果から推測した情報を提供するのではなく、サブグループ解析の結果を正しく情報提供することが必要であると判断する。

(2) 二次治療以後について

化学療法既治療例を対象に実施された E3200 試験では、既治療（フッ化ピリミジンを中心とする治療若しくはイリノテカンを中心とする治療が単独又は併用で施行）の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象として、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が検討された。

機構は、二次治療（二次治療以降の治療を含む）として、本薬との併用が推奨される化学療法レジメンについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

E3200 試験においては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬をベースとする化学療法及び塩酸イリノテカンをベースとする化学療法をそれぞれ単独、若しくは併用にて施行された後の進行結腸・直腸癌患者に対して、FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果が認められた。当該試験では上記の前化学療法歴に関する規定以外に、十分な腎・肝・骨髓機能を有し、全身状態が良好な、いわゆる「intensive chemotherapy に耐えられる患者」が対象になっている。したがって、intensive chemotherapy に耐えられる既治療例に対しては、FOLFOX4 との併用が推奨されると考える。一方、「intensive chemotherapy に耐えられない患者」を対象とした臨床試験は実施されていないため、これらの患者集団に対して本薬との併用が推奨される化学療法はない。

以上より、本薬は二次治療において FOLFOX4 以外のレジメンとの併用による臨床的エビデンスはないことを明確に情報提供していく。また、米国添付文書（2006 年 10 月 11 日承認版）では、イリノテカン含有レジメン及びオキサリプラチン含有レジメンの双方の治療歴を有する患者を対象として、三次治療として本薬と bolus 又は infusion 5-FU/LV を併用した試験（TRC-0301 試験）での全奏効割合が 1%（95%信頼区間：[0%, 5.5%]）であったことが記載されている。国内添付文書においても、三次治療の患者に対して本薬を 5-FU/LV とともに使用しても、奏効率は極めて低く有効性は期待できないとの注意喚起を行う。

機構は、二次治療（二次治療以降の治療を含む）としての化学療法への本薬の上乗せ効果

について、以下のように考える。

E3200 試験からは、5-FU 及び塩酸イリノテカンの治療が無効となった進行結腸・直腸癌患者に対して FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められた（FOLFOX4 群及び FOLFOX4+本薬群の OS の中央値はそれぞれ 10.8 カ月及び 13.0 カ月、層別ハザード比 0.751、 $p=0.0012$; log-rank 検定）。

米国 NCCN 作成のがん診療ガイドライン（clinical practice guideline version 2. 2006 版）においては、①強力な化学療法に耐えられる患者での二次又は三次療法として、一次療法の内容に応じて、FOLFOX、FOLFIRI、塩酸イリノテカン、セツキシマブ（遺伝子組換え）（機構注：国内未承認）が記載されており（機構注：clinical practice guideline version 1. 2007 版では FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、塩酸イリノテカン、FOLFIRI+セツキシマブ（遺伝子組換え）（国内未承認）、塩酸イリノテカン+セツキシマブ（遺伝子組換え）、セツキシマブ（遺伝子組換え）、パニツムマブ（遺伝子組換え）（国内未承認）が記載されている。）、②強力な化学療法に耐えられない患者での二次又は三次療法として標準的な治療はないことが記載されている。他の公表論文等では、5-FU をベースとする化学療法が症状緩和のために使用されることが記載されている（NCI-PDQ, N Engl J Med 330: 1136-42, 1994、Curr Opin Oncol 13: 275-86, 2001）。

以上より、機構は二次治療以降の患者における予後を考慮した場合、E3200 試験において 5-FU をベースとする FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められているため、本薬の二次治療以降の使用としての臨床的位置付けは認められるものと判断した。また、申請者の考える注意喚起については妥当なものであり、十分な情報提供・注意喚起を行う必要があると考える。

4) 効能・効果について

機構は、「4.3 3) 臨床的位置付け」の項の検討を踏まえ、本薬の有効性は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において化学療法と併用した場合に認められると判断し、効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とすることが妥当であると判断した。

また、現時点において、①術前又は術後補助化学療法としての本薬の使用は検討がなされておらず、有効性及び安全性は不明であること、②一次治療として本薬を FOLFOX4 と併用した場合の上乗せ効果が明確に示されたとはいえない結果が得られていること、③二次治療以降において FOLFOX4 以外のレジメンと併用した場合の有効性及び安全性は不明であることの内容について、注意喚起する必要があると判断した（機構注：他の注意喚起内容については「5) 用法・用量について」の項に記載する）。

5) 用法・用量について

機構は以下に示す検討の結果、一次治療例においては「通常、成人において 1 回 5mg/kg（体重）を 2 週間隔で点滴静注する。」、また二次治療以降の患者においては「通常、成人において 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間隔で点滴静注する。」の内容で用法・用量を設定することが適切と判断した。しかし、現在得られているエビデンスの内容・範囲について十分に注意喚起を行う必要があると考える。

(1) 本薬の用量について

承認申請時に提出された臨床試験の結果から、申請者は本薬の用法・用量を一次治療にお

いては「1回 5mg/kg（体重）を、原則として2週間隔で点滴静注する。」、二次治療以降においては「1回 10mg/kg（体重）を、原則として2週間隔で点滴静注する。」の内容で設定している。

機構は、①一次治療例に対する本薬の有効性が示された主な試験である AVF2107g 試験及び NO16966 試験において本薬の用量は 5mg/kg であったこと、また、②AVF2107g 試験での用量設定の根拠は、本薬の1回投与量を 5mg/kg と 10mg/kg と設定した第Ⅱ相試験（AVF0780g 試験）の結果に基づき 5mg/kg の用量が選択されたことから、一次治療においては「1回 5mg/kg（体重）を2週間隔で点滴静注する。」とすることが妥当であると判断した。

二次治療以降においては、E3200 試験で検討されていた。当該臨床試験で設定された本薬の用量は、組入れ対象がより進行した二次治療以降の患者であることから、より高い治療効果を期待して、AVF0780g 試験において忍容性が認められていた 10mg/kg の用量が採用された。機構は、現段階においては二次治療以降の検討が行われた試験は E3200 試験のみであり、二次治療以降においては「1回 10mg/kg（体重）を2週間隔で点滴静注する。」とすることが妥当であると判断する。

また、機構は、本薬の有効性を示す臨床試験は複数あり、各試験により本薬と併用された化学療法レジメンが異なること、及び本薬と併用するべき最適な化学療法は現段階において検討途上であることから、用法・用量の設定においては本薬と併用する化学療法について特に限定せず、現時点までに得られている臨床試験成績の情報を適切に提供することが妥当と判断した。具体的な情報としては、以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- ・現在までに本薬の有効性及び安全性が検討された代表的な臨床試験（AVF2107g 試験、NO16966 試験及び E3200 試験）の本薬及び併用した化学療法レジメンの内容
- ・本薬は化学療法と併用する必要がある、本薬単独での有用性は不明であること
- ・得られているデータは、5-FU を含むレジメンとの併用のみであること
- ・一次治療例において FOLFOX4 に本薬を併用した場合の、FOLFOX4 単独と比較した場合の上乗せ効果が明確に示されたとはいえないこと
- ・二次治療以降において FOLFOX4 以外のレジメンとの併用による臨床的エビデンスはないこと
- ・三次治療として本薬と bolus 又は infusion 5-FU/LV を併用した試験（TRC-0301 試験）での全奏効割合が 1%（95%信頼区間：[0%, 5.5%]）であったこと

なお、FOLFOX4 と本薬の併用の安全性を評価する試験として現在実施中の国内 JO18158 試験では、2006 年 3 月 31 日のデータカット時には、14 例全例に 5mg/kg が投与され、①PR が 8 例で得られたこと、②現在得られているデータでは、重篤な有害事象に関して、海外と比べて特記すべき大きな差異は認められていないことを機構は確認している。当該試験はデータカットオフ日以降に 10mg/kg の用量の検討が開始されており、20██ 年██ 月██ 日時点で、10mg/kg の用量として 12 例が登録されたとの情報を申請者は示している。機構は、現在、当該試験での最新の安全性データについて確認中である。

(2) 本薬単独投与について

提出された臨床試験においては、海外第Ⅰ相試験を除き、本薬は他の抗悪性腫瘍薬（化学

療法)との併用で有効性及び安全性が検討された。このうち、他の抗悪性腫瘍薬併用後に、本薬の単独投与が実施された試験は四試験 (AVF2107g、AVF2192g、AVF2540g 及び AVF0778g 試験) であり、単独投与を「本薬のみ三回以上単独投与がなされた」場合と定義すると、単独投与症例は 72 例認められた。

以上より、機構は、本薬の単独投与の位置付けについての見解を求めたところ、申請者は以下の内容を回答した。

臨床試験では本薬と化学療法の併用後に本薬の単独投与が実施されたケースがあるが、本薬単独投与の有効性について評価可能なものではなく、有効性の観点から本薬の単独投与は推奨できない。また、二次治療以降を対象とした E3200 試験において、本薬単独群は有効性が得られなかったと判断され、試験途中で登録中止されていることから、治療開始時からの本薬単独投与は推奨できないと考える。したがって、前治療歴を問わず本薬の単独投与は推奨できないと考える。しかしながら、実地医療においては、①本薬と化学療法の併用時に病勢の進行を認めない状態で、化学療法による毒性のために化学療法が継続できない場合、②本薬と化学療法の併用により CR となり、以降の化学療法の継続が必要ないと考えられる場合、には本薬単独投与を否定するものではない。

機構は、臨床試験結果に基づき本薬単独での使用は推奨できないとする申請者の考察は妥当と判断できるものの、実地医療での使用方法として申請者が説明する本薬単独の使用法については、推測に基づく主張であると考え。特に②については、副作用の発現により、本薬と併用していた抗悪性腫瘍薬を休薬又は中止する必要があることはあり得ると予想されるものの、CR 後に本薬のみを継続投与する臨床的意義は不明であり、このような主張をするのであれば適切な試験を実施して検討する必要があると考える。

以上より、機構は、現段階では本薬単独投与は推奨されないものと判断する。

(3) 投与回数について

主な臨床試験 (国内試験及び海外第Ⅲ相試験) での最大投与回数規定は以下のとおりであった。

- ・ PD まで : JO18157、E3200 試験
- ・ PD 又は最長 48 週 (24 回投与) まで : NO16966 試験
- ・ PD 又は最長 96 週 (48 回投与) まで : AVF2107g 試験

AVF2107g 試験では、AVE2540 試験に移行して本薬投与が継続可能であったため、機構は、当該試験に組み入れられた症例での本薬と化学療法の最大投与回数について申請者に確認した結果、IFL+本薬群及び 5-FU/LV+本薬群における最大投与回数はいずれも 54 回 (各 1 例) であった。

今回提出された資料からは、一次治療、二次治療以降ともに、本薬と化学療法の併用の適正サイクル数が明らかではなく、忍容性に支障なく病勢進行が認められない限り、本薬と化学療法の併用が継続されることが予想される。機構は、臨床試験において認められた投与回数に関する情報提供に加えて、国内での製造販売後においては長期投与時の安全性に関するデータを収集する必要があると考える。

6) 製造販売後の検討事項について

(1) 用量について

E3200 試験の結果から、二次治療以降については FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められている本薬の用量は 10mg/kg であった。一方、一次治療例において本薬の化学療法

への上乗せ効果が認められた用量は 5mg/kg であり、かつ NO16966 試験において主要評価項目である PFS の中央値を指標とすると FOLFOX4 への本薬 5mg/kg、2 週毎投与の上乗せ効果（FOLFOX+プラセボ群 261 日、FOLFOX4+本薬 286 日）は、本薬 7.5mg/kg、3 週毎投与の XELOX への上乗せ効果（XELOX 群+プラセボ群 225 日、XELOX+本薬群 282 日）と比較して低い可能性が示唆されている。以上より、機構は、申請者に対して一次治療例において FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果の増強を期待して 1 回 10mg/kg の用量に関する検討、及び二次治療例における本薬の用量反応は未検討であることから 1 回 5mg/kg の用量に関する検討を行う計画について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一次治療においては、5mg/kg を用いた AVF2107g 試験において延命効果が得られていること、10 mg/kg 投与で検討された E2200 試験において得られた PFS は、AVF2107g 試験成績と類似している結果であることから、一次治療においては、1 回投与量 5mg/kg で臨床的に意義のある効果が得られていると考え、一次治療における 1 回投与量 10mg/kg での検討の計画はない。また、二次治療については、1 回投与量 5mg/kg での有用性を示唆する報告はないため、二次治療において 1 回 5mg/kg について検討を行う計画はない。

機構は、結腸・直腸癌患者における本薬の用量について、申請者主導による臨床試験での検討計画はないと理解したが、国内での製造販売後において本薬と併用される化学療法レジメンについて把握し、今後臨床試験において検討すべき事項について考察する必要があると考える。

(2) 製造販売後の調査について

申請者が予定している製造販売後調査基本計画案は以下のとおりである。

調査方法は、中央登録方式全例調査とする。調査の目的は、①消化管穿孔及び出血（腫瘍関連出血、粘膜出血）の発現状況及び発現に影響する要因を探索すること、②本薬 5mg/kg 及び 10mg/kg 投与症例について、サブグループ解析を行い、各投与量における副作用発現状況を確認すること、③開発時及び諸外国において特定された重要な副作用である消化管穿孔、出血（腫瘍関連出血、粘膜出血）、創傷治癒合併症（創し開、術後出血等）、④動脈血栓塞栓症、高血圧、蛋白尿、可逆性後白質脳症症候群に関する情報を重点的に収集することである。調査実施予定期間は 18 カ月であり、登録期間は 2,500 例が集積されるまで、観察期間は 6 カ月とする。また、製造販売直後登録の症例について、中間解析を実施する予定。

機構は、上記の調査計画について以下のように考える。

有効性については、本薬の上乗せ効果を製造販売後調査において検証することは困難であるため、今後臨床試験で検討すべき事項を抽出することが可能となるように情報収集する必要があると考える。例えば、本薬が併用された化学療法の内容に関する詳細な情報についても情報収集し、国内での使用実態及び適正使用に関する情報を把握する必要があると考える。また、ECOG が実施した海外 E3200 試験では、前治療の内容の詳細は不明であったことから、二次治療以降（既治療例）に対して本薬を用いた患者の前化学療法を含めて詳細な情報を収集する必要があると考える。これらを踏まえ、本薬の臨床的位置付けを更に明確とするための臨床試験の必要性について考察する必要があると機構は考える。

安全性については、提出された資料では少数例の日本人患者での情報に限られていることから、製造販売後の一定期間は全例調査において情報を収集すべきと考える。機構は申請者が計画している調査項目は概ね妥当と考えるが、安全性情報を取りまとめて中間解析を行う

ことのみならず、製造販売後において得られた安全性情報を迅速かつ適切に収集・解析し、内容を製造販売後早期から迅速に公開していくことが必要であると考え。

検討すべき調査項目や調査の目標症例数、登録期間の設定等については専門協議での本薬の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量についての議論を踏まえた上で決定したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績の安全性データのうち死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第 I 相 5-FU/FLV 療法併用試験 (試験番号 JO18157)

本試験に登録された 18 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象 (MedDRA version 7.1) は 18 例全例に 273 件認められた。30% (6/18 例) 以上に発現した有害事象は悪心 12 例 (66.7%)、下痢 11 例 (61.1%)、食欲不振 10 例 (55.6%)、好中球数減少、白血球数減少が各 9 例 (50%)、口内炎、嘔吐が各 8 例 (44.4%)、リンパ球数減少、体重減少及び高血圧が各 7 例 (38.9%)、鼻出血が 6 例 (33.3%) であった (データカットオフ 20 年 月 日)。

Grade 3 以上の有害事象は 11 例 (61.1%) に 22 例 (リンパ球数減少、血中リン減少、好中球数減少、下痢、イレウス、高血圧 各 2 例、血中コレステロール増加、悪心、大腸炎、腹痛、発熱、無力症、感染、食欲不振、脱水、手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 1 例) 認められた。Grade 3 以上の有害事象のうち治験薬 (本薬及び 5-FU/FLV) との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は、好中球数減少、高血圧 各 2 例、下痢 1 例であった (データカットオフ 20 年 月 日)。

2) 国内 FOLFOX4 療法併用安全性確認試験 (試験番号 JO18158)

2006 年 3 月 31 日の中間集計時点の登録症例数 15 例のうち未投与の 1 例 (症例 No. #X9) を除いた 14 例について安全性の検討が行われた。有害事象は 14 例全例に 225 件認められ、このうち治験薬 (本薬、5-FU/FLV 及びオキサリプラチン) との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は 14 例全例に 207 件であった。5 例以上に発現した副作用は、好中球数減少 12 例 (85.7%)、悪心、白血球数減少及び食欲不振 各 11 例 (78.6%)、神経毒性 10 例 (71.4%)、下痢及び鼻出血 各 7 例 (50.0%)、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び脱毛症 各 6 例 (42.9%)、便秘、嘔吐、リンパ球数減少、血中ビリルビン増加、赤血球数減少及び色素沈着障害 各 5 例 (35.7%) であった。また、高血圧は 4 例 (28.6%)、尿中蛋白陽性は 3 例 (21.4%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

Grade 3 以上の有害事象は 11 例 (78.6%) に 15 件発現した。内訳は、好中球数減少 8 例 (うち Grade 4 は 2 例)、白血球数減少 2 例、下痢、嘔吐、歯周炎、歯肉炎、高血糖 各 1 例であった。このうち、高血糖の 1 例を除いたすべてが副作用とされた。

なお、2006 年 3 月 31 日～ 月 日までに重篤な有害事象として 4 例 (症例 No. #X21、#X22、#X20、#X23) 7 件が報告された。症例 No. #X21 の食欲不振及び疲労、症例 No. #X23 の感染性胃腸炎は、いずれも治験薬との因果関係は「多分あり」と判定された。症例 No. #X21 の便秘、血圧上昇は治験薬との因果関係は「可能性あり」とされた。症例 No. #X20 の消化管穿孔は治験薬との因果関係は「否定できない」とされ、症例 No. #X22

新薬承認情報提供時に置き換えた

の白内障は「関連なし」とされた。

3) 海外第 I 相漸増試験 (試験番号 AVF0737g)

本試験に登録された25例全例が安全性解析対象とされた。Grade 3以上の有害事象は4例 (16%) 認められ、内訳は出血2例、呼吸困難、貧血 各1例であった。出血の内訳は、潜在した脳転移からの出血1例、右大腿部の類上皮肉腫からの出血1例であり、いずれも担当医により本薬との因果関係は「可能性あり」とされている。なお、40mmHgを超える血圧上昇は3及び10mg/kg群で各1例に認められている。

重篤な有害事象は3mg/kg群で2例 (症例No.#X24、#X25) 3件が報告された。内訳は出血2件、貧血1件であり、中枢神経系の転移巣からの出血した1例は試験中止に至っている。本薬の因果関係は、出血はいずれも「おそらく関連があり」、貧血は「関連なし」とされた。

4) 海外第 I 相漸増試験 (試験番号 AVF0761g)

本試験に登録された12例全例が安全性解析対象とされた。2例以上に認められた有害事象は、無力症9例 (75%)、悪心8例 (67%)、食欲不振5例 (42%)、脱毛、胸痛、発熱、白血球減少症 各4例 (33%)、腹痛、背部痛、うつ病、消化不良、糖尿、粘膜障害、嘔吐 各3例 (25%)、貧血、下痢、呼吸困難、鼻出血、低カリウム血症、低マグネシウム血症、感染、斑状丘疹、錯感覚、皮疹、血小板減少症 各2例 (17%) であった。

Grade 3以上の有害事象は、白血球減少症4例 (33%)、血小板減少2例 (17%)、悪心、下痢、低血圧 各1例 (8%) であった。出血は3例 (いずれもCBDCA/PTX併用群) に認められ、内訳は血尿・斑状出血1例、鼻出血2例であった。

5) 海外第 II 相 5-FU/LV 療法併用試験 (試験番号 AVF0780g)

