

2017 年度 薬物治療塾 D コース前期第 4, 5 回勉強会要旨

開始日時 : 2017 年 2 月 25 日(日)、2018 年 3 月 21 日(水祝) 13:10~16:20

場所 : タワーホール船堀

対象 : アフリベルセプト ベータ (ザルトラップ点滴静注)

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム (ザルトラップ点滴静注 2017 年 12 月作成(第 4 版))、審査報告書(平成 29 年 1 月 20 日)

論文名: Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen.

J Clin Oncol 30:3499-3506.

PK 特徴づけシート

医薬品名: ザルトラップ点滴静注/アフリベルセプト ベータ(遺伝子組換え)

参照資料:① 医薬品インタビューフォーム 2017 年 12 月作成(第 4 版) ② 審査報告書 平成 29 年 1 月 20 日 ③

申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

遊離形 aflibercept (VEGF と結合していない)と結合形 aflibercept(VEGF との結合体)を測定している。

遊離形 aflibercept について PK の特徴付けを行う。

パラメータ	値	情報源
F	1	iv のため
Ae (%)	(-)	②P32 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられる 本薬は、高分子化合物(分子量:約 115,000)であることから、腎排泄されないと考える
CLtot(mL/min)	0.45 (日本人患者) 0.54 (海外健康被験者) ※	①p36 日本人患者に FOLFIRI との併用で 4mg/kg を点滴静注で単回投与ときの遊離形アフリベルセプトベータの薬物動態パラメータ CL=0.655(L/day)=0.45mL/min ③ 2.7.2 p30, 2.7.6p195(PDY6656 試験) 海外男性健康被験者における遊離形 aflibercept PK パラメータ 4mg/kg : 0.779L/day=0.54mL/min ③2.5 臨床に関する概括評価 p24 より ヒトにおいて、遊離形 aflibercept は 2 つのメカニズムにより消失されると考えられる。すなわち VEGF と結合し結合形 aflibercept の形成による速やかなクリアランス及び遊離形 aflibercept が蛋白の代謝と同様に消失する、より緩やかなクリアランスである。 用量比例性について ②p28, 29(表 19) 0.3~2mg/kg の用量範囲において、用量の増加に伴い遊離形本薬の CL は低下し、遊離形本薬の AUC は用量比を上回って増加した。結合形本薬の AUC が 0.3~2mg/kg の用量範囲で増加し、2~7mg/kg の用量範囲で概ね一定となったことを考慮すると、本薬の用量増加に伴い VEGF への結合を介した消失経路が飽和したことに起因した可能性が考え

		られる。2~7mg/kgの用量範囲において遊離形本薬のAUC及びCmaxは概ね用量に比例して増加した。→承認用量4mg/kgでは線形
Vd(L)	4.68 (日本人患者) 6.26 (海外健康被験者) ※	①p36 日本人患者にFOLFIRIとの併用で4mg/kgを点滴静注で単回投与ときの遊離形アフルベルセプトベータの薬物動態パラメータ Vss=4.68L ③ 2.7.2 p30, 2.7.6p195(PDY6656 試験) 海外男性健康被験者における遊離形 afileberceptPK パラメータ 4mg/kg Vss=6.26L
fuB	(-)	該当資料なし 遺伝子組み換えタンパクのためタンパク結合はしないと考えられる。 fuB≒1
B/P	(-)	資料なし

※ 日本人健常人のデータが望ましいが、日本人患者、海外健常人のデータを扱っているため、両データを記載

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	タンパク分解による消失と考えられるため、Ae=0と推定	≤30%	腎外消失型
Vd'	Vd' < 4.68/0.5=9.36L Vd' < 6.26/0.5=12.52L	<20L	細胞外分布型
EeR'	特定の臓器クリアランスとして考察ができないが、CLtot値は非常に小さいので消失能依存型と考えられる		消失能依存型
ER	-	-	-
fuB	タンパク製剤であるため血漿タンパクと結合する可能性は低い fuB≒1	0.2	binding insensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

※fuB≒1であるため、総濃度、遊離形の決定因子は変わらない

総濃度・遊離型濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	Vp
	CLtot	CLinteR
	AUC	D/CLinteR
	Cpssave	D/τ/CLinteR
	t1/2	0.693・Vp/CLinteR

【各パラメータの変動因子による変化】

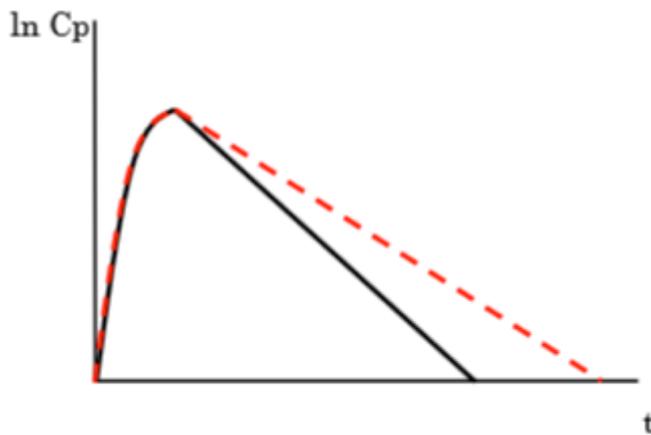
※ $f_{uB} \doteq 1$ であるため、 CL_{intR} の低下のみ検討

総濃度・遊離型濃度	パラメータ	変動因子の影響 $CL_{intR} \downarrow$
	Vd	↔
	CL _{tot}	↓
	AUC	↑
	C _{psave}	↑
	T _{1/2}	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

① CL_{intR} の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 14\text{day}$

・ $T_{1/2}$ の値を使用して算出

① p36 結腸・直腸癌日本人患者に FOLFIRI との併用で本剤 4mg/kg 点滴静注単回投与時 $T_{1/2} = 5.54\text{day}$

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 14 / 5.54 = 2.527$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.2148$

・ $kel = CL / Vd$ の値を使用

$kel = 0.655(\text{L/day}) / 4.68(\text{L}) = 0.140\text{day}^{-1}$

$T_{1/2} = 0.693 / 0.140 = 4.95\text{day}$

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 2.83$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.16$

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = 22.16 \sim 27.7\text{day}$ (約 3~4 週間)

<実データとの比較>

②p31 上記の PPK 解析に基づき、本薬 4 mg/kg を Q2W で投与した際の AUC を推定した結果、初回投与時に対する定常状態の AUC の比は 1.2 であったことから、反復投与により本薬が蓄積する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

②p29

第 1 及び 4 サイクルにおける血漿中遊離形本薬の C_{min}(算術平均値(変動係数%))は、それぞれ 5.1(37.2) µg/mL 及び 9.8(50.9) µg/mL であり、第 4 サイクル以降に概ね一定となった。また、第 1 及び 6 サイクルにおける血漿中結合形本薬の C_{min}(算術平均値(変動係数%))は、それぞれ 1.6(39.3) µg/mL 及び 3.9(26.4) µg/mL であり、第 6 サイクル以降に概ね一定となった。

③ 3.2.6 定常状態への到達-蓄積比

q2w の第 2 サイクルでみられた遊離形 aflibercept のトラフ濃度は、0.3~4 mg/kg の用量では単回投与後にみられた最終濃度と同程度であったことから、第 2 サイクルでは既に定常状態に到達することが示唆された(TED6116)。より高い用量(5~7 mg/kg)では、第 2 サイクルの遊離形 aflibercept のトラフ濃度は軽度の蓄積(約 1.5~1.8 倍)が認められた。一方、結合形 aflibercept 濃度は、初回点滴静注後 1~2 カ月で定常状態に到達した。遊離形 aflibercept のトラフ濃度より、反復投与(q3w)による定常状態は第 3 サイクルと第 5 サイクルの間で到達すると推定された(TDC6119)。第 II 相試験(ARD6122、ARD6123、ARD6772 及び EFC6125)における遊離形 aflibercept のトラフ濃度は投与 1 カ月目に増加し、その後は投与終了時までプラトーであった。結合形 aflibercept の定常状態のトラフ濃度には、投与 1 カ月目(ARD6122、ARD6123)又は 2 カ月目(ARD6772、EFC6125)に到達した。母集団 PK 解析に基づく、標準的な非日本人患者(POH0265)における 4 mg/kg q2w 及び 6 mg/kg q3w の用量での遊離形 aflibercept の蓄積比(それぞれ AUC_{SS}/AUC₀₋₃₃₆ 及び AUC_{SS}/AUC₀₋₅₀₄)は、それぞれ 1.2 及び 1.1 であった。4 mg/kg q2w での定常状態到達時間は 70 日(1680 時間)と推定された。これは 6 回目の aflibercept 投与前に相当するものであり、初回投与終了時に到達したトラフ濃度は定常状態の 81%に相当する。6 mg/kg q3w での定常状態到達時間は 84 日(2016 時間)と推定された。これは 5 回目の aflibercept 投与前に相当するものであり、初回投与終了時に到達したトラフ濃度は定常状態の 92%に相当する(表 7、図 11)。