本試験では登録例 104 例のうち、登録後に病勢進行のため治験薬 (5-FU/LV 又は本薬) の投与を受けなかった 2 例を除く 102 例 (5-FU/LV 群 35 例、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 35 例、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 32 例) が安全性解析対象とされた。102 例全例に少なくとも一つの有害事象が認められた。本薬併用群で高頻度に認められた有害事象は、鼻出血、嘔吐、鼻炎、皮疹、発熱、頭痛等であった。

対照群と比較して 5-FU/LV+本薬群で発現率が 10%以上違いが認められた有害事象は以下のとおりである。

	5-FU/LV 群 35 例 n, (%)		5-FU/LV+本薬 5mg 群 35 例 n, (%)		5-FU/LV+本薬 10mg 群 32 例 n, (%)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
悪寒	1 (3%)	0 (0%)	5 (14%)	0 (0%)	5 (16%)	0 (0%)
発熱	4 (11%)	0 (0%)	13 (37%)	0 (0%)	11 (34%)	1 (3%)
頭痛	5 (14%)	0 (0%)	11 (31%)	0 (0%)	12 (38%)	1 (3%)
感染	7 (20%)	0 (0%)	14 (40%)	0 (0%)	8 (25%)	1 (3%)
粘膜障害	9 (26%)	1 (3%)	6 (17%)	0 (0%)	4 (12%)	0 (0%)
深部血栓性 静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	3 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	1 (3%)	0 (0%)	4 (11%)	3 (9%)	9 (28%)	8 (25%)
便秘	6 (17%)	0 (0%)	9 (26%)	1 (3%)	10 (31%)	1 (3%)
胃腸障害	4 (11%)	1 (3%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
胃腸出血	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)	5 (16%)	3 (9%)

新薬承認情報提供時に置き換えた

口腔内潰瘍	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)	0 (0%)	5 (16%)	1 (3%)
嘔吐	12 (34%)	2 (6%)	16 (46%)	2 (6%)	14 (44%)	2 (6%)
直腸出血	1 (3%)	0 (0%)	6 (17%)	0 (0%)	4 (12%)	0 (0%)
咳嗽増加	5 (14%)	0 (0%)	9 (26%)	0 (0%)	8 (25%)	0 (0%)
呼吸困難	3 (9%)	1 (3%)	7 (20%)	0 (0%)	5 (16%)	0 (0%)
鼻出血	4 (11%)	0 (0%)	16 (46%)	0 (0%)	17 (53%)	0 (0%)
咽頭炎	2 (6%)	0 (0%)	6 (17%)	0 (0%)	5 (16%)	0 (0%)
鼻炎	9 (26%)	0 (0%)	17 (49%)	0 (0%)	12 (38%)	0 (0%)
高血糖	2 (6%)	0 (0%)	6 (17%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
低カリウム血症	2 (6%)	1 (3%)	4 (11%)	1 (3%)	5 (16%)	3 (9%)
治癒異常	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)
体重減少	8 (23%)	0 (0%)	5 (14%)	1 (3%)	3 (9%)	0 (0%)
不眠症	9 (26%)	0 (0%)	5 (14%)	0 (0%)	6 (19%)	0 (0%)
皮膚乾燥	7 (20%)	0 (0%)	4 (11%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)
そう痒症	1 (3%)	0 (0%)	6 (17%)	0 (0%)	6 (19%)	0 (0%)
発疹	7 (20%)	0 (0%)	16 (46%)	1 (3%)	11 (34%)	0 (0%)
流涙障害	3 (9%)	0 (0%)	4 (11%)	0 (0%)	6 (19%)	1 (3%)

Grade3以上の有害事象は、5-FU/LV 群 19/35 例 (54%)、5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 26/35 例 (74%)、5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 25/32 例 (78%) に認められ、5-FU/LV 群に比して本薬併用群では深部血栓性静脈炎、高血圧等の発現率が高かった。

本試験において本薬併用群で 2 例以上認められた重篤な有害事象は以下のとおりである。

	5-FU/LV 群 35 例 n, (%)		5-FU/LV+本薬 5mg 群 35 例 n, (%)		5-FU/LV+本薬 10mg 群 32 例 n, (%)	
	Grade 3/4	全 Grade	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
総計	8 (23%)	11 (31%)	14 (40%)	16 (46%)	14 (44%)	15 (47%)
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)
発熱	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	3 (9%)
深部血栓性静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
大腸炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)
下痢	4 (11%)	4 (11%)	4 (11%)	4 (11%)	3 (9%)	3 (9%)
胃腸出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)	3 (9%)
腸管閉塞	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)
嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
白血球減少症	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	3 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

6) 海外第Ⅱ相 5-FU/LV 療法併用試験 (試験番号 AVF2192g)

本試験において登録された 214 例のうち、虚偽報告等の違反事項が認められた 5 例及び治験薬の投与を受けなかった 5 例を除く 204 例 (5-FU/LV 群 104 例、5-FU/LV+本薬群 100 例) が安全性解析対象とされた。

有害事象は 5-FU/LV 群では 102 例 (98.1%)、5-FU/LV+本薬群では 100 例 (100%) に認められ、5-FU/LV+本薬群で 10% 以上高い発現率を示した有害事象は、無力症 (5-FU/LV 群 63 例 [60.6%]、5-FU/LV+本薬群 76 例 [76.0%])、疼痛 (21 例 [20.2%]、33 例 [33.0%])、発熱 (11 例 [10.6%]、24 例 [24.0%])、高血圧 (5 例 [4.8%]、32 例 [32.0%])、口内炎 (13 例 [12.5%]、25 例 [25.0%])、タンパク尿 (20 例 [19.2%]、38 例 [38.0%]) であった。

Grade 3以上の有害事象は各々74例（71.2%）、87例（87.0%）に認められ、このうち群間で2%以上の差が認められた事象は以下のとおりである。5-FU/LV+本薬群で5%以上高い発現率を示した有害事象は、無力症、貧血、高血圧、腸閉塞、呼吸困難であった。

	5-FU/LV群 104例 n, (%)	5-FU/LV+本薬群 100例 n, (%)
無力症	12 (11.5%)	17 (17.0%)
疼痛	2 (1.9%)	6 (6.0%)
敗血症	4 (3.8%)	8 (8.0%)
膿瘍	1 (1.0%)	3 (3.0%)
偶発的事故による負傷	1 (1.0%)	3 (3.0%)
高血圧	2 (1.9%)	15 (15.0%)
深部血栓性静脈炎	9 (8.7%)	6 (6.0%)
失神	2 (1.9%)	4 (4.0%)
うっ血性心不全	0 (0%)	2 (2.0%)
上室性頻脈	0 (0%)	2 (2.0%)
脳血管障害	1 (1.0%)	3 (3.0%)
悪心	12 (11.5%)	4 (4.0%)
胃腸障害	0 (0%)	4 (4.0%)
胃腸炎	0 (0%)	2 (2.0%)
腸閉塞	3 (2.9%)	9 (9.0%)
腸穿孔	0 (0%)	2 (2.0%)
イレウス	1 (1.0%)	4 (4.0%)
貧血	0 (0%)	5 (5.0%)
血小板減少症	0 (0%)	2 (2.0%)
プロトロンビン減少	1 (1.0%)	3 (3.0%)
低カリウム血症	3 (2.9%)	5 (5.0%)
眠気	0 (0%)	2 (2.0%)
呼吸困難	2 (1.9%)	7 (7.0%)
低酸素	0 (0%)	2 (2.0%)
尿路感染症	0 (0%)	2 (2.0%)

7) 海外第Ⅲ相 IFL 療法併用試験（試験番号 AVF2107g）

登録された 925 例から虚偽報告等の違反事項が認められたため除外された 2 例（症例 No. #X13、#X14）を除いた 923 例（第一群（IFL 群）411 例、第二群（IFL+本薬群）402 例、第三群（5-FU/LV+本薬群）110 例）のうち、有害事象（NCI-CTC）は実施計画書にすべての有害事象について報告義務のあった 309 例（IFL 群 98 例、IFL+本薬群 102 例、5-FU/LV+本薬群 109 例）について報告された。

2004 年 7 月 20 日時点において、IFL 群と IFL+本薬群又は 5-FU/LV+本薬群との間で発現率に 10%以上の差が認められた有害事象は以下のとおりである。IFL 群に対して本薬併用群で発現率が高かった有害事象は、疼痛（35.7%、51.0%、39.4%）、高血圧（14.3%、23.5%、33.9%）、食欲不振（29.6%、44.1%、33.9%）、頭痛（18.4%、26.5%、28.4%）、タンパク尿（25.5%、36.3%、35.8%）等であった。

	IFL 群 98 例 n, (%)	IFL+本薬群 102 例 n, (%)	5FU/LV+本薬群 109 例 n, (%)
総計	98 (100%)	102 (100%)	109 (100%)
疼痛	35 (35.7%)	52 (51.0%)	43 (39.4%)
頭痛	18 (18.4%)	27 (26.5%)	31 (28.4%)

新薬承認情報提供時に置き換えた

高血圧	14 (14.3%)	24 (23.5%)	37 (33.9%)
食欲不振	29 (29.6%)	45 (44.1%)	37 (33.9%)
便秘	28 (28.6%)	42 (41.2%)	33 (30.3%)
口内炎	13 (13.3%)	24 (23.5%)	19 (17.4%)
直腸出血	2 (2.0%)	18 (17.6%)	9 (8.3%)
白血球減少症	53 (54.1%)	58 (56.9%)	12 (11.0%)
鼻出血	10 (10.2%)	36 (35.3%)	35 (32.1%)
呼吸困難	15 (15.3%)	26 (25.5%)	27 (24.8%)
鼻炎	12 (12.2%)	26 (25.5%)	23 (21.1%)
脱毛症	25 (25.5%)	33 (32.4%)	6 (5.5%)
皮膚乾燥	7 (7.1%)	7 (6.9%)	22 (20.2%)
剥脱性皮膚炎	3 (3.1%)	3 (2.9%)	21 (19.3%)
皮膚変色	3 (3.1%)	2 (2.0%)	17 (15.6%)
味覚倒錯	8 (8.2%)	12 (11.8%)	21 (19.3%)
流涙障害	2 (2.0%)	6 (5.9%)	20 (18.3%)
タンパク尿	25 (25.5%)	37 (36.3%)	39 (35.8%)

Grade 3以上の有害事象は、IFL群では296/397例（74.6%）、IFL+本薬群では339/392例（86.5%）に認められ、両群間で発現率に2%以上の差が認められたGrade 3以上の有害事象は以下のとおりであり、IFL群に比してIFL+本薬群で多く認められた有害事象は、深部血栓性静脈炎、高血圧、下痢、白血球減少症、無力症、腹痛及び疼痛であった。

	IFL群 397例 n, (%)	IFL+本薬群 392例 n, (%)
総計	296 (74.6%)	339 (86.5%)
無力症	28 (7.1%)	38 (9.7%)
腹痛	20 (5.0%)	35 (8.9%)
疼痛	12 (3.0%)	21 (5.4%)
深部血栓性静脈炎	27 (6.8%)	35 (8.9%)
高血圧	10 (2.5%)	49 (12.5%)
下痢	99 (24.9%)	135 (34.4%)
嘔吐	42 (10.6%)	31 (7.9%)
悪心	38 (9.6%)	27 (6.9%)
白血球減少症	123 (31.0%)	147 (37.5%)

また、一次治療中の他の重要な有害事象として、IFL群397例及びIFL+本薬群392例ではGrade 3以上の出血（IFL群10例（2.5%）、IFL+本薬群13例（3.3%））、高血圧（34例（8.6%）、96例（24.5%））、タンパク尿（89例（22.4%）、113例（28.8%））、心不全（4例（1.0%）、5例（1.3%））、Grade 3以上の下痢（99例（24.9%）、135例（34.4%））血栓塞栓症（67例（16.9%）、79例（20.2%）、うち、深部血栓性静脈炎（27例（6.8%）、36例（9.2%））が認められた。

8) 海外第Ⅲ相 FOLFOX4療法又はXELOX療法との併用試験（試験番号 NO16966）

本試験は、XELOXとFOLFOX4の非盲検比較試験として開始され（NO16966A試験）、その後、XELOXとFOLFOX4に本薬又はプラセボを併用し、本薬の安全性と有効性を評価するランダム化二重盲検比較試験（NO16966C試験）が追加された。

NO16966C試験の二つのプラセボ投与群において10例が投与ミスにより少なくとも1回本薬の投与を受け、これらの症例については、本薬投与群に含めて解析された。

安全性について、20■年■月■日時点までのFOLFOX4+プラセボ群、FOLFOX4+本薬群、XELOX+プラセボ群及びXELOX+本薬群の安全性を比較した結果、Grade 3以上の有害事象発現割合、有害事象による中止割合、最終投与後28日以内の死亡発現割合は、本薬を含む群に多く認められた。

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+本薬群 353例 n, (%)
全有害事象	335 (99.7%)	339 (99.4%)	336 (99.1%)	351 (99.4%)
Grade 3以上の有害事象	268 (79.8%)	288 (84.5%)	237 (69.9%)	267 (75.6%)
有害事象による中止	69 (20.5%)	104 (30.5%)	71 (20.9%)	109 (30.9%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうちGrade 3以上で、プラセボ群及び本薬群で発現率に1%以上の差があった事象は以下のとおりである。消化器系有害事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、静脈血栓症事象、高血圧の発現割合は、本薬を含む群に多く認められた。

	FOLFOX4+プラセボ群 336例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 341例 n, (%)	XELOX+プラセボ群 339例 n, (%)	XELOX+本薬群 353例 n, (%)
好中球減少	148 (44%)	137 (40%)	26 (8%)	25 (7%)
血小板減少症	11 (3%)	10 (3%)	16 (5%)	9 (3%)
発熱性好中球減少	16 (5%)	15 (4%)	1 (<1%)	4 (1%)
白血球減少	5 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
貧血	4 (1%)	4 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
下痢	31 (9%)	41 (12%)	67 (20%)	75 (21%)
嘔吐	6 (2%)	19 (6%)	16 (5%)	18 (5%)
悪心	7 (2%)	11 (3%)	13 (4%)	22 (6%)
口内炎	6 (2%)	12 (4%)	6 (2%)	7 (2%)
腹痛	4 (1%)	3 (<1%)	10 (3%)	10 (3%)
錯感覚	20 (6%)	21 (6%)	19 (6%)	18 (5%)
末梢性感覚ニューロパシー	11 (3%)	16 (5%)	13 (4%)	8 (2%)
末梢神経障害	10 (3%)	9 (3%)	10 (3%)	17 (5%)
ニューロパシー	11 (3%)	10 (3%)	7 (2%)	6 (2%)
異常感覚	8 (2%)	4 (1%)	5 (1%)	9 (3%)
嗜眠	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)
疲労	22 (7%)	20 (6%)	16 (5%)	24 (7%)
無力症	15 (4%)	15 (4%)	18 (5%)	26 (7%)
低カリウム血症	8 (2%)	7 (2%)	18 (5%)	10 (3%)
無食欲症	7 (2%)	8 (2%)	8 (2%)	11 (3%)
脱水	1 (<1%)	5 (1%)	8 (2%)	9 (3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1%)	7 (2%)	19 (6%)	42 (12%)
高血圧	2 (<1%)	9 (3%)	4 (1%)	10 (3%)
深部静脈血栓症	7 (2%)	10 (3%)	2 (<1%)	5 (1%)
血栓症	3 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
肺塞栓症	2 (<1%)	7 (2%)	3 (<1%)	9 (3%)
呼吸困難	6 (2%)	1 (<1%)	5 (1%)	6 (2%)

咽頭知覚不全	1 (<1%)	0 (0%)	9 (3%)	4 (1%)
アレルギー反応	7 (2%)	6 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)
高ビリルビン血症	0 (0%)	1 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)

9) 海外第Ⅱ相 IFL 療法併用試験（試験番号 E2200）

本試験に登録された92例のうち未投与の5例を除く87例が安全性解析対象とされた。発現率が20%以上の有害事象は、疲労70例（80.5%）、腹痛44例（50.6%）、頭痛26例（29.9%）、下痢86例（98.9%）、悪心67例（77.0%）、嘔吐43例（49.4%）、食欲不振33例（37.9%）、便秘27例（31.0%）、口内炎26例（29.9%）、白血球減少71例（81.6%）、好中球減少68例（78.2%）、血小板減少29例（33.3%）、咳嗽26例（29.9%）、鼻出血24例（27.6%）、体重減少19例（21.8%）、脱毛症34例（39.1%）、発疹・落屑19例（21.8%）、AST上昇32例（36.8%）、PTT延長26例（29.9%）、クレアチニン上昇19例（21.8%）であった。

Grade 3の有害事象は41例（47%）、Grade 4以上の有害事象は26例（30%）に認められた。発現率20%以上の有害事象のうちGrade 3以上の有害事象は、疲労9例、腹痛7例、頭痛1例、下痢15例、悪心9例、嘔吐10例、食欲不振7例、便秘3例、白血球減少10例、好中球減少31例、血小板減少1例、咳嗽1例、鼻出血1例、PTT延長8例、クレアチニン上昇5例であった。

10) 海外第Ⅲ相 IFL 療法併用試験（試験番号 E3200）

本試験に登録された829例のうち試験薬剤が投与された806例が安全性解析対象とされ、治療に関連があると判断されたGrade 4以上の血液学的有害事象及びGrade 3以上の非血液学的有害事象が集積された。このうちFOLFOX4群とFOLFOX4+本薬群で発現率に5%以上の差がある有害事象は、下痢（FOLFOX4群 12.6%、FOLFOX4+本薬群 17.8%）、悪心（4.2%、10.8%）、嘔吐（3.2%、10.1%）、感覚神経障害（9.1%、16.4%）、疲労（13.0%、18.5%）であった。発現率に2%以上の差のある有害事象は、以下のとおりである。なお、本薬投与例で、減量（10mg/kg→5mg/kg）及び毒性のために中止された症例は、FOLFOX4+本薬群で97/241例（40.2%）、本薬単独群で54/202例（26.7%）であった。

	FOLFOX4 群 285 例 n, (%)	FOLFOX4+本薬群 287 例 n, (%)	本薬単独群 234 例 n, (%)
少なくとも1つ以上の有害事象発現例	171 (60.0%)	219 (76.3%)	87 (37.2%)
下痢	36 (12.6%)	51 (17.8%)	4 (1.7%)
悪心	12 (4.2%)	31 (10.8%)	7 (3.0%)
嘔吐	9 (3.2%)	29 (10.1%)	10 (4.3%)
脱水	14 (4.9%)	25 (8.7%)	8 (3.4%)
イレウス	1 (0.4%)	8 (2.8%)	5 (2.1%)
神経障害－感覚性	26 (9.1%)	47 (16.4%)	2 (0.9%)
神経障害－その他	8 (2.8%)	15 (5.2%)	3 (1.3%)
疲労	37 (13.0%)	53 (18.5%)	10 (4.3%)
腹痛	10 (3.5%)	17 (5.9%)	12 (5.1%)
頭痛	0 (0%)	8 (2.8%)	3 (1.3%)
高血圧	5 (1.8%)	18 (6.3%)	17 (7.3%)
呼吸困難	11 (3.9%)	17 (5.9%)	3 (1.3%)
出血－その他	0 (0%)	6 (2.1%)	1 (0.4%)

11) 海外継続投与試験（試験番号 AVF2540g）

本試験に登録された105例のうち試験薬剤が投与された104例が安全性解析対象とされた。最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は高血圧であったが、殆どの患者でコントロール可能であった。動脈血栓事象が2例認められたが、いずれの症例も試験を中止することなく、血栓治療後に本薬の投与が再開された。Grade 3のタンパク尿が3例みられたものの、ネフローゼ症候群を呈する症例はいなかった。試験期間に少なくとも一回以上の外科的手術を受けた13例において、創傷治癒に関する合併症は観察されなかった。Grade 4の消化管穿孔が1例、胃潰瘍の穿孔として報告された。本試験ではうっ血性心不全は認められなかった。

12) 海外継続投与試験（試験番号 AVF0778g）

本試験には56例が登録され、解析対象とされた。最も頻度の高いGrade 3以上の有害事象は高血圧であった。静脈血栓症は5例に発現したが、肺塞栓症発現例はなかった。静脈血栓症が認められた5例のうち、2例は試験を中止し、3例は血栓症治療後に本薬投与を再開した。Grade 3のタンパク尿が1例に認められたが、ネフローゼ症候群は認められなかった。

13) 既治療転移性乳癌に対するカペシタビン併用海外第Ⅲ相臨床試験（試験番号 AVF2119g 試験、J Clin Oncol 2005; 23: 792-799、実施期間：2000年11月～2002年 月）

本試験において認められた発現率15%以上の有害事象は以下のとおりである。

	カペシタビン群 215例 n, (%)		カペシタビン+本薬群 229例 n, (%)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
全有害事象	123 (57.2%)	211 (98.1%)	156 (68.1%)	229 (100%)
無力症	14 (6.5%)	102 (47.4%)	17 (7.4%)	131 (57.2%)
頭痛	1 (0.5%)	28 (13.0%)	4 (1.7%)	76 (33.2%)
疼痛	4 (1.9%)	53 (24.7%)	7 (3.1%)	71 (31.0%)
感染	1 (0.5%)	39 (18.1%)	2 (0.9%)	48 (21.0%)
腹痛	1 (0.5%)	45 (20.9%)	4 (1.7%)	45 (19.7%)
胸痛	5 (2.3%)	29 (13.5%)	3 (1.3%)	37 (16.2%)
粘膜障害	1 (0.5%)	28 (13.0%)	0 (0%)	35 (15.3%)
高血圧	1 (0.5%)	5 (2.3%)	41 (17.9%)	54 (23.6%)
下痢	23 (10.7%)	113 (52.6%)	27 (11.8%)	129 (56.3%)
悪心	4 (1.9%)	106 (49.3%)	6 (2.6%)	107 (46.7%)
嘔吐	9 (4.2%)	58 (27.0%)	6 (2.6%)	70 (30.6%)
食欲不振	5 (2.3%)	51 (23.7%)	2 (0.9%)	60 (26.2%)
口内炎	1 (0.5%)	41 (19.1%)	4 (1.7%)	58 (25.3%)
便秘	0 (0%)	32 (14.9%)	1 (0.4%)	37 (16.2%)
呼吸困難	11 (5.1%)	39 (18.1%)	17 (7.4%)	61 (26.6%)
鼻出血	0 (0%)	3 (1.4%)	0 (0%)	36 (15.7%)
剥脱性皮膚炎	52 (24.2%)	162 (75.3%)	63 (27.5%)	193 (84.3%)
タンパク尿	0 (0%)	16 (7.4%)	2 (0.9%)	51 (22.3%)

14) 進行非小細胞性肺癌に対する CBDCA/PTX 療法併用海外第Ⅱ相臨床試験（試験番号 AVF0757g）

本試験には99例が登録され、投与前に脳転移が認められ投与が行われなかった1例を除く

99例が安全性解析対象とされた。CBDCA/PTX群に比してCBDCA/PTX+本薬群で発現率が10%以上高い有害事象、若しくはCBDCA/PTX群に比してCBDCA/PTX+本薬群で二倍以上発現した有害事象は以下のとおりである。

	CBDCA/PTX 群 32 例 n, (%)	CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 群 32 例 n, (%)	CBDCA/PTX+ 本 薬 15mg/kg 群 34 例 n, (%)
頭痛	3 (9.4%)	10 (31.3%)	16 (47.1%)
感染	8 (25.0%)	10 (31.3%)	12 (35.3%)
発熱	4 (12.5%)	11 (34.4%)	11 (32.4%)
腹痛	3 (9.4%)	4 (12.5%)	8 (23.5%)
背部痛	2 (6.3%)	5 (15.6%)	4 (11.8%)
高血圧	1 (3.1%)	5 (15.6%)	6 (17.6%)
出血	0 (0%)	4 (12.5%)	0 (0%)
低血圧	1 (3.1%)	4 (12.5%)	3 (8.8%)
下痢	6 (18.8%)	9 (28.1%)	14 (41.2%)
食欲不振	8 (25.0%)	9 (28.1%)	14 (41.2%)
口内炎	3 (9.4%)	5 (15.6%)	8 (23.5%)
白血球減少症	10 (31.3%)	15 (46.9%)	19 (55.9%)
斑状出血	0 (0%)	0 (0%)	4 (11.8%)
高血糖	3 (9.4%)	4 (12.5%)	7 (20.6%)
体重減少	0 (0%)	2 (6.3%)	6 (17.6%)
ALP 増加	1 (3.1%)	0 (0%)	3 (8.8%)
筋肉痛	16 (50.0%)	9 (28.1%)	9 (26.5%)
関節炎	2 (6.3%)	4 (12.5%)	0 (0%)
錯感覚	7 (21.9%)	9 (28.1%)	12 (35.3%)
不眠症	14 (43.8%)	8 (25.0%)	5 (14.7%)
うつ病	2 (6.3%)	5 (15.6%)	8 (23.5%)
錯乱	0 (0%)	2 (6.3%)	5 (14.7%)
ニューロパシー	9 (28.1%)	4 (12.5%)	5 (14.7%)
眠気	1 (3.1%)	0 (0%)	4 (11.8%)
咳嗽増加	8 (25.0%)	12 (37.5%)	17 (50.0%)
鼻出血	2 (6.3%)	10 (31.3%)	15 (44.1%)
咯血	2 (6.3%)	9 (28.1%)	4 (11.8%)
咽頭炎	3 (9.4%)	5 (15.6%)	9 (26.5%)
鼻炎	0 (0%)	8 (25.0%)	7 (20.6%)
音声変調	0 (0%)	5 (15.6%)	8 (23.5%)
副鼻腔炎	1 (3.1%)	3 (9.4%)	7 (20.6%)
気管支炎	1 (3.1%)	3 (9.4%)	4 (11.8%)
しゃっくり	1 (3.1%)	2 (6.3%)	2 (5.9%)
脱毛	17 (53.1%)	20 (62.5%)	22 (64.7%)
皮疹	3 (9.4%)	11 (34.4%)	8 (23.5%)
そう痒症	0 (0%)	5 (15.6%)	2 (5.9%)
ざ瘡	1 (3.1%)	0 (0%)	4 (11.8%)
味覚倒錯	1 (3.1%)	3 (9.4%)	2 (5.9%)
耳鳴	1 (3.1%)	2 (6.3%)	1 (2.9%)
尿路感染	0 (0%)	1 (3.1%)	5 (14.7%)

上記の有害事象のうち Grade 3 以上の事象は、CBDCA/PTX 群では白血球減少症 7 例、筋肉痛 2 例、末梢神経炎 各 1 例、CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 群では白血球減少症 10 例、下痢、咯血 各 3 例、発熱、出血 各 2 例、頭痛、背部痛、高血糖、関節痛、うつ病、咳嗽増加、副鼻腔炎、気管支炎、尿路感染 各 1 例、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 群では白血球減少症

13 例、頭痛、感染、発熱、高血圧、高血糖、筋肉痛、末梢神経炎、錯乱 各 2 例、背部痛、下痢、ニューロパシー、眠気、咯血、咽頭炎、気管支炎、しゃっくり、尿路感染 各 1 例であった。

15) 再発転移性乳癌に対する海外第Ⅱ相試験（試験番号 AVF0776g）

本試験には 75 例が登録され、全例（3mg/kg 群 18 例、10mg/kg 群 41 例、20mg/kg 群 16 例）が安全性解析対象とされた。

75 例のうち発現率が 10%以上の有害事象は、無力症 43 例（57%）、感染 30 例（40%）、疼痛 29 例（39%）、頭痛 27 例（36%）、背部痛 14 例（19%）、胸痛 14 例（19%）、腹痛 12 例（16%）、発熱 10 例（13%）、高血圧 17 例（23%）、血管拡張 13 例（17%）、悪心 38 例（51%）、下痢 28 例（37%）、嘔吐 28 例（37%）、食欲不振 19 例（25%）、便秘 18 例（24%）、口内炎 14 例（19%）、消化不良 10 例（13%）、体重減少 10 例（13%）、筋肉痛 24 例（32%）、関節炎 23 例（31%）、知覚過敏 15 例（20%）、錯感覚 15 例（20%）、めまい 14 例（19%）、うつ病 12 例（16%）、咳嗽増加 21 例（28%）、呼吸困難 21 例（28%）、副鼻腔炎 15 例（20%）、鼻炎 12 例（16%）、肺障害 10 例（13%）、咽頭炎 8 例（11%）、そう痒症 17 例（23%）、尿路感染 8 例（11%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 44 例（59%）に認められ、このうち Grade 4 は高カルシウム血症 3 例、無力症、浮腫、呼吸困難、ネフローゼ 各 2 例であった。上記の発現率が 10%以上の有害事象のうち Grade 3 以上の事象は高血圧 14 例、呼吸困難 8 例、無力症 7 例、頭痛 5 例、疼痛、胸痛、腹痛 各 4 例、便秘、便秘、筋肉痛、関節炎 各 3 例、背部痛、うつ病 各 2 例、血管拡張、下痢、食欲不振、咳嗽増加 各 1 例であった。

16) 内分泌療法無効の前立腺癌患者に対する海外第Ⅱ相臨床試験（試験番号 AVF0775g）

本試験には 15 例が登録され、全例が安全性解析対象とされた。発現率が 20%以上の有害事象は、無力症 9 例（60%）、便秘 8 例（53%）、疼痛、鼻出血 各 6 例（40%）、食欲不振 5 例（33%）、背部痛、胸痛、体重減少、咳嗽増加 各 4 例（27%）、感染、浮動性めまい、音声変調 各 3 例（20%）であった。

重篤な有害事象として、低ナトリウム血症 2 例（症例 No.#X26、#X27）、腹痛 1 例（症例 No.#X27）が報告され、本薬との因果関係は低ナトリウム血症はいずれの症例も「多分関連あり」、腹痛は「関連なし」であった。

17) 抗体産生について

米国Genentech社による併合解析対象1,032例のうち、ベースライン時の抗ベバシズマブ抗体検査が行われた837例中4例で抗体検査の結果が陽性となった。一方、本薬投与開始後に採取した492例の標本からは、抗ベバシズマブ抗体は検出されなかった。

Ⅲ. 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

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、提出された資料に基づき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。

新薬承認情報提供時に置き換えた

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された資料に基づき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。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性について
 - 未治療例の場合
 - 既治療例の場合
- ・ 本薬の安全性につて
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告（2）

平成 19 年 2 月 14 日

I. 品目概要

〔販 売 名〕 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
〔一 般 名〕 ベバシズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕 中外製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 18 年 4 月 21 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について

（1）未治療例（一次治療例）について

機構は、一次治療例における本薬の有効性を示す重要な試験は海外 AVF2107g 試験及び NO16966 試験であると考え、これらの試験結果から、一次治療例でフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法への本薬の上乗せ効果は示されていると判断した。この機構の判断は専門委員より支持された。

また、機構は、NO16966 試験での PFS に関するサブグループ解析結果を以下のように解釈した。

- ①本薬と併用する化学療法の内容により、本薬の上乗せ効果が異なることが示唆されている。
- ②本薬の FOLFOX4 への上乗せ効果は、現段階においては不確定であり、XELOX への本薬の上乗せ効果よりも低い可能性がある。

専門協議において、委員より、事前に計画されたサブグループ解析の結果、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が有意でなかったということは客観的な事実として重要であるとの意見が出され、機構の判断は支持された。また、NO16966 試験の有効性に関する結果として、「化学療法への本薬の上乗せ効果が認められた」という結果に加えて、事前に計画されたサブグループ解析の結果（FOLFOX4 に対する本薬の上乗せ効果が有意でなかったということ）を医療現場に情報提供する必要があるとした機構の判断についても支持された。

一方、委員より、サブグループ解析の結果解釈についての機構の判断は支持するものの、①一次治療例を対象として FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果を検討した臨床試験は当該試験のみであり、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果と他の化学療法への上乗せ効果との相対関係については現時点では明確に結論することが不可能との意見、②NO16966 試験において、PFS に関して FOLFOX4 に対する XELOX の非劣性は検証されていることから、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が有意ではないという副次的なサブグループ解析結果が治療における薬剤・レジメンの選択等にあってどの程度重視される情報かは難しい判断であるとの意見が出された。

機構は、これらの委員の意見、及び XELOX に用いられるカペシタビンが国内では結腸・直腸癌に関する効能・効果が承認である状況等を踏まえた上で、効能・効果、用法・用量、

使用上の注意等を設定することとした。

申請者が NO16966 試験について実施した追加解析結果を一つの根拠として（審査報告（1）p70～p71 参照）、推奨レジメンを結論することは、了承できないとした機構の判断は、専門協議において支持された。委員より、当該追加解析は探索的な解析であったとしても、以下のように科学的に問題のある検討がなされており、この解析結果を根拠に「FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が期待できる」と申請者が認識しているのであれば、不適切な解析結果に基づいた情報提供が行われることが懸念されるとの指摘がなされた。

主な問題点

- ①「PD が確認される日の 1 カ月前以降にも本薬を継続して投与されていた症例の割合が、NO16966 試験において少なかったことが、NO16966 試験で本薬の効果が十分発揮されなかった理由のひとつである。」は、本薬が単独投与で十分な有効性を示さない以上、無意味な推論である。
- ②「NO16966 試験の PFS のイベントの定義（治療開始後に病勢進行が最初に確認された日又は死亡日）を、AVF2107g 試験のイベントの定義（治療中止から 28 日以内の病勢進行確認日又は死亡日）に変更するとハザード比は 0.63（ $p < 0.0001$ 、log-rank 検定）となった。」は、二つの臨床試験で本薬の最大投与期間が異なっており（AVF2107g 試験は 96 週、NO16966 試験は 48 週）、NO16966 試験で治療中止から 28 日以降の死亡を打ち切りと扱うことにした群間比較は意味がない。
- ③「術後補助化学療法ありの患者を除いた解析結果ではハザード比は 0.72（ $p = 0.0009$ 、log-rank 検定）であり、有意な上乗せ効果が認められた。」は、予後の良い集団を除くことにより有意差がついたという主張であり、極めて不適切な解析であると考ええる。（機構注：審査報告（1）の記載では、FOLFOX4+プラセボ群（対照群）から術後補助化学療法ありの患者を除いた解析と記載したが、正しくは FOLFOX+プラセボ群及び FOLFOX+本薬群の両群から術後補助化学療法ありの患者を除いた解析である。「V. 審査報告（1）の改訂」の項参照）。

機構は、申請者の行った追加解析の妥当性、及び当該解析結果に基づく推奨レジメンの結論について、再度申請者に見解を求めた。

申請者は当該追加解析については探索的解析として行ったものであるが、参考とはいえ回答に利用したことに問題があったと考えとし、NO16966 試験の結果のみで FOLFOX4 療法を本薬と併用する化学療法として推奨するレジメンとすることは難しいとの内容を回答した。

（2）本薬の有効性に影響を及ぼす因子について

専門協議において、委員より化学療法への本薬の上乗せ効果の差異については、併用する化学療法レジメンの差異だけではなく、患者背景の違いが影響した可能性についても考察する必要がある、① AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験における腺癌（adenocarcinoma）の分化度別のサブグループ解析結果、② NO16966 試験において、前治療として結腸・直腸癌に対する手術が行われた症例の根治度別のサブグループ解析結果についてそれぞれ確認しておく必要があるとの意見が出された。

機構は、これらについて申請者に解析を実施するよう求めたが、患者背景として分化度及び手術の根治度についてのデータは調査されていなかったとの回答が提出された。

なお、申請者は手術についての背景因子による探索的な以下のサブグループ解析結果を提出した。

NO16966 試験では手術部位毎に「curative」（以下、根治的）又は「palliative」（以下、姑息的）が調査されていた。当該データを用いて、すべての部位の手術目的が根治的の場合は「根治的手術例」、一部位でも目的が姑息的であれば「姑息的手術例」と定義し、前治療として手術歴を有する患者の手術の目的が本薬の有効性（化学療法への上乗せ効果）に与える影響について PFS を指標としてサブグループ解析（FOLFOX4+本薬/XELOX+本薬 vs. FOLFOX4+プラセボ/XELOX+プラセボ）を行った。

サブグループ	症例数	イベント数	ハザード比
前治療手術歴 なし	219	185	0.786 (97.5%信頼区間：[0.563, 1.097])
あり	1181	875	0.828 (97.5%信頼区間：[0.711, 0.964])
根治的手術例	562	400	0.943 (97.5%信頼区間：[0.752, 1.182])
姑息的手術例	619	475	0.726 (97.5%信頼区間：[0.591, 0.893])

「根治的手術例」におけるハザード比が「姑息的手術例」に比して比較的大きかったが、点推定値は 1 を下回っており、質的な交互作用は存在しないと考えられた。また、すべての部位の手術目的が姑息的の場合のみを姑息的手術例、一部位でも目的が根治的であれば根治的手術例と定義して解析を行っても、同様の結果であった。したがって、サブグループ間でハザード比の大きさに違いがみられたが、今回の定義は必ずしも手術による根治の度合いを反映しておらず、臨床的にも本薬の有効性に影響がある因子とは考えにくい。そのため、予後に影響を与える因子として割付時に調整されていた ECOG Performance Status (0 又は 1)、転移部位数 (1 又は 2 以上)、アルカリホスファターゼ（正常範囲内又は異常）又は肝転移の有無等の因子に比べ、根治的手術と姑息的手術の違いが本薬の有効性に与える影響は小さいと考えられる。

機構は、①当該試験では部位別に根治目的又は姑息目的の集計がなされており、「根治的手術例」に含まれる症例は必ずしも「根治手術後の再発例」の症例のみではなく、患者背景は不明確であること（例えば、根治的手術後に再発し、再発後に人工肛門増設（姑息的手術）を行った場合には、本来は「根治的手術例（根治的手術歴を有する症例）」であるが、上記表の解析においては「姑息的手術例」として集計されている。）、②手術歴と本薬の有無についての交互作用が検討されていないこと、③各サブグループのハザード比の違いは、他の患者背景因子を要因とした見かけ上の関係である可能性等について考察がなされていないことから、提出された申請者のサブグループ解析からは申請者の結論は尚早であり、結腸・直腸癌の根治手術歴を有する患者とそれ以外の患者で真にハザード比に差が認められるか否かについて判断できないと考える。また、今回の解析は探索的な解析結果であり、当該解析結果をもって未治療例における本薬の上乗せ効果に関する機構の判断に変更はないものの、本薬の有効性に関する予測因子の検討の一環として今後追加される NO16966 試験の最終データも含めて解析を行い、医療現場に適切に情報提供を行っていく必要があると考える。

(3) 既治療例について

既治療例（二次治療以降）における本薬の有効性が検討された主要な試験は E3200 試験であり、この試験において FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が認められた。機構は、当該試験に組み入れられた患者の詳細な前治療歴が不明であるものの、「二次治療以降の治療例

で、化学療法への本薬の上乗せ効果は示された」と判断し、この機構の判断は委員より支持された。

2) 安全性について

専門協議において、本薬の承認に関わる安全性の問題点は現時点で認められないとした機構の判断は支持された。以下に、審査報告(1)作成後の検討内容及び専門協議における議論の内容を記載する。

(1) 血栓・塞栓症及び出血について

血栓・塞栓症及び出血に関して、米国の承認時における製造販売後の検討事項として国際標準化比(international normalization rate: INR)を指標としたモニタリングの有効性がNO16966試験において検討されている。また、「full dose 及び low dose の抗凝固療法の臨床的転帰の特性を明らかにすること」の検討も当該臨床試験で実施されている。機構は、審査報告書(1)作成時点において、これらの詳細について照会中であったが、申請者はいずれについても現段階では解析中のためデータは得られていないと回答した。

機構は、海外で製造販売後の検討事項とされている内容については、結果が得られ次第、速やかに情報提供する必要があると考える。

次に機構は、抗凝固療法については、血栓・塞栓症の発現を抑制するが、出血のリスクを高めることから、主な臨床試験での本薬投与時の抗凝固療法の取扱いについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