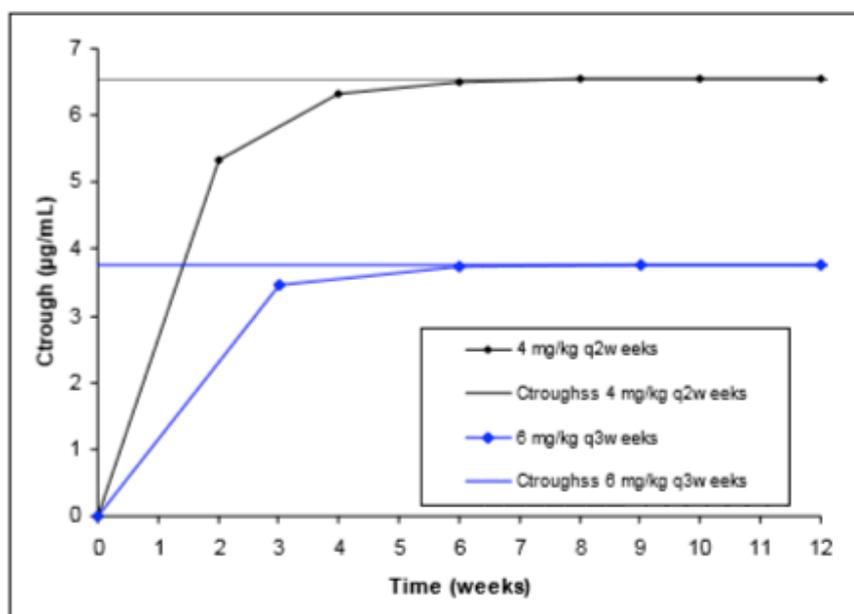
標準的な日本人患者(POH0437)に 4 mg/kg を q2w で投与したときの遊離形 aflibercept の蓄積比(AUC_{SS}/AUC₀₋₃₃₆)は 1.2 であり、定常状態到達時間は 84 日(2016 時間)と推定された。これは 7 回目の aflibercept 投与前に相当するものであり、初回投与終了時に到達したトラフ濃度は、定常状態のトラフ濃度(C_{troughSS})の 83%であった。

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

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

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

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



$$C_{minss}/C_{min}=6.50/5.38=1.21$$

$$AUC_{\tau ss}/AUC_{\tau}(\text{初回})=281/239=1.18$$

⇒ 実データとおおよそ一致している

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

①p37

3) 肝障害を有する患者における検討（外国人データ、母集団薬物動態解析）²⁴⁾

外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析（1,507例）で、総ビリルビン（BILI）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は、遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランスに影響しなかった。また、補正アルカリホスファターゼ（ALK）値が高い患者 [ALK が ULN（正常値上限）の3.24倍以上] ではクリアランスが12.9%増加すると推定された。しかし、肝障害の程度別の遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランス値はいずれもあまり大きな差がみられず、アフリベルセプト ベータのクリアランスに対する肝障害の影響は認められなかった（表VII-2）。なお、ビリルビン値が3ULN を超える肝障害患者のデータは得られていない。

表VII-2. 肝障害の程度別の遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランス推定値
平均値（CV%） [5-95]パーセンタイル（POH0265）