提出した臨床試験においては、概ね以下のような抗凝固療法に関する規定が設けられている。

- ・既に装着している静脈カテーテルの維持以外の目的で、登録 10 日前以内に full dose の抗凝固剤の投与又は血栓溶解剤の投与を受けた患者は除外する。
- ・慢性的にアスピリンを 1 日 325mg 以上、又は非ステロイド系抗炎症剤を服用している患者は除外する。
- ・出血体質又は凝固障害を有する患者は除外する。
- ・low dose のワルファリン、ヘパリン、1 日 325mg 未満のアスピリン、及び血小板機能を抑制しないとされる非ステロイド系抗炎症剤の使用は可能とする。
- ・試験期間中に Grade 4 の症候性の血栓・塞栓症が発現した場合には本薬の投与は中止したが、Grade 3 以下又は無症候性の Grade 4 の血栓・塞栓症の場合は、新たに抗凝固療法を開始することを可能とする。
- ・新たに抗凝固療法を開始した場合、①ワルファリン投与を受けている患者の場合には治験薬投与再開前に INR が目標範囲(通常 2~3)で安定している、②治験薬投与開始後に Grade 3 以上の出血を起こしていない、③試験開始前の CT 画像で腫瘍の主要血管への浸潤が観察されていない、という三条件をすべて満たした場合には、抗凝固療法の施行下において本薬の投与再開を可能とした。

AVF2107g 及び AVF2192g 試験において、本薬投与群に組み入れられた患者のうち、治験薬投与前にアスピリンを使用している患者はそれぞれ 8.4%及び 23.0%、治験薬投与前にワルファリンを使用している患者はそれぞれ 10.0%及び 11.0%であり、本薬投与群及び対

照群の動脈系血栓・塞栓症の発現頻度はそれぞれ 3.6%及び 1.3% (AVF2107g 試験)、10.0% 及び 4.8% (AVF2192g 試験) であった。

海外の製造販売後においては、通常、抗凝固療法の適応とされている患者については、本薬による治療期間中に抗凝固療法が継続されているが、本薬の投与患者すべてに抗凝固療法を行うことを推奨する報告等はなく、その必要はないと考える。

機構は、臨床試験において規定された抗凝固療法に関する基準については、適正使用ガイド等の資料を用いて臨床現場に情報提供する必要があると考える。

また、機構は、本薬による血栓・塞栓症や出血の発現機序は明確ではないものの、一般に、日本人と欧米人では血栓・塞栓症や出血に関する有害事象の発現頻度が異なる可能性があることとされていることから、製造販売後においてプロトンビン時間の INR や D-ダイマー等の凝固・線溶系検査を実施し、本薬の投与前や投与中の当該検査値が血栓や出血の予測因子になる可能性を国内で検討する必要があると考えた。専門協議において、この機構の判断は支持された。

機構は、血栓・塞栓や出血の予測因子について製造販売後調査において検討するよう申請者に指示し、検討予定の臨床検査項目について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

日本臨床検査医学会の「診断群別臨床検査のガイドライン 2003」(<http://www.jscp.org/booklet/guideline/>)によると、止血・血栓検査のスクリーニング項目として凝固・線溶系検査としては PT-INR、APTT、フィブリノーゲンが挙げられており、DIC が疑われる場合にはこれらに追加して FDP が挙げられている。これらの検査結果の組合せにより、一般的な出血傾向を疑う病態の原因の殆どを特定できるとされている。深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症に関しては、本邦のガイドライン (Circ J 68(Suppl.4): 1079-134, 2004) や、海外文献 (Ann Fam Med 5: 57-62, 2007) において、D-ダイマーが診断の指標として推奨されており、これが血栓の予測因子となる可能性がある。また同ガイドラインや、脳卒中に関するガイドライン (脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中ガイドライン 2004 (篠原幸人ほか編) 協和企画、2004) でも、薬物的治療及び予防のモニタリング検査として APTT (ヘパリンを使用する場合) 及び PT-INR (ワルファリンを使用する場合) が挙げられており、これらの検査項目も製造販売後調査における検討対象とすることが必要と考えられる。また、高フィブリノーゲン血症が心筋梗塞や脳卒中の危険因子であるとの報告もされている (N Engl J Med 311: 501-5, 1984)。したがって、本薬投与による血栓や出血の予測因子になる可能性を検討するために製造販売後調査で全例登録された症例については、投与前に PT-INR、APTT、フィブリノーゲン及び D-ダイマーを測定する。本薬投与中は、抗凝固療法施行中の患者は本薬投与毎 (約 2 週間毎) に、それ以外の患者では月 1 回を目安として PT-INR、APTT 及びフィブリノーゲンを測定するよう依頼する。また D-ダイマーについては、全症例で月 1 回を目安として測定するよう依頼する。

機構は、回答を了承した。

(2) 高血圧及びタンパク尿について

機構は、本薬に特徴的な有害事象のうち、日常診療で早期に対応可能である事象は高血圧及びタンパク尿であると考え。タンパク尿については、外来受診時に定期的に尿検査を実施し、評価する必要があると考える。

高血圧については、在宅中の血圧測定について専門協議で議論を行った。本薬は主に外来

治療で使用されることが想定されるため、血圧測定的重要性を患者に教育し、在宅中は可能な限り家庭用血圧測定器で検査することが必要であるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、申請者に対して患者用の教育資材で血圧測定を推奨し、どのような場合には医師に連絡する必要があるかについて記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。

(3) 本薬に特徴的な有害事象と危険因子の再考察結果（海外臨床試験）

機構は、本薬に特徴的な安全性上の問題点は、消化管穿孔、創傷治癒遅延、高血圧、タンパク尿、動脈系・静脈系血栓塞栓症、出血、心毒性（うっ血性心不全）、infusion reaction、可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: RPLS）、出血であると考え、審査報告（1）p73～p81 において、各臨床試験における各事象の発現率並びに申請時点において提出された危険因子の考察結果を記載した。

しかし、申請者による危険因子の探索方法は、有害事象ごとに、探索に用いた臨床試験成績や発現率の解析方法が異なっていた。また、複数の臨床試験の本薬投与群と対照群を併合したデータを用いて、多変量ロジスティック回帰分析を実施していたことから、どのような集団で各有害事象が高発現するかを検討することが困難であった。

したがって、機構は、海外 AVF2107g 試験、AVF2192g 試験及び AVF0780g 試験の三試験の本薬投与群のみを併合し、各有害事象に対する危険因子について多変量ロジスティック回帰分析を用いて探索し、考察するように求め、申請者より以下の回答が提出された。

消化管穿孔：

消化管穿孔の発現率は 1.6%（11/690 例）と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子（性別〈男性・女性〉、年齢〈65 歳以上・65 歳未満〉、人種〈白人・白人以外〉、PS〈0・1 以上〉、消化管疾患の合併〈有・無〉、試験前の放射線療法〈有・無〉）で発現率に明らかな違いは認められなかったが、発現例数が少ないため、消化管穿孔の危険因子は特定できなかった。

創傷治癒遅延：

創傷治癒遅延の発現率は 3.3%（23/690 例）と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子（性別、年齢、人種、PS、糖尿病既往歴〈有・無〉、栄養障害既往歴〈有・無〉、投与前のワルファリン又はアスピリン使用〈有・無〉、投与前のアルブミン値〈連続量〉）で発現率に明らかな違いは認められず、創傷治癒遅延の危険因子は特定できなかった。しかしながら、栄養障害の既往がある集団の発現率は、他の集団に比べて高かった。

高血圧：

性別、年齢、人種、PS、BMI（25 以上・25 未満）、高血圧既往歴（有・無）、アテローム性動脈硬化症既往歴（有・無）、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併（有・無）を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、高血圧の発現と有意に関連する因子は特定されなかったが、高血圧の既往（調整オッズ比：1.34、95%信頼区間：[0.97, 1.86]）が危険因子である可能性があることが示唆された。

タンパク尿：

性別、年齢、人種、PS、高血圧既往歴、糖尿病既往歴、投与前の腎機能不全（有・無）を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、高血圧既往歴（調整オッズ比：1.64、95%信頼区間：[1.18, 2.27]）、糖尿病既往歴（調整オッズ比：2.31、95%信頼区間：[1.49, 3.59]）がタンパク尿の危険因子として特定された。また、高血圧の既往ありの症例の発現率は39.3%（126/321例）であり、既往なしの症例の発現率26.6%よりも高かった。糖尿病の既往ありの症例の発現率は51.5%（51/99例）であり、既往なしの症例の発現率29.3%よりも高かった。以上より、高血圧と糖尿病の既往が、タンパク尿の発現の重要な危険因子であると示唆された。

動脈系の血栓・塞栓症：

性別、年齢、人種、PS、BMI、高血圧既往歴、静脈血栓症既往歴（有・無）、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、高血圧既往歴（調整オッズ比：1.58、95%信頼区間：[1.01, 2.48]）、アテローム性動脈硬化症既往歴（調整オッズ比：2.33、95%信頼区間：[1.35, 3.94]）が動脈系の血栓塞栓症の危険因子として特定され、糖尿病既往歴（調整オッズ比：1.62、95%信頼区間：[0.92, 2.75]）が危険因子である可能性があることが示唆された。また、高血圧の既往ありの症例の発現率は18.4%（59/321例）であり、既往なしの症例の発現率10.8%よりも高かった。アテローム性動脈硬化症の既往ありの症例の発現率は28.0%（26/93例）であり、既往なしの症例の発現率12.2%よりも高かった。以上より、高血圧とアテローム性動脈硬化症の既往が、動脈系の血栓塞栓症の発現の重要な危険因子であると示唆された。

静脈系の血栓・塞栓症：

性別、年齢、人種、PS、BMI、高血圧既往歴、静脈血栓症既往歴、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、静脈血栓症既往歴（調整オッズ比：3.91、95%信頼区間：[1.62, 9.08]）が静脈系の血栓塞栓症の危険因子として特定され、高血圧既往歴（調整オッズ比：1.55、95%信頼区間：[0.98, 2.46]）、性別（調整オッズ比：0.71、95%信頼区間：[0.45, 1.12]）、BMI（調整オッズ比：1.55、95%信頼区間：[0.96, 2.55]）、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併（調整オッズ比：0.48、95%信頼区間：[0.21, 0.95]）が危険因子である可能性があることが示唆された。また、静脈系血栓塞栓症の既往ありの症例の静脈系血栓塞栓症の発現率は42.3%（11/26例）であり、既往なしの症例の発現率12.7%よりも高かった。以上より、静脈血栓症の既往が、静脈系の血栓塞栓症発現の重要な危険因子であると示唆された。

血栓・塞栓症の危険因子は動脈系と静脈系でそれぞれ異なるが、動脈系はアテローム性動脈硬化症、静脈系は静脈血栓症の既往が危険因子であった。また、どちらの有害事象も高血圧の既往の症例には注意が必要であり、製造販売後調査においてさらに多くのデータを集積し、解析する予定である。

心不全：

心不全の発現率は1.9%（13/690例）と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子（性別、年齢、人種、PS、BMI、

高血圧既往歴、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併)のうち、65歳以上、アテローム性動脈硬化症の既往あり及び糖尿病の既往ありの症例の発現率は高く、特に、アテローム性動脈硬化症の既往ありの症例の発現率は5.4%と高かった。心不全は発現例数が少ないため、本解析から危険因子を特定することはできないが、高齢者、アテローム性動脈硬化症、糖尿病については注意を要し、製造販売後調査で心不全の危険因子を明らかにしていく予定である。

infusion reaction

性別、年齢、人種、PS、薬剤過敏症の既往・合併(有・無)を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、infusion reaction 発現の危険因子は特定できなかったが、アレルギー疾患が危険因子である可能性があるため、製造販売後調査においてデータを集積し、解析する必要があると考える。

可逆性後白質脳症症候群：

可逆性後白質脳症症候群については、当該試験において発現の報告がないため、層別集計は実施していない。

出血：

出血については、AVF2107g 試験で、一部の期間 Grade 3 以上の有害事象のみしか調査されていなかったため、Grade 3 以上と Grade 2 以下に分けて集計、解析を行った。

Grade 3 以上の出血の発現率は4.9% (34/690 例)と低かったことから、多変量ロジスティック回帰分析は実施しなかった。層別集計を行った結果、すべての因子(性別、年齢、人種、PS、投与前のワルファリン又はアスピリン使用、直腸出血の既往・合併<有・無>、貧血の既往・合併<有・無>)のうち、65歳以上の症例の発現率は6.7%であり、65歳未満の発現率3.6%より高かったが、他の因子では大きな差は認められなかった。Grade 3 以上の出血は発現率が低いため、危険因子を明らかにすることはできないが、65歳以上の高齢者に対しては注意を要し、製造販売後調査においてデータを集積し、解析する必要があると考える。

Grade 2 以下の出血について、性別、年齢、人種、PS、投与前のワルファリン又はアスピリン使用、直腸出血の既往・合併、貧血の既往・合併を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、年齢(調整オッズ比：1.59、95%信頼区間：1.14~2.22)が危険因子として特定され、投与前のワルファリン又はアスピリン使用(調整オッズ比：0.65、95%信頼区間：[0.40, 1.01])、貧血の既往・合併(調整オッズ比：0.72、95%信頼区間：[0.47, 1.08])が危険因子である可能性があることが示唆された。また、65歳以上の症例の Grade 2 以下の出血の発現率は34.7% (103/297 例)であり、65歳未満の発現率26.2%よりも高かった。以上より、65歳以上であることが、Grade 2 以下の出血の重要な危険因子であると示唆された。

Grade 3 以上の出血については、Grade 3 以上の発現率が低かったため危険因子の特定は困難であったが、65歳以上の発現率が高かった。また、Grade 2 以下の出血についても65歳以上が危険因子として示唆された。したがって、65歳以上の高齢者には注意を要する。ただし、Grade 3 以上の出血については、他の因子も関連がある可能性があるため、製造販売後調査でデータを集積、解析する予定である。

機構は、探索的な解析結果に基づいて、各有害事象の危険因子を同定することは困難であるものの、これらの解析結果は、製造販売後の全例調査において収集すべき調査項目を選択する上で重要な情報であると考ええる。申請者による危険因子の探索の結果からは、①高血圧については高血圧既往歴、②タンパク尿については高血圧既往歴と糖尿病既往歴、③動脈血栓・塞栓症については高血圧既往歴、アテローム性動脈硬化既往歴及び糖尿病既往歴、糖尿病、④静脈血栓・塞栓症については高血圧既往歴、静脈血栓症既往歴、性別、BMI、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併、⑤動脈+静脈血栓・塞栓症については高血圧既往歴、静脈血栓塞栓症既往歴、アテローム性動脈硬化症既往歴、糖尿病既往歴、⑥出血については年齢、ベースライン時のワルファリン又はアスピリンの使用及び貧血の既往・合併が、各有害事象の危険因子である可能性があると考えられる。

機構は、これらの因子については、製造販売後調査において収集可能な情報であり、CRFを作成する際に有益な情報と考える。ただし、高コレステロール血症又は高脂血症の既往・合併があると静脈血栓症の発現率が低いこと、投与前にワルファリン又はアスピリンの使用があると出血の発現率が低いことは、臨床的には解釈困難な結果であり、製造販売後に得られる国内情報や、海外NO16966試験の安全性情報を用いて、その原因を明らかにしていく必要があると考える。

(4) 本薬に特徴的な有害事象の発現時期について

機構は、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験、AVF0780g 試験（AVF2107g・AVF2192g・AVF0780g 併合データ）、E3200 試験、JO18157 試験、PSUR（結腸・直腸癌患者のみ）を用い、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血、血栓・塞栓症、高血圧、タンパク尿、心毒性（うっ血性心不全）の各事象と本薬の投与期間、投与回数、累積投与量の関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の PSUR については解析するための詳細なデータを有しておらず、臨床試験成績より以下の内容を回答した。

消化管穿孔、創傷治癒遅延及び心不全：

各事象の発現例数が少なく、発現時期の特徴は明らかではなかった。

出血：

いずれの試験の集計結果においても、投与開始後早期の発現割合が比較的高く、特に投与開始後の 1 カ月間における発現割合は ECOG が実施した E3200 試験を除いて 11～46% と非常に高かった。この発現リスクが高い期間は、E3200 試験を除く海外臨床試験併合データ及び国内 JO18157 試験の結果より、少なくとも投与開始後 5 カ月程度まで、又は投与 10 回程度まで持続すると考えられた。特に JO18157 試験では、開始 2 カ月未満までの発現割合が約 30% と高率傾向を示し、注意が必要と考えた。発現割合が最も低い E3200 試験においても出血が認められた 32 例中 24 例が投与開始後 5 カ月までに、25 例が投与 10 回までに発現しており、同様の傾向が認められた。累積投与量との関連については、累積投与量が 5,000mg 程度まではいずれの試験でも比較的发現のリスクが高かった。なお、JO18157 試験及び E3200 試験においては 5 カ月以降又は累積 5,000mg 以上は検討例数が少なく信頼性に乏しいと判断した。E3200 試験を除く海外臨床試験併合データにおける累積投与量の分布の上側 60% 点は 5,060mg であり、本薬が投与される集団における 60% 程度

は累積 5,000mg 以上が投与される可能性が高いため、出血については多くの患者がその発現リスクに曝される可能性があり、特に投与開始後早期（投与開始後 5 カ月程度、投与 10 回程度、又は累積投与量 5,000mg 程度）において、出血のリスク管理を厳重に行う必要があると考えた。

動脈血栓・塞栓症：

JO18157 試験における発現例は 1 例のみであり、国内データの検討は不可能であった。E3200 試験を除く海外臨床試験併合データより、投与開始後から 1 カ月までの発現割合が高く、その後の発現リスクはほぼ一様な分布であった。E3200 試験において 17～18 カ月に 1 例の発現がみられたことを除き、投与期間中の発現割合は一様な分布になることが確認された。投与回数及び累積投与量に関する検討においても同様に投与開始直後の発現割合が高く、その後の発現割合はほぼ一様な分布になった。以上より、動脈血栓塞栓症については、投与開始直後の発現リスクが比較的高く、その後は投与開始からの時期、投与量によらず発現するリスクがあると判断した。そのため、投与中は継続的に注意を払う必要があり、特に投与開始後早期には一層の注意を払う必要があると考えた。

静脈血栓・塞栓症：

JO18157 試験及び E3200 試験における発現例はなかった。E3200 試験を除く海外臨床試験併合データより、投与開始後 6 カ月前後、投与 10～15 回程度又は累積投与量 5,000mg 前後で発現リスクが高くなることが示唆された。これについての臨床的な考察は十分になされておらず、継続した検討が必要であるが、投与開始後 6 カ月後まではリスクが高い可能性は否定できない。そのため、静脈系血栓塞栓症については少なくとも投与開始後 6 カ月程度、投与 10～15 回程度又は累積投与量 5,000mg 程度まで継続して厳重に注意を払う必要があると考えた。

高血圧：

E3200 試験を除く海外臨床試験併合データにおける投与期間及び投与回数の集計結果より、投与期間、投与回数又は累積投与量によらず、投与開始後から長期に渡って発現がみられたことから、投与期間等との関連については明確な傾向が得られないと判断した。なお、累積投与量が多くなるに従い発現割合が高くなる傾向があるが、検討例数も少ないことから、累積投与量が増えると発現リスクが高くなると結論付けることはできなかった。以上より、高血圧については長期間に渡るリスク管理の必要性があると考えられた。

タンパク尿：

E3200 試験及び E3200 試験を除く海外臨床試験併合データの投与期間及び投与回数に関する検討では、投与期間が長い又は投与回数が多いと発現割合が高くなる傾向がみられたが、検討例数が少ないため信頼性は低い。また、累積投与量が多くなるに従い発現割合が高くなる傾向がみられたが、検討例数も少なく、累積投与量が増えると発現リスクが高くなると結論付けることはできなかった。JO18157 試験においては、投与開始早期に発現割合が高くなる傾向を示したが、海外臨床試験に比べて対象例数は少なく、かつ観察期間も短いことから、明確な結論は得られなかった。以上より、タンパク尿の発現リスクについては投与期間等との関連は薄いと判断し、投与中は継続的に注意を払う必要があると判断した。

機構は、本薬に特徴的な有害事象の発現時期に関する上記の申請者による解析は探索的ではあるものの、製造販売後の検討項目や、医療現場での観察期間についての目安となる可能性はあると考える。製造販売後に、日本人での本薬に特徴的な有害事象の発現する時期（又は累積投与量）について情報収集し、得られた結果について解析・考察した内容を、公開していく必要があると考える。

(5) 脳転移を有する患者への投与について

海外第Ⅰ相試験（AVF0737g試験）において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めたため、以降に実施された試験では脳転移を有する患者は除外されており、脳転移を有する患者での安全性の情報は極めて不足している。欧州添付文書では、禁忌の項に「untreated CNS metastases」と記載されており、当該事項の具体的な意味について申請者は「放射線治療等の、脳転移に対する治療が行われていない」の意であると説明している。一方、米国添付文書においては、警告にて脳転移を有する患者について注意喚起されているが、禁忌とされていない。

通常、抗悪性腫瘍薬の臨床試験では、脳転移症例は予後不良であり有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすため、除外されることが多く、本薬と同様に脳転移を有する患者での安全性の情報は承認申請時には不足している。しかしながら、本薬については、臨床試験において脳出血が認められたために以降の試験からは脳転移を有する患者が除外されたという経緯があることから、機構は、脳転移例での本薬の使用については安全性の観点から極めて慎重な対応が必要であると判断した。ただし、疾患の重篤性を考慮した場合、脳転移例を禁忌とすることにより必要な治療を妨げる可能性があるため、「原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）」として、すべての脳転移例に対して本薬の使用を制限すべきでないと判断した。

専門協議において、委員より、脳転移例を禁忌とするべきとの意見、結腸・直腸癌の診療においては、脳転移の頻度は低い（機構注：Cancer 94: 2698-705, 2002 では5年累積発症率は1.2%と報告されている）、脳転移を疑う症状を認めた時点で初めて脳転移の有無について評価が行われていること、また脳転移が診断された場合には放射線照射等の脳転移部位への治療が優先されることから、脳転移部位への治療が終了した患者においても、本薬を含む化学療法の治療機会を「禁忌」として制限することは望ましくなく、「原則禁忌」とするべきであるとの意見も出された。また、委員より、日常診療においては、治療開始時にすべての患者で脳転移の有無を画像検査で評価することはないため、治療開始時に無症候性の脳転移を有する患者に対して本薬を含む化学療法が開始される可能性が考えられるものの、この様な症例に対する安全対策としては、治療開始後も脳転移を疑う症状の有無について慎重に観察することが現実的な対応であるとの意見が出された。

以上を踏まえて、機構は「脳転移を有する患者」を「原則禁忌」とし、重要な基本的注意の項において、「臨床試験において、脳転移を有する患者で重篤な脳出血を認めた例が報告されているため、未治療の脳転移を有する患者には本薬を投与しないこと。」及び「脳転移を疑う症状がなく、本薬を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本薬の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。」の旨を記載するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

なお、結腸・直腸癌患者での脳転移と脳出血の関係に関して、海外の市販後情報より説明するよう求めたところ、申請者は欧州において実施中の観察研究では、20■年■月■日時

点で、本薬が使用された 1,914 例の結腸・直腸癌患者において、本薬の治療開始時又は治療開始後に有症状の脳転移が認められた症例は 0 例、本薬の治療開始時又は治療開始後に（偶発的に発見された）無症状の脳転移が認められた症例は 16 例で、当該 16 例のうち脳出血を起こした症例はないとの情報を得ていると説明した。

(6) 本薬投与後の病的骨折について

専門協議において、委員より、本薬は血管新生阻害作用を有しているため、腫瘍の骨転移部位において病的骨折のリスクが増大する可能性について検討する必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬投与による病的骨折のリスクについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験の登録例で本薬投与前に骨転移を有する症例は、JO18158試験2例（5mg群、10mg群 各1例）のみであり、いずれも病的骨折は認められていない。海外臨床試験では、本薬投与前に骨転移を有する例（本薬投与群）は、AVF2107g試験1例、NO16966試験2例のみであったが、いずれの症例も治療開始後に骨折が認められた。これらの症例では、投与前の骨転移部位が不明であるため、骨折部位が骨転移部位か否かは不明である。しかし、海外臨床試験において、投与前に骨転移を有する3例全例で骨折が報告されていることは、注目すべきであり、国内の製造販売後の全例調査において、骨転移例における病的骨折の有害事象発現の有無についてデータを収集し、検討する。

機構は、回答を了承した。

(7) 入院加療について

機構は、専門協議において、本薬の使用が入院又は外来診療のいずれで行われることが予想されるのか議論を行った。

委員より、FOLFOXについては外来治療として行われるのが現状であり、本薬を使用することによって入院で管理することは好ましくないとの意見、本薬は特徴的な有害事象を有しているが、外来診療で慎重な観察を行うことにより対応可能と考えるなどの意見が出され、機構は本薬の使用において入院加療を必須とする必要はないと判断した。

(8) 国内臨床試験から得られた安全性情報について

審査報告（1）作成以降、国内で実施中の安全性確認試験（JO18158試験）での二次治療以降例を対象としたFOLFOX4+本薬10mg/kgの初期安全性評価結果として、申請者から以下の報告がなされた。

安全性確認試験は、5mg/kg群、10mg/kg群の各群において、最初の12例（step 1）が登録された時点で一次登録を中断し、12例の第二サイクルまでの初期安全性を確認後に投与量制限毒性に関する評価を行い、step移行基準を満たした場合は残りの38例の登録を開始する二段階デザインで実施された。

20■年■月■日に5mg/kg群のstep 1の最終症例が登録され、20■年■月■日～■月■日の間に効果・安全性評価委員によって12例の初期安全性が評価され、step移行の可否について検討された。全12例が初期安全性評価可能例とされ、投与量制限毒性発現例はなく、step移行は可能と判定された。

20■年■月■日に10mg/kg群のstep 1の最終症例が登録され、20■年■月■日～■日の間に効果・安全性評価委員によって、12例の初期安全性が評価され、step移行の可否につい

て検討された。

同意撤回によって治験中止となった1例（症例No. #X28）を除く初期安全性評価対象11例のうち2例（症例No.#X29 及び #X30）に投与量制限毒性と規定したGrade 4の好中球数減少が発現した。なお、症例No.#X29 はGrade 3の高血圧を認めたが、降圧薬によりコントロール可能であったため、臨床上問題とならない事象と判定された。次サイクル開始延期例が多く認められたが（第二及び第三サイクルの開始延期例がそれぞれ5例及び6例）、step移行は可能と判定された。

20■年■月■日時点では、step 1及びstep 2で、初回治療例を対象としたFOLFOX4+本薬5mg/kgは計36例、二次治療以降例を対象としたFOLFOX4+本薬10mg/kgは計20例登録されている。

機構は、国内臨床試験において、本薬に特徴的な有害事象である創傷治癒遅延、出血、血栓・塞栓症、高血圧、尿タンパク、心毒性（うっ血性心不全）の発現例数を提示するよう求めた。

申請者は、20■年■月■日時点でデータの回収、入力が行われた症例（FOLFOX4+本薬5mg/kg群33例、FOLFOX4+本薬10mg/kg群13例）計46例について、以下のデータを提示した。

国内臨床試験で認められた本薬に特徴的な有害事象

	FOLFOX4+本薬5mg/kg 33例 n, (%)	FOLFOX4+本薬10mg/kg 13例 n, (%)	計 46例 n, (%)
創傷治癒遅延 Grade 1	1 (3.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)
出血 Grade 1	16 (48.5%)	6 (46.2%)	22 (47.8%)
血栓・塞栓	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧 Grade 1	15 (45.5%)	2 (15.4%)	17 (37.0%)
Grade 2	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (4.3%)
Grade 3	0 (0%)	2 (15.4%)	2 (4.3%)
小計	17 (51.5%)	4 (30.8%)	21 (45.7%)
尿タンパク Grade 1	4 (12.1%)	4 (30.8%)	8 (17.4%)
Grade 2	4 (12.1%)	0 (0%)	4 (8.7%)
小計	8 (24.2%)	4 (30.8%)	12 (26.1%)
心毒性（うっ血性心不全）	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

国内臨床試験で認められた出血の内訳

	FOLFOX4+本薬5mg/kg 16例 n, (%)	FOLFOX4+本薬10mg/kg 6例 n, (%)	計 22例 n, (%)
鼻出血	13 (81.3%)	4 (66.7%)	17 (77.3%)
肛門出血	2 (12.5%)	0 (0%)	2 (9.1%)
尿潜血陽性	1 (6.3%)	1 (16.7%)	2 (9.1%)
歯肉出血	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (4.5%)
結膜出血	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (4.5%)
ドレイン管挿入部出血	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (4.5%)
埋め込み部位出血	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (4.5%)

新薬承認情報提供時に置き換えた

国内臨床試験で認められたGrade 3以上の骨髄抑制

	FOLFOX4+本薬5mg/kg 33例 n, (%)	FOLFOX4+本薬10mg/kg 13例 n, (%)	計 46例 n, (%)
白血球数減少 Grade 3	7 (21.2%)	5 (38.5%)	12 (26.1%)
好中球数減少 Grade 3	13 (39.4%)	7 (53.8%)	20 (43.5%)
Grade 4	10 (30.3%)	4 (30.8%)	14 (30.4%)
小計	23 (69.7%)	11 (84.6%)	34 (73.9%)
リンパ球数減少 Grade 3	4 (12.1%)	1 (7.7%)	5 (10.9%)
Grade 4	1 (3.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)
小計	5 (15.2%)	1 (7.7%)	6 (13.0%)
赤血球数減少	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ヘモグロビン減少 Grade 3	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (4.3%)
ヘマトクリット減少	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
血小板数減少 Grade 3	1 (3.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)

また、機構は、①20■年■月■日時点で可逆性後白質脳症症候群は認められておらず、消化管穿孔の発現例数は1例（症例No.#X20）であること、②審査報告（1）作成時点では国内臨床試験での静脈血栓症の発現例はなかったが、JO18158試験のFOLFOX4+本薬5mg/kg群の1例が治験終了後に静脈血栓症が発現したことを確認した。なお、当該静脈血栓症は、後治療開始後に実施したCTにて認められたものであったが、因果関係は否定できないとされている。

機構は、上記の有害事象を含め、20■年■月■日時点で得られていた全有害事象を確認した結果、海外臨床試験成績と比較して明らかに異なる安全性上の問題点は認められないと判断した。しかし、国内での検討症例数は少なく、外国人よりも日本人で発現頻度の高い有害事象の有無については現時点で判断することは困難である。機構は、承認申請時における日本人患者における本薬の安全性データは極めて限られている状況を踏まえると、国内で実施中の安全性確認試験で得られる情報は重要であり、当該試験の最終結果が得られ次第、迅速かつ適切に結果を公表する必要があると考える。したがって、指示事項として「安全性確認試験の最終結果が得られ次第、迅速に試験成績をとりまとめ、結果を公表すること。」を申請者に指示した。

（9）安全性に関わるその他の事項について

非小細胞肺癌を対象とした海外臨床試験において、咯血により死亡に至った例が報告されていること、卵巣癌又は原発性腹膜癌を対象とした海外臨床試験において44例中5例に消化管穿孔が認められ試験が中止されたことについては、今回の申請効能・効果以外の癌腫での成績であるものの、本薬の安全性における重要な情報と考えることから、機構は添付文書で注意喚起を行うよう、申請者に指示した。

また、専門協議において、非小細胞肺癌患者を対象とした海外 AVF0757g 試験において、うつ病の有害事象の発現割合はプラセボ群より高く、用量依存性も認められており、結腸・直腸癌患者においても詳細を確認する必要があるとの意見が出され（CBDCA/PTX+プラセボ群 6.3%、CBDCA/PTX+本薬 7.5mg/kg 15.6%、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 23.5%）、機

新薬承認情報提供時に置き換えた

構は、結腸・直腸癌患者での本薬投与による神経症状の発現状況を詳細に確認したところ、申請者より結腸・直腸癌患者における検討を行い、以下の旨の回答が提出された。

海外臨床試験では本薬投与により神経障害に関連する有害事象について、事象毎に発現状況を確認したが、発現状況に本薬投与の影響を示唆するものはなく、本薬と神経症状の関連は示唆されていないと考える。

海外臨床試験における神経症状の発現状況

	AVF2107/2192/0780 併合		NO16966		E3200	
化学療法			FOLFOX4 又は XELOX		FOLFOX4	
試験薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬
症例数	536	668	675	694	285	287
器官別大分類 神経障害	111 (20.7%)	151 (22.6%)	142 (21.0%)	125 (18.0%)	未集計	未集計
うつ病	35 (6.5%)	52 (7.8%)	36 (5.3%)	24 (3.5%)	1 (0.4%)	0 (0%)

機構は、結腸・直腸癌患者では、現時点では本薬投与によりうつ病の増加は認められていないとの回答は了承するものの、海外 AVF0757g 試験において本薬の投与量に依存してうつ病の発現割合が増加していることについては、結腸・直腸癌患者との背景の違いもあり、今後検討すべき内容と考える。

3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (2) 「1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性について」の項で記載したとおり、本薬の有効性（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法への上乗せ効果）は未治療例、既治療例のいずれにおいても認められると判断し、また現時点では術後補助化学療法としての本薬の使用は検討がなされていないことから、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、効能・効果に関連する使用上の注意の項で術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性は不明である旨を注意喚起することが妥当であると判断した。専門協議において、上記の機構の判断は委員より支持された。

また、専門協議において、機構は海外 NO16966 試験のサブグループ解析の結果を踏まえて国内での本薬の臨床的位置付けについて以下のような議論を行った。

機構は、未治療例での本薬の有効性は AVF2107g 試験及び NO16966 試験の結果から示されたと判断している。しかし、国内の医療環境として、①NO16966 試験で検討された XELOX でのカペシタビン及びオキサリプラチンは国内での承認内容と異なっていること、②AVF2107g 試験で IFL への本薬の上乗せ効果が検証されたが、IFL は国内外ともに一次治療に使用される機会は少なくなる傾向にあり、特に国内では安全性の問題から頻用されていないという状況であること、③国内では一次療法で FOLFOX が主流となっていることから、NO16966 試験の FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果に関するサブグループ解析の結果は、国内の医療現場においては極めて重要な情報であると機構は判断した。この機構の判断は専門委員より支持された。

PFS を主要評価項目とする NO16966 試験は、FOLFOX4+プラセボ群と FOLFOX+本薬群の PFS の差を検出することを主目的とした試験ではないが、サブグループ解析では群間の差は認められていない（ハザード比 0.89 (97.5%信頼区間：[0.73, 1.08])、log-rank 検定 $p=0.1871$ ）。機構は、本薬の化学療法に対する上乗せ効果自体は XELOX よりも FOLFOX4

が小さい可能性も示唆されており、FOLFOX4 への本薬の使用にあたっては当該情報を熟知した医師が、得られている臨床試験成績を患者に十分に説明し、個々の患者に応じた治療を選択する必要があると考えた。したがって、機構は、FOLFOX4 への本薬の上乗せ効果が明確に示されたとは言えない状況等を含めて臨床試験の内容を添付文書上で情報提供していく必要が高いと判断した。この機構の判断は専門協議において委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の臨床成績の項で、NO16966 試験結果として、優越性に関する主解析結果（化学療法+プラセボ vs. 化学療法+本薬）だけでなく、優越性に関するサブグループ解析の結果も明記し、「FOLFOX4 と本薬の併用療法と、FOLFOX4 療法（とプラセボ）を比較した場合に PFS は有意でなかった」旨を記載し、医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

4) 用法・用量について

(1) 用法・用量の設定及び使用上の注意について

機構は、審査報告(1) p86～p89 に記載した理由より、本薬の 1 回投与量は一次治療例では 5mg/kg、二次治療以降では 10mg/kg と設定することが適切であると判断した。また、本薬の単独投与は推奨できないこと、及び臨床試験で現在得られているエビデンスの内容・範囲について情報提供する必要があると判断した。専門協議において、これらの機構の判断は委員より支持された。なお、NO16966 試験ではXELOX+本薬群では本薬は 1 回 7.5mg/kg、3 週間隔投与の用法・用量が設定されていたが、国内では XELOX に用いられるカペシタビン及びオキサリプラチンは承認内容が異なること、また当該用法・用量の承認申請は現時点でなされていないことから、XELOX と併用する本薬の用法・用量は設定する必要はないと機構は判断した。

また、委員より、現在までに得られているデータからは、本薬と併用すべき化学療法レジメンの優先順序については結論が得られていないため、個々の臨床試験に組み入れられた対象患者、本薬及び併用された化学療法レジメンの用法・用量についても、詳細に情報提供する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえて、機構は、本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブとして 1 回 5mg/kg（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。」と設定するよう申請者に指示し、また、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、「フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍薬と併用で投与する」、「本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない」及び「本薬の用量は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること」の旨を記載するよう指示した。また、臨床成績の項には、主要な海外試験四試験（NO16966 試験、E3200 試験、AVF2107g 試験、AVF2192g 試験）、国内試験二試験（JO18157 試験、JO18158 試験）について、対象患者、検討された化学療法レジメンの用法・用量及び有効性の検討結果を明確に記載するよう申請者に指示した。

また、機構は、主な臨床試験で実施されていた本薬の投与開始延期や中止の基準についても、添付文書や適正使用ガイド等を用いて詳細に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

試験	JO18157	JO18158
本薬投与量	3、5、10mg/kg	5、10mg/kg
併用化学療法	5-FU/LV	FOLFOX

減量基準	規定なし	5mg/kg群 規定なし 10mg/kg ・出血：Grade 2 ・タンパク尿：Grade 2、3 ・高血圧：Grade 1、2 ・本薬に起因するGrade 3以上の肝機能障害 上記事象が認められた場合5 mg/kgに減量	
投与延期基準	・本薬に起因するGrade 3以上の血液毒性又はGrade 2以上の非血液毒性 ・タンパク尿：Grade 2	・出血：Grade 2 ・タンパク尿：Grade 2、3が発現した場合、2g/日以下になるまで投与延期 ・本薬に起因するGrade 3以上の肝機能障害	
投与中止基準	・血栓/塞栓症（静脈系）：Grade 3以上 ・血栓/塞栓症（動脈系）：Grade 1以上 ・出血：Grade 3以上 ・咯血：Grade 1以上 ・高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上 ・中枢神経障害の症状又は画像所見が認められた場合 ・消化管穿孔、裂開、可逆性後白質脳症症候群が発現した場合 ・Grade 4の過敏症が認められた場合	・血栓/塞栓症（静脈系）：Grade 3以上 ・血栓/塞栓症（動脈系）：Grade 1以上 ・出血：Grade 3以上 ・可逆性後白質脳症症候群が発現した場合 ・咯血：Grade 1以上 ・タンパク尿：Grade 4 ・高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上 ・消化管穿孔又は裂開が発現した場合 ・本薬に起因するGrade 3以上の過敏症 ・中枢神経障害の症状あるいは画像所見が認められた場合	
試験	E3200	AVF2107g	NO16966
本薬投与量	10mg/kg	5mg/kg	5mg/kg
併用化学療法	FOLFOX4	IFL	FOLFOX4
減量基準	・出血：Grade 2 ・タンパク尿：投与前よりGrade 1以上の悪化かつ500mg/日以上 ・高血圧：Grade 1、2 ・肝機能障害：Grade 3以上 ・凝固障害：Grade 2 上記事象が認められた場合5mg/kgに減量	規定なし	規定なし
投与延期基準	・出血：Grade 2 ・タンパク尿：投与前よりGrade 1以上悪化した場合、2 g/日以下になるまで投与延期 ・肝機能障害：Grade 3以上	・血栓/塞栓症：Grade 3 ・タンパク尿：2g超/日 ・出血：Grade 3	・血栓症/塞栓症：Grade 3 ・タンパク尿：2g超/日 ・本薬に起因するGrade 3以上の肝機能障害
投与中止基準	・血栓/塞栓症（動脈系）：Grade 3以上 ・出血：Grade 3以上 ・高血圧：Grade 3以上 ・凝固障害：Grade 3以上	・血栓/塞栓症：Grade 4 ・出血：Grade 4 ・高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上	・血栓/塞栓症：Grade 4 ・出血：Grade 3以上 ・タンパク尿：Grade 4 ・本薬に起因するGrade 3以上の過敏症 ・消化管穿孔又は裂開が発現した場合 ・高血圧：薬剤でコントロールできないGrade 3以上

(2) 用法・用量に関する検討内容について

専門協議において、現在得られた結果からは、本薬の治療歴を有する患者に対して二次治療以降の治療において本薬を再度使用することが推奨されるのか否かが不明であるとの意

見が出された。

機構は、本薬の治療歴を有する患者の二次治療以降の治療で本薬を再度使用することが推奨されるか申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

一次治療で本薬を含む化学療法を施行した症例を対象として、二次治療以降の化学療法で本薬を再併用することの有効性及び安全性に関する検証的臨床試験成績は得られていないことから、現時点においては、本薬の治療歴を有する患者の二次治療以降の治療に本薬を再投与する使用法は推奨できないと考える。米国Genentech社は結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした市販後の大規模観察研究（BRiTE試験）の中間成績を基に、本薬併用一次化学療法に対してPDとなった症例において、二次治療以降に本薬を併用した場合の有効性について解析を検討しており、また臨床研究グループによって当該条件における本薬の有効性、安全性及び用法・用量に関する試験（AIO KRK 0504試験等）が実施中であることから、これらの検討結果を踏まえて、二次治療以降に本薬を再度併用した場合の有効性及び安全性の検討の必要性について検討する予定である。

機構は、二次治療以降に本薬を再度併用した場合の有効性及び安全性についてのエビデンスが得られるまでは再投与は推奨されるものではないとする#申請者の回答を概ね了承した。機構は、製造販売後において適正使用ガイド等を用いて、二次治療以降に本薬を再度併用した場合の有効性及び安全性は確立していないことを情報提供する必要があると考える。また、現在解析中の米国市販後の大規模観察研究（BRiTE試験）での解析結果が得られた場合には情報提供を行い、速やかに今後の検討の必要性を申請者は判断する必要があると考える。

また、委員より、申請者は二次治療での本薬の最適な用法・用量を検討する計画はないと説明しているが（審査報告（1）p89 参照）、結腸・直腸癌患者における本薬の用量反応が検討された海外AVF0780g試験では5mg/kgと10mg/kgの間で用量反応は認められておらず、5mg/kgから10mg/kgへ増量することのメリットは不明であること、二次治療例を対象とした第Ⅲ相試験のE3200試験で本薬の用量として10mg/kgが設定された根拠は不明であることから、二次治療で10mg/kgの用量が最適であるかは疑問であるとの意見が出された。

機構は、製造販売後に二次治療での本薬の用法・用量についての検討を行う必要性について、再度申請者に見解を求めた。

申請者は、二次治療例においては、本薬5mg/kgの有効性を示唆する報告はなく、5mg/kgと10mg/kgの比較試験への患者の組み入れは困難になると予測され、試験の実施は困難であると回答した。

機構は、E3200試験の結果から本薬の二次治療での用量を設定可能とした判断に変更はないものの、専門協議でも指摘されたとおりE3200試験での用量設定根拠は不明確であるとする。機構は、二次治療での本薬の最適な用量については、今後の検討課題であるとする。

5) 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点までに国内で得られている安全性データは極めて限られており、製造販売後に全例調査を実施して、本薬及び併用する化学療法（レジメン）の内容を把握し、日本人での安全性データの収集を行うことが必要であると判断した。

専門協議において、この機構の判断は委員より支持された。

また委員より、①全例調査は、漠然とした調査ではなく、重篤な有害事象の危険因子（予測因子）の明確化等を目的とした前向きの調査計画とする必要があるとの意見、②既治療例に関する検証的な試験はE3200試験のみであり、製造販売後には既治療例に関する検討と

新薬承認情報提供時に誤記修正

して前治療歴を詳細に情報収集し、安全性との関係を考察する必要があるとの意見、③現時点までの国内での使用症例数は限られており、全例調査の安全性情報は医療現場に対して、ホームページ等を用いて迅速にフィードバック（情報提供）される必要があるとの意見が出された。

機構はこれらの専門委員の意見及び、審査報告（2）「2）安全性について」の項に記載した検討内容を踏まえて以下の議論を行った。

（1）製造販売後に推定される対象患者数及び製造販売後の全例調査の目標症例数について

機構は、製造販売後に、申請者が推定している本薬の投与対象症例数、本薬が使用される施設数及び製造販売開始後 1 年間で収集可能な患者数について、具体的にデータを提示して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

結腸・直腸癌年間罹患数は 123,040 人であり（「日本のがん罹患の将来推計」（がん・統計白書－罹患/死亡/予後－2004、篠原出版）、進行結腸直腸癌（病期IV）の症例が 16.5%を占め（大腸癌研究会・大腸癌全国登録 1995～1998 年度症例、大腸癌治療ガイドライン-医師用 2005 年度版、金原出版）、このうち治癒切除不能例が 80%を占めると推定すると 16,241 人となる。再発患者数は 18,792 人であり（大腸癌研究会・プロジェクト研究 1991～1996 年度症例、大腸癌治療ガイドライン-医師用 2005 年度版、金原出版）、このうち治癒切除不能症例が 80.0%と推定すると 15,033 人となる。治癒切除不能例の計 31,275 人のうち一次療法対象患者が 8 割で、このうち本薬が処方される割合が■■■■と見込んだ場合には、一次療法での本薬の処方患者数は ■■■■ 人となる。また、二次化学療法への移行率を、一次療法対象患者の ■■%と推定し、このうち本薬が処方される割合が■■■■と見込んだ場合、二次治療での本薬の処方患者数は ■■■■ 人となる。以上より、本薬の製造販売開始から 1 年間の処方患者数は約 14,000 人と推定する。

施設数については、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認されたオキサリプラチン製剤（販売名：エルプラット注射用 100mg）の全例調査登録施設数は 1,127 施設（契約施設数は 1,205 施設）であることから（<http://www.yakult.co.jp/ph/medical/product01/elplat/02.html>）、FOLFOX を中心とした化学療法の実施経験が豊富な医師が在籍する施設は 1,000 施設を上回ると考えられる。しかし、本薬投与で問題となる有害事象に対する緊急対応が可能な施設等を条件に納入制限を行うため、詳細は今後検討する予定であるが、本薬が使用されると現時点で予想される施設数は 800～900 施設程度に限定されると予想している。

機構は、全例調査の目標調査症例数について、調査目的に基づいて目標症例数を設定するよう求め、申請者は以下のように回答した。

全例調査の主たる目的は、本薬に特有であり、重篤症例が報告されている消化管穿孔、出血等の国内使用実態下における発現状況を把握することである。海外臨床試験において本薬投与中に発現した消化管穿孔及び Grade 3 以上の出血（腫瘍関連出血）の発現頻度は、AVF2107g 試験ではそれぞれ 8/392 例（2.0%）及び 13/392 例（3.3%）、AVF2192g 試験ではそれぞれ 2/100 例（2.0%）及び 5/100 例（5.0%）であった。この結果を基に、消化管穿孔は 2.0%、Grade 3 以上の出血は 5.0%で発現すると想定した時、検出力 95%で各有害事象の発現頻度がそれぞれ 3.0%以下及び 6.0%以下であることを保証するには、それぞれ 1,124 例及び 2,181 例が必要である。以上より、全例調査の目標症例数を 2,500 例と設定し

た。

副次的な調査目的は、本薬 5 及び 10mg/kg 投与例でサブグループ解析を行い、各投与量における副作用の発現状況を確認することである。5mg/kg 投与例と 10mg/kg 投与例は、投与開始時の患者背景が異なるため本調査において厳密な比較はできないが、各投与量群の副作用の種類、発現率、発現時期等に差異があるかを検討し、海外臨床試験の結果とも比較検討する。

調査症例数を 2,500 例とした場合、申請者の市場調査の結果に基づくと、本薬 5mg/kg 及び 10mg/kg 投与例はそれぞれ約 1,600～1,800 例及び約 700～900 例と推測される。本薬の投与量が副作用発現の危険因子であるか否かを検討する場合、本薬 5mg/kg が 1,600 例、10mg/kg が 900 例について調査を行えば、5mg/kg の副作用発生率が 1～20%のとき、5mg/kg と 10mg/kg の副作用の発生率の比が 1.2～2.5 程度であれば、各用量の副作用の発生率に統計学的な差があることを検出することが可能である。安全性について用量反応が示唆される解析結果が得られた場合は、用量反応を更に明確にするための製造販売後調査の実施を検討する。

また、消化管穿孔、出血、動脈血栓症、高血圧、蛋白尿等の本薬の特徴的な副作用に対する危険因子の検討結果を考慮して、患者背景や投与状況等のサブグループ解析を行う。また、必要に応じて多変量ロジスティック解析も実施する。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。

ただし、安全性について用量反応が示唆される解析結果が得られた場合にのみ製造販売後の調査の実施を検討するのではなく、①出血等を予見する検査項目又は背景因子が示唆された場合、②日本人と外国人で発現割合が異なる可能性が示唆される副作用が見出された場合にも、更なる調査の実施を検討する必要があると考える。また、全例調査の目標症例数である 2,500 例を収集した段階で、得られた結果を評価し、全例調査の継続や調査方法・内容の変更の必要性について検討した上で慎重に全例調査の終了について判断する必要があると考える。また、2,500 例での結果について評価を実施している間は、全例調査を継続しておくことが必要であると考ええる。

また、機構は申請前に行われた対面助言において、今回の承認申請においては治験での国内症例が特に限られる場合を想定して、①製造販売後の調査に関連する事項の詳細な検討を申請に先立ち行っておくこと、②本薬の承認時には、円滑に製造販売後調査が実施可能となる状況となるよう申請時に十分な準備を行っておくことが必要であるとの助言を行ってきた。しかし、申請者から提出された製造販売後調査計画案や製造販売後調査に関連する回答内容を踏まえると、申請者の社内において製造販売後の調査計画、社内体制の整備等について具体的かつ詳細な検討は十分に行われておらず、準備の立ち後れが懸念される。今後、早急な製造販売後の調査体制を構築するべきと考える。

(2) 製造販売後調査の調査項目について

機構は、審査報告 (2) 「2) 安全性について」の項に記載したとおり、PT-INR、D-ダイマー等の凝固・線溶系検査を実施し、これらの検査が日本人での出血や血栓・塞栓症の予測に有用であるか否かを調査する必要があると考える。また、患者背景因子として、前治療歴を調査し、安全性との関係について考察するとともに、海外臨床試験のデータから本薬に特徴的な有害事象の危険因子 (予測因子) であることが推測される因子 (年齢、静脈血栓症の既往等) の情報については、全例調査において収集しておく必要があると考える。また、本

薬に特徴的な有害事象の発現時期の考察結果を踏まえ、観察期間や検査スケジュールを設定する必要があると考える。

機構は、これらを踏まえて、必要な情報を効率よく収集するための CRF を作成するよう申請者に指示を行い、申請者は了承した。

(3) 全例調査結果の情報提供について

機構は、申請者に対し、製造販売後において得られた安全性情報を迅速かつ適切に収集・解析し、当該内容を製造販売後早期から迅速に申請者のホームページ等で公開していくことが必要であると考え、これに対する申請者の見解を求めた。

申請者は、製造販売後の一定期間は、全例調査に協力可能な施設であること等の条件を満たした医療機関に本薬の納入を限定し、事前に患者の登録を行い、調査により得られた本薬の使用状況（登録症例数等）や副作用発現状況は申請者のホームページ上で公表し、月 1 回を目処として更新する。

機構は、申請者の提示している計画は概ね了承可能と考えるが、全例調査結果に関する申請者のホームページ上での情報提供においては、症例の登録状況、調査票回収状況、副作用の発現状況に関する最新情報を提示できるよう社内体制を整備し、また情報提供においては開発部門と製造販売後安全対策部門とで十分に連携をとり、必要な情報公開が遅滞なく実施されるよう申請者に指示を行った。また、ホームページ上の情報の更新は的確に行い、調査の進行状況（全例調査登録症例数、CRF回収状況、及び副作用に関する情報等）が適切にフィードバックされる必要があると考える。

(4) 適正使用推進用資材について

申請者は、製造販売後の情報提供として、現在までに得られたエビデンス、安全性に関する注意喚起、患者診療での留意点等をまとめた「適正使用ガイド」を作成する計画を提示している。

機構は、適正使用ガイド作成は重要であると考え。機構は、申請者に対し、「適正使用ガイド」には①患者選択、及び本薬の投与スケジュールに沿った形での注意事項、②臨床試験で実施された本薬及び併用する抗悪性腫瘍薬のレジメン（用法・用量）を明確に記載するよう指示した。また、NO16966 試験において、FOLFOX4 療法への本薬の上乗せ効果が「ある」と主張するために申請者が行った不適切な追加解析の内容は（審査報告（1）p70～p71 及び審査報告（2）「1）治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者に対する有効性について」の項参照）、製造販売後の情報提供資材等に一切利用しないよう指示した。

申請者は、申請者が行った追加解析の内容を記載しないことを含めて了承した。

6) 薬物動態について

専門協議において、委員より①本薬の薬物動態評価に関して、遺伝子組換え技術を応用した抗体医薬品の薬物動態を正確に解析することが難しい点は理解するものの、非臨床試験成績に関する申請者の回答・考察内容は弁解にすぎず（審査報告（1）p30～p31参照）、その信憑性を判断するには更なるデータの収集と正確な解析が必要であるとの意見、②日本人と外国人における本薬の薬物動態に大きな差はないと考えられ、薬物動態学的相互作用についても現時点では否定的であるものの、イリノテカンと本薬との相互作用に関する分子レベルでの検討やカペシタビン併用時の相互作用に関する検討は重要であり、今後これらの検討を実施すべきとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）p30～p31 に記載した通り、非臨床試験成績に関する申請者の回答内容を直接裏付ける根拠は十分には得られていないことから、今後更なる検討が行われる必要があると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、日本人患者を対象に本薬とイリノテカンを併用するレジメンを含む臨床試験が実施される際に、UGT1A1 の遺伝子多型の民族差を踏まえた分子レベルの検討を行うと回答した。機構は、本検討は有意義であると考えことから、これらの薬物動態に関する検討の実施を指示事項として設定した。

7) 耐性について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬に対する耐性獲得とその機序に関する研究は、申請者として非臨床又は臨床において特に試験を実施してはいない。しかし、VEGF阻害剤を含む血管新生阻害剤に対する耐性獲得機序についての論文・総説（Drug Resist Updat 6: 111-27, 2003、Cancer Metastasis Rev 20: 79-86, 2001、Nat Rev Cancer 6: 626-35, 2006）を基に本薬に対して想定される耐性獲得と機序として、①VEGF以外の血管新生因子を介した耐性獲得、②血管新生に依存しない腫瘍増殖の耐性獲得、③癌遺伝子の変異による耐性獲得、④抗ペバシズマブ抗体発現による耐性獲得が想定されるが、現時点では各々の機序が、本薬の臨床成績に対してどの程度影響を及ぼしているのか明らかではない。今後、臨床的な知見を積み重ねることで徐々に解明されていくことを期待する。

機構は、医師が治療計画を決定する上でも関連する知見や耐性についての情報は必要であり、適切に関連情報を提供していく必要があると考える。

8) 申請資料の不備について

本薬は未承認薬使用問題検討会議で検討された品目であり、また患者を含む関係者からの早期承認要望書が厚生労働大臣宛提出され、早期承認が切望された品目である。提出された資料については、申請途中段階で一部の試験結果の中間解析が提出される等、申請後の資料作成等の負担は申請者にとって多大であったと理解できる。しかしながら、申請時に提出された資料は、100 を超える誤記、図表の間違い、また照会に対する回答では、説明に引用された関連文献の情報が説明内容と一切関係のないものや情報が乏しいものが示されている等の問題が審査途中で明確となり、申請後の申請資料や照会の回答内容の改訂が繰り返された。申請資料の、このような膨大な変更が行われたことは、申請資料の品質管理・品質保証の徹底がされずに申請や回答提出がされていると言っても過言ではないと考える。今回の審査に際しては、当該改訂の確認の繰り返しに多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、効率的な審査の実施が妨げられた状況であった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

III. 総合評価

本薬は腫瘍の進展に関与すると考えられる VEGF に対する遺伝子組換え抗体医薬品であり、本薬単独での使用では臨床的に意義のある結果は得られていないものの、結腸・直腸癌の患者において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む併用化学療法への上乗せにより臨床的有用性を発揮するという特徴を持っていると考える。

機構は、提出された申請内容について、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、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 8 年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品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]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回5 mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

1. 安全性確認試験の最終結果について、迅速に試験成績をとりまとめ、公表すること。
2. 本薬の薬物動態の更なる明確化を目的として、適切なデザインの試験を実施し、結果を公表すること。

[警告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、腹痛があった場合は、鑑別診断に消化管穿孔を含めること。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照）。
3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
 - (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。なお、臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない（「慎重投与」の項参照）。
 - (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するま

で本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

- (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。なお、創傷治癒遅延を回避することができる期間は明らかになっていない（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。海外臨床試験において脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告されている。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【原則禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照）。
5. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
6. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
7. 可逆性後白質脳症症候群が、まれにあらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】

脳転移を有する患者（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- (2) 本剤の使用にあたっては「臨床成績」の項の内容を熟知すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。本剤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た上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (5) 注射液の調製法及び点滴時間
 - 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100

mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する。

- 2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

IV. 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で申請者に照会中であった事項等について以下に記載する。

2. 品質に関する資料

<機構における審査の概要>

1) 製造方法について

(1) WCBの安定性確認時期について

機構は、ワーキングセルバンク(以下、WCB)の安定性の確認はWCBの更新時に確認することとされていたが、承認申請時には更新時期は■～■年毎と予定されていたことから、その間の安定性を担保するために、より短い間隔で安定性の確認を行なうよう求めた。

申請者は、需要予測の見積もりが承認申請後に変更された結果、WCBは■～■年毎に更新を予定することになったことから、安定性の確認は更新時のみ実施することを計画したが、将来的に、本薬の生産量が一時的に低下した場合も考慮し、WCBの更新時又は■年毎のいずれか早い時期に確認を行う旨を回答し、機構は少なくとも■年毎には安定性の確認がなされることから、これを了承した。

(2) 再ろ過を可能とした根拠について

機構は、原薬の保存前又は製剤化の際のろ過滅菌前のいずれかにおいて、再ろ過を最大■回まで可能としていることについて、根拠となるデータを示し設定理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

実生産スケール(12,000L)で製造した原薬(Lot No. # U)から■■■■mL分取し■■回再ろ過を行い、再ろ過を行っていない原薬と原薬の規格試験項目を比較したところ、両原薬の試験結果は同等であった。また、実生産スケールで製造し、■回の再ろ過を実施した原薬(Lot No. # P)から製造した製剤(Lot No. # G)について、長期保存試験(■～■℃、■カ月)及び加速試験(■～■℃、■カ月)を実施したところ、■回の再ろ過を実施した原薬を用いて製造した製剤も、再ろ過を行っていない原薬を用いて製造した製剤と同様、■～■℃、■カ月間の安定性が確認され、原薬の再ろ過は最大■回まで可能と判断した(製剤(Lot No. # G)の安定性試験結果は審査報告(1) p17～p18 参照)。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 特性解析について

(1) キャピラリー等電点電気泳動(cIEF)及び等電点電気泳動(IEF)について

機構は、cIEF及びIEFの結果について、ベバシズマブは糖鎖、一次構造等が不均一であるため、■本の主要バンドに加えて複数のバンドが認められることから、特性解析結果についてはpI値を幅で示し、かつ■本の主要なバンドを認めるとするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

新薬承認情報提供時に置き換えた

IEFの結果、主要なバンドとして■本のバンドが認められ、pIの幅は■～■である旨に変更する。なお、cIEF及びIEFにより得られた値から、ベバシズマブの主な分子種（両重鎖のC末端がGly⁴⁵²かつG0をもつ分子種）のpIは■と推定された。

機構は、回答を了承した。

(2) 電荷の異なる類縁物質

申請者は、電荷の異なる類縁物質（H鎖C末端Lysがプロセッシングを受けていない分子種）が工程内管理により制御され、また現行の細胞株G7由来原薬で■～■%と含量は低く抑えられていることから規格設定は必要ないと説明しているが、機構は、H鎖C末端Lysの含量の違いが安全性に及ぼす影響を、これまでに得られた臨床試験成績等を整理したうえで再度規格設定の必要性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験中、各患者に対してH鎖C末端Lysがプロセッシングされていない分子量の範囲が■～■%の製剤（細胞株107由来Lot No. #V、#W、G7由来Lot No. #X及び#Y）を複数のロットを投与していたことから、安全性とH鎖C末端Lys含量との関連について直接的な知見は得ることが出来なかった。しかしながら、①プロセッシングを受けていない分子種は細胞株G7由来のロットにおいて■%以下に抑えられており、プロセッシングを受けていない分子種の含量については恒常性が担保されている、②H鎖C末端Lys含量は、*in vitro*の生物活性には影響を及ぼさない、③細胞株107N由来のLot No. #Z（H鎖C末端Lys：■%）と細胞株G7由来のLot No. #X（H鎖C末端Lys：■%）の薬物動態は同等であったことをラットで確認していることから（機構注：血中の活性型カルボキシペプチダーゼによりC末端のLysが投与後速やかに除去されることが示唆されている（Trends Pharmacol Sci 9: 299-304, 1988））、細胞株107N及びG7由来では、H鎖C末端Lysの含量に差が生じていたが、これらの違いが安全性に及ぼす影響はないと考えた。以上のことから、工程内管理試験としてパラメータを定めて直接管理はしておらず、また規格設定の必要もないと考える。

機構は、H鎖C末端Lysに分子種が存在することについて、①5ロットの結果ではあるが、現行の細胞株を用いて実生産スケールで製造されたH鎖C末端は■%以上がプロセッシングされ、これらは同等の生物活性を有していること、②細胞株107N由来のLot No. #Zと細胞株G7由来のLot No. #Xの薬物動態は同等であるとされたこと、③臨床試験中に細胞株の変更された製剤が投与されても、現在までに安全性に懸念があるとの知見は得られていないことから、H鎖C末端Lys含量を規格に設定しないことを了承した。

③臨床試験中に細胞株の変更された製剤が投与されても、現在までに安全性に懸念があるとの知見は得られていないことから、H鎖C末端Lys含量を規格に設定しないことを了承した。

3) 原薬の管理

(1) 原薬における糖鎖の管理の必要性について

機構は、本薬は糖鎖非結合体であっても生物活性が保持されているが、糖鎖の有無による薬物動態及び安全性への影響について説明を求めた。また、品質担保の観点から糖鎖に関する試験を規格に設定するよう求めた。

申請者は、①糖鎖のクリアランスに対する影響、②糖鎖の免疫原性及び、③本薬の糖鎖構造について検討した上で、規格設定の必要性について、以下のように回答した。

①糖鎖のクリアランスに対する影響について：

糖鎖は、ガラクトース受容体又はマンノース受容体に対する非還元末端糖の結合を介した

新薬承認情報提供時に置き換えた

クリアランス及び neonatal Fc 受容体 (FcRn) を介した非特異的なクリアランスにより抗体のクリアランスに影響を及ぼす可能性がある。

IgG 糖鎖は Fc ドメインの内部に存在し、マンノース受容体及びガラクトース受容体への直接的な結合は起こらないと予想される。なお、本薬と Fc 領域のアミノ酸配列が同一である omalizumab 及び efalizumab をそれぞれマウス及び患者に投与し、血清中糖ペプチドを MALDI-TOF-MS で測定した結果、消失過程で糖鎖分布に違いは認められず、糖鎖構造はクリアランスに影響しないことも報告されている。

ヒト抗体の非特異的なクリアランスは FcRn を介することが知られているが、部位指定変異法により導入した糖鎖非結合抗体は、野生型の糖鎖結合体と同様に FcRn に認識され、マウス又は新生児ラットの循環系から消失するという報告 (J Immunol 143: 2595-601, 1989, Mol Immunol 29: 949-56, 1992) があり、FcRn が Fc を認識する際、糖鎖の有無の影響を受けないことが示唆されている。更に、上述の efalizumab を投与した試験においても結果は一致しており、ヒトにおいて FcRn 介在のクリアランスは G0 及び G1 に影響を受けないことが示唆されている。

また、G0 のロット変動のうち低値 (G0: ■%) の Lot No. #AA 及び高値 (G0: ■%) の Lot No. #AB をそれぞれラットに単回投与 (10mg/kg) した結果、AUC₀₋₁₁ の相乗平均比は 0.98 (90%信頼区間: [0.91, 1.06]) で、生物学的同等性の許容値を満たし、クリアランスは同等であることが確認された。

②糖鎖の免疫原性について：

本薬の主要な糖鎖はヒト血漿由来の IgG 分子で見られるものと一致しており、Fc 領域に糖鎖が結合した本薬は、免疫寛容により安全であると考えられる。また、二本鎖 (1-6) 分岐上に GlcNAc が存在するとき、Fc 構造は維持されとの報告があることから (J Mol Biol 325: 979-89, 2003)、主要な糖鎖構造である G0 を有する本薬は Fc の構造を維持していると考えられ、立体構造上の免疫原性は生じないと考えられる。以上より、本薬は糖鎖構造が免疫原性にもたらす影響は低いと考えられる。

③本薬の糖鎖構造分布について：

本薬で観察される糖鎖構造は、主成分の G0 においても ■～■%程度の範囲に収まっており、糖鎖構造分布の一貫性が担保されていることが確認された。

以上の本薬及び本薬と Fc 領域のアミノ酸配列が同一である ##その他の抗体医薬品を用いた試験成績等より、本薬の糖鎖は薬物動態に影響しないと考えられた。糖鎖の有無の安全性に及ぼす影響については、直接的なデータはないものの、本薬の様々な糖鎖が安全性に影響することを示唆するような文献及び臨床知見は得られておらず、現時点では安全性への懸念はないと考える。さらに、本薬の製造工程はよく管理されており、糖鎖構造分布の変動範囲は狭く、恒常性が確保されていると考えることから、本薬の糖鎖に関する出荷規格は不要と考える。

機構は、原薬及び製剤において、糖鎖構造に関する規格が設定されていないことについて、糖鎖構造の変動幅が小さく、また本薬の糖鎖構造に違いが体内動態及び安全性への影響は临床上著しく問題となるものではないと判断し、糖鎖構造に関する規格及び試験方法を設定しないことを了承した。

新薬承認情報提供時に置き換えた

新薬承認情報提供時に誤記修正した

(2) IEF について

機構は、IEC の測定試料についてはカルボキシペプターゼ B（以下、CpB）処理が行われているが、CpB 未処理のまま H 鎖 C 末端の Lys がプロセッシングされていないアイソフォームも検出可能な規格及び試験方法を設定する必要性について説明を求めた。

申請者は、CpB 処理の目的は H 鎖 C 末端の Lys がプロセッシングされていない成分を除去することで、 のクロマトグラムパターンを簡素化し、その他の 成分や新規の 成分の検出を容易にするためであり、規格及び試験方法の変更の必要はないと回答し、機構はこれを了承した。

(3) ペプチドマップ法について

機構は、規格を「代表的なピークが標準物質と同一の保持時間に、同一の高さあるいは面積のピークが検出される」との設定の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

機構提案の規格を設定するためには、ペプチドマップ法において、異なる測定対象物質（例えば、 の と の ）の溶出パターン間の保持時間、ピーク高さ、あるいはピーク面積に対して、極めて高い精度が保証されていることが前提となる。しかしながら、実際にはペプチドマップ法特有の煩雑さから、変動要因として、①モノクローナル抗体の構造の複雑さ、②サンプル調製時の還元、 分解及び酵素消化といった複数の化学的、生化学的操作に起因する可能性、③最終的に生成した広範囲の分子量分布をもつ大量のペプチドを含む試料を、クロマトグラフ法で分析する段階が挙げられ、ある程度の変動は避けることができない。以上の理由から、通常の出荷時のロット分析の際、機構提案の規格を定めることは、技術的及び操作上から困難であると考えている。

一方、本試験法では試料毎に、 （ ）、 、 と を した （ ）及び （ ）の で分析を行っている。本試験の判定は、すべての解析段階において、 と の を の と し、 の で の が 、また の も こととされている。また、 及び の の により、以下の理由から分子構造の僅かな変化も確認することが可能であると考えている。

- ・ 保持時間やピーク分離度が大きく異なる場合、 、 、 の で が 、確認試験の判定基準を満たさない。
- ・ を分析することにより、試験間の変動を相殺できるだけでなく、標準物質と試料の間のわずかな保持時間差を確認することが可能となる。
- ・ と の において、 に を まで する際、試料溶液中のピーク高の変化を間接的に確認しており、これにより試料のわずかな分子構造変化を検出できる。

機構は、ペプチドマップの規格について、直接的には日局参考情報で示されている規格は設定されていないが、申請者が設定した規格でも品質を担保し得ると判断し、回答を了承した。

4) ウイルス不活化／除去に関して

機構は、①アフィニティークロマトグラフィー工程及び陽イオン交換クロマトグラフィー

工程におけるレトロウイルス不活化及び除去能を異なる方法（感染性試験、定量的PCR法）で評価し、これらの値を積算したこと、②外来性ウイルスについて、定量的PCR法で評価したウイルスクリアランス値を工程評価に用いたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

①ウイルス不活化及び除去能の積算について：

CHO細胞には一般に非感染性のレトロウイルス様ウイルス粒子が認められる。これらに対する精製工程のクリアランス能は、ICHガイドラインQ5A（平成12年2月22日医薬審第329号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について）で推奨されているX-MuLVを用いて評価した。すなわち、スケールダウンモデルの精製工程にX-MuLVを添加し、細胞を用いた感染性試験と定量的PCR法を用いて評価した（審査報告（1）p12～p13参照）。

精製工程の「 処理工程とアフィニティークロマトグラフィー工程」及び「 処理工程と陽イオン交換クロマトグラフィー工程」は一連の工程として評価されているが、感染性試験はウイルスの不活化が期待される工程（「 処理」及び「 処理」）に、定量的PCR法はウイルスの除去が期待される工程（「アフィニティークロマトグラフィー」、「陰イオン交換クロマトグラフィー」及び「陽イオン交換クロマトグラフィー」）に適用した。ウイルス除去能を評価した定量的PCR法はウイルス粒子数の定量法であり、感染性の有無を直接的に評価できる方法ではないが、ウイルスの比活性が一定の場合にはX-MuLV粒子数と感染性は相関するとの報告があること（Biotechnol Bioeng 87: 884-96, 2004）、及び精製工程においてはウイルスの比活性が一定又は低下すると想定されることから、定量的PCR法による評価結果は感染性リスク低減の指標と考えている。なお、「アフィニティークロマトグラフィー工程」及び「陽イオン交換クロマトグラフィー工程」は定量的PCR法によってウイルス粒子の除去能のみを評価しており、緩衝液によるウイルス不活化能は排除されており、総クリアランス値が過大評価されることはない。

②定量的PCR法で評価したウイルスクリアランス値について：

外来性ウイルスについてはセルバンク及びハーベスト前の培養液において感染性試験が実施され、検出されないことが確認されている（審査報告（1）p12～p13参照）。製造工程においては、ウイルスの混入を想定し、外来性ウイルスに対する精製工程のクリアランス能を、物理的・化学的処理に対する抵抗性の高い二つのモデルウイルス（MMV及びSV40）を用いて評価した。これらのウイルスは「低pH処理工程」及び「尿素処理工程」における不活化は期待できないことから、クロマトグラフィー工程のウイルス除去能力を定量的PCR法の測定結果をもって評価した（審査報告（1）p13参照）。定量的PCR法ではウイルスの不活化能が評価されないことから、クリアランス能が過少評価される場合もある。しかしながら、二つの工程のクリアランス値の積算は6以上であることから十分なウイルス除去能を有すると考える。したがって、本検討において定量的PCR法のみでウイルスクリアランス能を評価したことは妥当であると考えている。

機構は、上記の①については、定量的PCR法及び感染性試験での評価結果を積算することに関し了承した。②については、外来性ウイルスについて定量的PCR法のみで評価しており、その際のウイルスクリアランス値も決して高くはないと考え、委員に意見を求めた。その結果、ハーベスト前の培養液で*in vitro*試験が行われており製造原料に関して一定のウイルス安全性担保がなされていることから、本薬の臨床的必要性も考慮に入れると、非エンペロープウイルスに関して6以上のウイルス除去能があるので懸念事項とすることはない。

と考えるとの意見が出され、機構は回答を了承した。

3.1 薬理試験に関する資料

審査報告(1)作成時点で申請者に確認中又は照会中であった内容に対して、以下の回答が提出された。

機構は、VEGF₁₆₅等のVEGFアイソフォームと相同性の高いドメインを共有するVEGFファミリーに対する本薬の結合性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

VEGF以外のVEGFファミリー分子に対し、本薬は中和活性を示さないことが総説に示されているが(Nat Rev Drug Discov 3: 391-400, 2004)、総説の記載内容の根拠となった原著論文等は公表されていないため、VEGF以外のVEGFファミリーに対する本薬の結合性を直接的に検討したデータは不明である。本薬とVEGFとの結合において特に重要と考えられるVEGF分子内のアミノ酸残基(Met⁸¹、Arg⁸²、Ile⁸³、Gly⁸⁸、Gln⁸⁹及びGly⁹²)について、VEGFファミリー分子及びVEGFと立体構造が類似しているplatelet-derived growth factorの分子内でどの程度保存されているか検討した結果、VEGFファミリー分子中で最も保存されていたヒトVEGF-Bでは6アミノ酸残基中3残基が異なっていた。上記のVEGF分子内の6アミノ酸残基中1残基が異なるマウスVEGFに対して本薬は結合性を示さないことを踏まえると、本薬がVEGF以外のヒトVEGFファミリーに結合する可能性は殆どないと考えられる。

次に機構は、VEGF受容体以外のVEGFファミリー受容体に対するVEGFの結合能、及びVEGFファミリー受容体シグナル伝達系に及ぼす本薬の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEGFアイソフォームのVEGF₁₆₅は、VEGFR-1及び-2以外にco-receptorであるneuropilin-1及び-2と結合する。neuropilin-1及び-2は、VEGF分子内のVEGFR-1及び-2の結合部位と異なる部位に結合し、VEGFR-2とVEGF₁₆₅との結合性を増強すると考えられているが(Mol Cancer Ther 5: 1099-107, 2006)、VEGF₁₆₅のneuropilin-1及び-2への結合が本薬により阻害されるか否かは不明である。

機構は、VEGFシグナル伝達の生理機能について、今後も文献調査を含めて情報収集し、本薬の生体機能に及ぼす影響や副作用の発現機序を考察していく必要があると考える。

4.2 臨床薬理に関する資料

抗ベバシズマブ抗体のベバシズマブの薬物動態に及ぼす影響についての今後の検討計画について、以下の回答が提出された。

抗ベバシズマブ抗体検査に使用するECLA法についてGenentech社による再評価は終了しており、再評価後の測定方法を用いてNO16966で得られた1,884検体の測定が開始されている。国内JO18157試験及び国内で実施中の四つの臨床試験で得られた検体の抗ベバシズマブ抗体の測定は、再評価の詳細を確認した後に、速やかに実施する予定である。なお、詳細は未入手であるが、再評価後のECLA法では、ベバシズマブ濃度が100µg/mL以上存在する場合に、本測定系がベバシズマブの影響を受け、抗ベバシズマブ抗体の検出が出来なくなるとの情報を得ており、実施中の国内臨床試験の抗体測定用検体の採血時期については、再検討を行なう予定である。抗体検査陽性例の薬物動態と抗体検査陰性例の薬物動態を比較することにより、将来的に抗ベバシズマブ抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響が明らかになると思われる。

機構は、抗バシズマブ抗体が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響の検討を、実施中の国内臨床試験において行う予定であることを確認し、国内外の臨床試験や公表論文等において、抗バシズマブ抗体と本薬の薬物動態等との関係に関する新たな知見が得られた際には、当該知見も踏まえて更なる検討の必要性を再考する必要があると考える。また、これらの検討から得られた内容を医療現場に適切に情報提供する必要もあると考える。

4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料

審査報告（1）作成時点で申請者に確認中又は照会中であった内容に対して、以下の回答が提出された（回答内容についての機構の審査の概略は審査報告（2）「2）安全性について」の項参照）。

海外での主な臨床試験における創傷治癒遅延（術後出血を含む）の発現頻度に関する詳細情報は以下のとおりである。

試験名	投与群	創傷治癒遅延の発現例数			
		治験中手術例 n, (%)		治験前手術例* n, (%)	
		全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
AVF2107g 試験**	IFL+本薬	NA	5/60 例 (8.3%)	NA	5/180 例 (2.8%)
	IFL+プラセボ	NA	1/44 例 (2.3%)	NA	3/173 例 (1.7%)
AVF2192g 試験***	5FU/LV+本薬	NA	5/15 例 (33.3%)	NA	0/43 例 (0%)
	5FU/LV+プラセボ	NA	0/3 例 (0%)	NA	0/39 例 (0%)
E3200 試験	FOLFOX4+本薬	NA	NA	NA	NA
	FOLFOX4 単独	NA	NA	NA	NA
	本薬単独	NA	NA	NA	NA
NO16966 試験	FOLFOX4+本薬	3/46 例 (6.5%)	0/46 例 (0%)	3/111 例 (2.7%)	0/111 例 (0%)
	FOLFOX4+プラセボ	1/49 例 (2.0%)	1/49 例 (2.0%)	2/114 例 (1.8%)	2/114 例 (1.8%)
	XELOX+本薬	0/56 例 (0%)	0/56 例 (0%)	3/126 例 (2.4%)	1/126 例 (0.8%)
	XELOX+プラセボ	0/41 例 (0%)	0/41 例 (0%)	2/111 例 (1.8%)	0/111 例 (0%)

*：術後 28 日～60 日の間に本薬投与開始した症例、**：Grade3/4 の出血、***：Grade3/4 の創傷治癒合併症（出血等）、NA：not applicable

創傷治癒遅延に関して、AVF2107g、AVF2192g及びAVF0780g試験成績を基に創傷治癒遅延が起こりやすいと考えられる糖尿病を有する患者における解析結果に関して、以下の回答が提出された。

解析対象例のうち、治験薬投与前に糖尿病等の何らかの創傷治癒遅延のリスク因子を有していた症例は対照群159/535例、本薬併用群160/527例であった。有害事象として創傷治癒遅延が発現した症例の割合は対照群1%（8/535例）、本薬併用群2%（10/527例）であった。治験薬投与前に創傷治癒遅延のリスク因子を有する患者集団においては、有害事象として創傷治癒遅延は対照群4例、本薬併用群5例であり、全患者集団の結果（それぞれ8例、10例）と同様であった。投与群、治験薬投与前の創傷治癒のリスク因子及び投与群と治験薬投与前の創傷治癒のリスク因子との交互作用を因子に加えたCox回帰分析を行った結果、これらの因子はいずれも統計学的に有意ではなく、また投与群と治験薬投与前の創傷治癒のリスク因子との交互作用の因子も有意でなかった（p=0.99、Wald検定）。

INR検査が本薬投与後の血栓・塞栓症及び出血を予見する検査となり得るか海外NO16966試験データを用いて検討が行われているが、検討段階であり（2020年12月終了予定）、データは得られていないとの回答が提出された。また、当該試験での抗凝固療法の実施状況に関しては、CRFデータから治験薬投与中に何らかの抗凝固療法を実施した症例は

化学療法群（FOLFOX+プラセボ群及びXELOX+プラセボ群）124/675例（18.4%）、化学療法+本薬群（FOLFOX+本薬群及びXELOX+本薬群）161/694例（23.2%）であり、主な抗凝固療法はワルファリンで、各群のワルファリン治療実施率はFOLFOX+プラセボ群17%、XELOX+プラセボ群14%、FOLFOX+本薬群25%及びXELOX+本薬群17%であった。

infusion reactionについて、国内臨床試験でinfusion reactionとして報告された有害事象はなかった（20■年■月■日時点）。次に、MedDRA（ver8.1）PTが発熱、悪寒、発疹、頭痛、悪心、嘔吐、喘鳴、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、アナフィラキシー様ショックに該当する事象、また重度の呼吸器系障害については、SOCが「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」に該当し、かつGrade 3以上である事象を「infusion reaction」と定義して検討した結果、JO18157試験において、上記の定義に該当する事象が発現した症例は8/18例（44.4%）であった。8例で認められた事象は悪心、嘔吐であり、Grade 3以上は認められなかった（20■年■月■日時点）。JO18158試験における上記の定義に該当する有害事象が発現した症例は、5mg/kg群13/33例（39.4%）、10mg/kg群2/13例（15.4%）の計15例（32.6%）であった。上記の定義のうちGrade 3以上は認められず、主な事象は悪心（13例）であった（20■年■月■日時点（未固定データを含む））。

国内で実施中のJO18158試験には、20■年■月■日時点で、5mg/kg群36例（未投与例1例を含む）、10mg/kg群20例の計56例が登録されている。20■年■月■日時点の未固定データ（登録直後の症例はCRF未回収）では、FOLFOX4+本薬5mg群におけるGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少23例、白血球数減少7例、リンパ球数減少、下痢 各5例、食欲不振4例、ヘモグロビン減少2例、消化管穿孔、腹痛、CRP上昇、発熱性好中球減少症、脱水、血小板数減少、高血糖、嘔吐、悪心、ALP増加、ALT増加、無力症、ナトリウム低値、白内障、感染（歯周炎）、歯肉炎 各1例、FOLFOX4+本薬10mg群におけるGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少11例、白血球数減少5例、高血圧2例、リンパ球数減少、AST増加、ALT増加、ALP増加 各1例であった。

国内で実施中のJO18158試験を含めて日本人と外国人との安全性データの比較・考察として、以下の回答が提出された。

国内JO18157試験18例（20■年■月■日データカットオフ）と海外AVF0780g、AVF2107g及びAVF2192g試験の併合計276例を対象として比較を行った。海外併合臨床試験に比して、国内臨床試験において発現率が10%以上高く認められた有害事象の発現割合は以下のとおりである。なお、尿中タンパク陽性の発現率の差（国内38.9%、海外0.7%）は、海外試験では尿中タンパク陽性とは別にタンパク尿32.2%、尿タンパク0.4%が報告されており、これを含めた比較では国内外で10%以上の差異は認められなかった。

有害事象	国内試験	海外試験	有害事象	国内試験	海外試験
	5-FU/FLV	5-FU/LV		5-FU/FLV	5-FU/LV
口内炎	50.0%	17.8%	白血球数減少*5	55.6%	3.7%
口唇炎*1	22.2%	7.7%	ヘマトクリット減少	44.4%	0.4%
鼻出血	50.0%	34.1%	血中ALP増加	16.7%	2.2%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33.3%	8.7%	白血球数増加	44.4%	0.4%
脱毛症	27.8%	8.3%	リンパ球数減少*6	44.4%	0.4%

皮膚剥脱	22.2%	5.4%	血小板数減少*7	38.9%	5.1%
色素沈着障害	44.4%	2.5%	PT延長	22.2%	0.7%
爪の障害	11.1%	1.1%	ALT増加	16.7%	0.7%
接触性皮膚炎	11.1%	0.4%	血中リン減少*8	22.2%	0.8%
食欲不振*2	66.7%	43.5%	総タンパク減少	16.7%	0.7%
上気道感染	22.2%	10.9%	血中アルブミン減少*9	22.2%	1.1%
鼻咽頭炎	33.3%	10.1%	血中Cl減少*10	16.7%	0.8%
感染	11.1%	1.1%	γ-GTP増加	11.1%	0.4%
齲歯	11.1%	1.1%	血中Na減少*11	16.7%	3.6%
体重減少	44.4%	16.3%	血中コレステロール増加*12	11.1%	0.7%
好中球数減少*3	55.6%	14.5%	眼脂	11.1%	1.1%
血中ビリルビン増加*4	33.3%	4.3%	処置後出血	16.7%	4.3%
Hb減少	44.4%	1.1%			

*1 口唇潰瘍、口唇のひび割れ、口唇水疱、口唇痛、口唇障害を含む、*2 食欲減退、経口摂取減少を含む、*3 好中球減少症を含む、*4 高ビリルビン血症を含む、*5 白血球減少症を含む、*6 リンパ球減少症を含む、*7 血小板減少症を含む、*8 低リン酸血症を含む、*9 低アルブミン血症を含む、*10 低Cl血症を含む、*11 低Na血症を含む、*12 高コレステロール血症を含む

併合海外試験において発現が認められず、国内JO18157試験において10%以上の発現が認められた有害事象は、好中球数増加(50.0%)、赤血球数減少(38.9%)、肛門出血(16.7%)、血中コレステロール減少、血中尿酸減少、血中尿素減少、血中尿素増加(各11.1%)であった。

上記の有害事象のうちGrade 3以上の発現率について、国内JO18157試験で海外併合試験成績より5%以上の差をもって高かった事象は、血中コレステロール増加(国内5.6%、海外0%)、血中リン減少(11.1%、0%)、リンパ球数減少(11.1%、0%)、感染(5.6%、0.4%)であった。

FOLFOX4+本薬5mg/kgについて、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬5mg/kg 33例(データカットオフ2017年12月14日時点(未固定データを含む))及びNO16966試験FOLFOX4+本薬群341例を対象として比較を行った。NO16966試験に比して、JO18158試験で発現率が10%以上高く認められた有害事象は以下のとおりである。

有害事象	国内試験	海外試験	有害事象	国内試験	海外試験
腹痛	39.4%	24.9%	INR増加	15.2%	1.2%
ALT増加	39.4%	1.2%	リンパ球数減少*8	51.5%	0.3%
脱毛症	45.5%	15.5%	倦怠感	24.2%	1.5%
食欲不振*1	87.9%	33.5%	鼻咽頭炎	27.3%	11.4%
AST増加	36.4%	1.5%	悪心	78.8%	63.6%
血中アルブミン減少*2	27.3%	0.6%	末梢性ニューロパシー	33.3%	17.9%
血中ALP増加	21.2%	0.3%	神経毒性	57.6%	4.4%
血中ビリルビン増加*3	30.3%	2.4%	好中球数減少*9	87.9%	56.6%
血中コレステロール増加*4	36.4%	0.6%	手掌・足底発赤知覚不全症候群	24.2%	13.5%
血中Na減少*5	21.2%	0.9%	色素沈着障害	39.4%	2.1%
口唇炎*6	21.2%	3.6%	血小板数減少*10	45.5%	13.2%
脱水	15.2%	4.4%	尿中タンパク陽性*11	30.3%	6.5%
味覚異常	33.3%	14.4%	歯痛	12.1%	2.1%
紅斑	15.2%	4.1%	体重減少	33.3%	9.4%
Hb減少	42.4%	1.8%	体重増加	12.1%	2.1%

しゃっくり	30.3%	6.2%	白血球数減少 ^{*12}	72.7%	7.6%
高血圧 ^{*7}	51.5%	20.9%			

^{*1} 食欲減退を含む、^{*2} 低アルブミン血症を含む、^{*3} 高ビリルビン血症を含む、^{*4} 高コレステロール血症を含む、^{*5} 低Na血症を含む、^{*6} 口唇のひび割れ・口唇痛を含む、^{*7} 血圧上昇を含む、^{*8} リンパ球減少症を含む、^{*9} 好中球減少症を含む、^{*10} 血小板減少症を含む、^{*11} タンパク尿を含む、^{*12} 白血球減少症を含む

海外NO16966試験FOLFOX4+本薬群において発現が認められず、国内JO18158試験FOLFOX4+本薬5mg/kg群において10%以上の発現が認められた有害事象は、赤血球数減少（30.3%）、血中乳酸脱水素酵素増加、ヘマトクリット減少（各24.2%）、総タンパク減少（21.2%）、CRP増加（15.2%）であった。

上記の有害事象のうちGrade 3以上の発現率について、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬5mg/kg群で海外NO16966試験のFOLFOX4+本薬群より発現が5%以上高かった事象は、食欲不振（国内12.1%、海外2.3%）、Hb減少（6.1%、0.3%）、リンパ球数減少（15.1%、0%）、好中球数減少（69.7%、41.1%）、白血球数減少（21.2%、0%）であった。

FOLFOX4+本薬10mg/kgについて、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群13例（データカットオフ20■年■月■日時点（未固定データを含む）、海外E3200試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群287例を対象として比較を行った。海外E3200試験に比して、国内JO18158試験で発現率が10%以上高く認められた有害事象は以下のとおりである。

有害事象	国内試験	海外試験	有害事象	国内試験	海外試験
腹痛	23.1%	11.1%	不眠症	15.4%	0.7%
食欲不振	53.8%	6.3%	悪心	53.8%	16.4%
AST増加 ^{*1}	30.8%	1.7%	好中球数減少 ^{*6}	92.3%	24.4%
血中アルブミン減少 ^{*2}	23.1%	1.7%	倦怠感 ^{*7}	38.5%	24.0%
血中ALP増加 ^{*3}	23.1%	2.1%	色素沈着障害	15.4%	0.7%
便秘	53.8%	4.5%	血小板数減少 ^{*8}	76.9%	9.4%
鼻出血	30.8%	1.7%	尿中タンパク陽性 ^{*9}	30.8%	18.5%
頭痛	15.4%	4.2%	発熱	15.4%	3.1%
Hb減少 ^{*4}	46.2%	6.6%	口内炎	46.2%	4.9%
しゃっくり	15.4%	1.0%	発疹 ^{*10}	23.1%	1.0%
高血圧 ^{*5}	30.8%	15.7%	白血球数減少 ^{*11}	84.6%	7.0%

^{*1} ASTを含む、^{*2} 低アルブミン血症を含む、^{*3} 血中ALPを含む、^{*4} Hbを含む、^{*5} 血圧上昇を含む、^{*6} 好中球減少症を含む、^{*7} 疲労を含む、^{*8} 血小板減少症を含む、^{*9} タンパク尿を含む、^{*10} 剥脱性発疹を含む、^{*11} 白血球数を含む

海外E3200試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群において発現が認められず、国内JO18158試験のFOLFOX4+本薬10mg/kg群において10%以上の発現が認められた有害事象は、神経毒性（61.5%）、赤血球数減少、リンパ球数減少、血中コレステロール増加（各46.2%）、脱毛症（38.5%）、ヘマトクリット減少、鼻咽頭炎（各30.8%）、血中乳酸脱水素酵素増加、歯肉炎、感覚鈍麻、末梢性ニューロパシー（各15.4%）であった。

上記の有害事象のうちGrade 3以上の発現率を比較したところ、国内JO18158試験が海外E3200試験成績より5%以上の差をもって高かった事象は、AST増加（国内7.7%、海外0%）、血中アルカリホスファターゼ増加（7.7%、0%）、リンパ球数減少（7.7%、0%）、好中球数減少（84.6%、18.1%）、白血球数減少（38.5%、0%）であった。

国内治験の症例数は少なく、外国人患者と比較して日本人患者において発現頻度が増加又は日本患者に特異的に発現が認められる有害事象の特定は困難であるが、今回の比較において、ともに10%以上の発現頻度の高値、又は海外試験では認められず国内試験のみで10%以上の発現率が認められた有害事象は、脱毛症、食欲不振、色素沈着障害、血中アルブミン減少、血中ALP増加、血中コレステロール増加、Hb減少、リンパ球数減少、鼻咽頭炎、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少であった。また、海外臨床試験と比較して、国内臨床試験で発現率が10%以上高く認められた有害事象のうち、Grade 3以上の有害事象の発現率が国内で5%以上高かった事象がいくつかの比較で認められたものは、血中コレステロール増加、血中リン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、感染、食欲不振、Hb減少、白血球数減少、AST増加、血中ALP増加であった。本薬特有の有害事象として報告されている事象のうち、出血（肛門出血、鼻出血、処置後出血）、高血圧、尿タンパクは、海外臨床試験に比して国内臨床試験で発現率が高かった。これらの有害事象に関しては、日本人患者において外国人患者より高い頻度で発現する可能性があり、注意喚起が必要と考えられた。また、これらの事象に関しては、海外での発現状況を含め、添付文書案に反映しているが、製造販売後においても情報提供用の資材等でも注意喚起を行う予定である。

審査報告（1）p90～p99の「4.4 臨床試験で認められた有害事象」の項では、国内第Ⅰ相5-FU/FLV療法併用試験（試験番号JO18157）の有害事象は20■年■月■日データカットオフ時点の成績を記載したが、Grade 3以上の有害事象は20■年■月■日データカットオフ時点の成績を記載した。20■年■月■日データカットオフ時点における当該試験のGrade 3以上を含む有害事象の成績は以下のとおりである。

本試験に登録された18例全例が安全性解析対象とされ、有害事象（MedDRA version 7.1）は18例全例に378件認められた。30%（6/18例）以上に発現した有害事象は悪心13例（72.2%）、食欲不振12例（66.7%）、下痢11例（61.1%）、嘔吐、好中球数減少、白血球数減少が各10例（55.6%）、口内炎、好中球数増加、鼻出血が9例（50.0%）、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、体重減少、白血球数増加、色素沈着障害が各8例（44.4%）、血小板数減少、赤血球数減少、尿中蛋白陽性、高血圧が各7例（38.9%）、血中ビリルビン増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、鼻咽頭炎、疲労が6例（33.3%）であった。

V. 審査報告（1）の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
6	下 8	一致していないものの重複	一致していないものの一部が重複
7, 20	下 7, 12	ヒトκサブグループⅠ、 ヒトγ1サブグループⅠ （※CTD 第二部の記載内容）	ヒトκグロブリン・サブグループⅠ、 ヒトγグロブリン・サブグループⅢ （※承認申請書の記載内容）
8	下 14	約1細胞あたりともに■コピー	1細胞あたりともに■コピー相当
9	下 5	■、■、■及び■ ■等の■や■に基づき設定されている。	■（■）や■に基づき設定されている。

11	15	工程内管理試験として、 のクロマトグラフィー 負荷液及び プールについてエンド トキシン及びバイオバーデンが、さらに プール (プールに を添加) についてバイオバーデンが設定 されている。	工程内管理試験として、 のクロマトグラフィー 負荷液についてエンドトキシン及びバイオ バーデンが、 プールについてエンド トキシン、バイオバーデン及びタンパク質定 量が、さらに プール (プールに を添加) について CHO タンパク質が設定されている。
11	20	溶出性試験	溶出物試験
12	表	陽イオン交換負荷液 °C 時間	陽イオン交換負荷液 °C 時間
13	下 9	製法 C への変更当初は原薬処方 B を用いた が、	製法 C は、
14	14	S-カルボキシル化 (CM 化)	S-カルボキシメチル化 (CM 化)
14	22	分解	トリプシンペプチドマップ、 分解
14	下 14	残基 (組) のジスルフィド結合が確認 された	分子の対称性から区別可能である 組すべ てのジスルフィド結合が確認された
14	下 13	消化ペプチドの糖鎖構造	消化により遊離した糖鎖について糖鎖構造
17	下 16	6 ロット (Lot No. # E 、 #F 、 #G 、 # H 、 # I 及び # J)	5 ロット (Lot No. # E 、 #F 、 #G 、 # I 及び # J)
17	下 14	4 ロット (Lot No. # L 、 #M 、 #N 及び #O)	3 ロット (Lot No. # L 、 #M 及び #N)
18	11	522 万 W・h/m ²	522W・h/m ²
23	17	非産生	mRNA の発現量が少ない
28	下 6	ヒト VEGF 併用時は 8.97mL/day/kg、本薬 単独投与時は 7.83mL/day/kg	ヒト VEGF 併用時は 7.83mL/day/kg、本薬 単独投与時は 8.97mL/day/kg
41	16	10mg/kg 群で 5～10%	10mg/kg 群 (週 2 回) で 5～10%
46	表	10mg/kg AUC _{inf} 2810.9±334.8mg・day/mL	10mg/kg AUC _{inf} 2810.9±344.8mg・day/mL
47	下 11	平均値±標準誤差	平均値±標準偏差
56	表	E3200 試験 OS 中央値 13.07 カ月 AVF0776g 試験 MST 5.5 カ月	E3200 試験 OS 中央値 13.0 カ月 AVF0776g 試験 MST 10.2 カ月
59	10	5mg/kg 群 (死因：呼吸窮迫)	対照群 (死因：粘膜炎・下痢・好中球減少症)
61	2	26 例 (第一群 15 例、第二群 10 例、第三群 1 例) を除外した 897 例 (第一群 396 例、	25 例 (第一群 14 例、第二群 10 例、第三群 1 例) を除外した 898 例 (第一群 397 例、
62	下 7	XELOX を含むすべての群 (総 XELOX 療法 群<XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬 群>)	XELOX を含むすべての群 (総 XELOX 療法 群<XELOX 群、XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群>)
62	下 6	FOLFOX4 を含むすべての群 (総 FOLFOX4 療法群<FOLFOX4+ プラセボ群 及び FOLFOX4+本薬群>)	FOLFOX4 を含むすべての群 (総 FOLFOX4 療法群<FOLFOX4 群、FOLFOX4+プラセ ボ群及び FOLFOX4+本薬群>)
63	表	総 FOLFOX4 療法群 (本薬併用を含む) 〔FOLFOX4+プラセボ群及び FOLFOX4+ 本薬群〕 総 XELOX 療法群 (本薬併用を含む) 〔XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬 群〕	総 FOLFOX4 療法群 (本薬併用を含む) 〔FOLFOX4 群、FOLFOX4+プラセボ群及 び FOLFOX4+本薬群〕 総 XELOX 療法群 (本薬併用を含む) 〔XELOX 群、XELOX+プラセボ群及び XELOX+本薬群〕
68	下 13	有害事象 3 例	有害事象 2 例
70	5	層別ハザード比 0.714	層別ハザード比 0.544
71	14	FOLFOX4+プラセボ群の「術後補助化学療法 あり」の患者 85 例を除いて再解析した結 果、	FOLFOX4+本薬群の「術後補助化学療法あ り」の患者 88 例及び FOLFOX4+プラセボ 群の「術後補助化学療法あり」の患者 85 例 を除いて再解析した結果、
72	下 9	FOLFOX4+本薬群 13.0 カ月	FOLFOX4+本薬群 13.3 カ月
74	11	2,530 例中 17 件	約 2,530 例のうち 17 件

新薬承認情報提供時に置き換えた

74	12	44 例中 11 例	44 例中 5 例 (11%) (※審査報告 (1) 作成後、申請者から回答中に誤記があったとの連絡があったため、改訂する。)
76	表	NO16966C 試験 動脈血栓塞栓症発現割合 17/690 例 (2.5%) 静脈血栓塞栓症発現割合 92/690 例 (13.3%)	NO16966C 試験 動脈血栓塞栓症発現割合 17/694 例 (2.4%) 静脈血栓塞栓症発現割合 92/694 例 (13.3%)
77	4	出血が 283 例	出血 (咯血及び肺出血は除く) が 283 例
77	5	咯血 13.4% (39 例)	(削除)
77	9	出血は 6/18 例 (33.3%、すべて鼻出血)	18 例中、出血は鼻出血 9 例、肛門出血 3 例、処置後出血 3 例
78	11	Grade 3 以上の高血圧	全 Grade の高血圧
78	表	E3200 試験	E3200 試験* (Grade 3 以上)
79	表	E3200 試験	E3200 試験* (Grade 3 以上)
78	下 12	高血圧発現率	高血圧 (収縮期 150mmHg 超又は拡張期 100mmHg 超)
78	下 11	Performance Status 1 以上の	Performance Status 0 の
79	表	NO16966 試験#	NO16966 試験* (Grade 3 以上)#
90	19	治験薬 (本薬及び 5-FU/LV)	治験薬 (本薬)
92	表	2 例以上認められた重篤な有害事象 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 全 Grade Grade 3/4	2 例以上認められた重篤な有害事象 5-FU/LV+本薬 5mg/kg 群 5-FU/LV+本薬 10mg/kg 群 Grade3/4 全 Grade
97	表	(追記)	末梢神経炎 CBDCA/PTX 群 9 例 (28.1%)、 CBDCA/PTX+ 本薬 7.5mg/kg 群 8 例 (25.0%)、CBDCA/PTX+本薬 15mg/kg 群 13 例 (38.2%)

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。

新薬承認情報提供時に削除した