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

*2例の個別データ

<略語>ALK：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BILI：総ビリルビン、CV：変動係数

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし

<腎機能低下患者における薬物動態>

①p38

4) 腎障害を有する患者における検討（外国人データ、母集団薬物動態解析）²⁵⁾

外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析（1,507例）のうち、軽度の腎障害 [クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）：50～80mL/分）549例（36%）、中等度の腎障害（CL_{CR}：30mL/分以上、50mL/分未満）96例（6%）及び、重度の腎障害（CL_{CR}：<30mL/分）5例（1%未満）の患者から得られた遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランスの平均値（CV%）は、正常の腎機能患者の1.08（32%）L/day に比べて、重度の腎障害患者では0.633（62%）L/day、中等度の腎障害患者では0.803（28%）L/day、軽度の腎障害患者では0.907（26%）L/dayであった。アフリベルセプト ベータのクリアランスに対する腎障害の影響は小さかった。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

② p32 6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

・本薬は、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

・本薬は、高分子化合物(分子量:約 115,000)であることから、腎排泄されないと考えること。

・PPK 解析¹⁰⁾により、本薬 4 mg/kg を Q2W で投与した際の遊離形本薬の AUC_{14days} に及ぼす腎機能¹²⁾の影響を検討した。その結果、腎機能が正常な患者(562 例)、軽度腎機能障害患者(322 例)、中等度腎機能障害患者(55 例)及び重度腎機能障害患者(4 例)における遊離形本薬の AUC_{14days} の算術平均値(変動係数%)はそれぞれ 246(22.4) $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 、235(21.5) $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 、233(20.5) $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 及び 198(28.0) $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ と推定され、腎機能障害患者と腎機能が正常な患者で同程度であったことから、腎機能障害が遊離形本薬の AUC_{14days} に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

・PPK 解析において、ALT、AST 及び総ビリルビンは、遊離形本薬の CL に対する有意な共変量として選択されなかったこと(6.2.4 参照)。

②p30 6.2.4 PPK 解析

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

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

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

<考察>

肝機能および腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されておらず、母集団薬物動態解析の結果から評価されている。

PPK 解析において ALT、AST 及び総ビリルビンは、遊離形本薬の CL に対する有意な共変量として選択されなかったこと、ALP は共変量(ULN の 3.24 倍以上では CL が 12.9%増加)として選択されたが、CL に対する肝障害の影響は認められなかったと考察している。しかし、有意な共変量として選択されなかったことを理由に、実態を推定することは危険である。(解析の検出力が小さい可能性がある)

また、重度の肝機能障害患者のデータは得られていないことに留意する。

腎機能障害時では CL_{cr} の軽度、中等度、高度での障害に対して CL の平均値は 0.907, 0.803, 0.622L/day と低下して

いるが CL に対する腎障害の影響は認められなかったと考察している。1507 例のうち腎機能障害患者の例数は少なく、多くのデータは腎機能正常患者であることから、影響がないかどうかの評価は難しいと考えられる。CL の平均値だけでなく信頼区間も示したほうがより良かったか？

最終モデルでの CL の共変量として、アルブミン、総タンパクは組み込まれる必要があったのか？(CL の独立した影響因子かの検討はされているのか？)

しかし、本薬はタンパク製剤であることから腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いという見解は概ね妥当と考える。

【その他】

用法・用量について

②p62

- ・ in vivo 試験の結果、遊離形本薬濃度が結合形本薬濃度を上回った場合に、本薬の有効性が期待できると考えられたこと(3.1.6 参照)。→非臨床試験
- ・ 海外第 I 相試験(TED6116 試験)において本薬 0.3~7mg/kg が Q2W で投与された結果、本薬を 3mg/kg 以上で投与した場合に、遊離形本薬の Cmin が結合形本薬の Cmin を上回ったこと。(6.2.2.2 参照)。→②p29 本薬 0.3~7.0mg/kg を Q2W で静脈内投与した結果、結合形本薬に対する遊離形本薬の Cmin の比(算術平均値)は本薬 0.3, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 及び 7.0mg/kg 投与時にそれぞれ、0, 0.26, 0.84, 2.17, 3.88, 4.09, 4.68 であった。
- ・ 海外第 I 相試験(TED6118 試験)において、LV5FU2-CPT11 との併用で本薬 2~6mg/kg が Q2W で投与された結果、第 1 サイクルから、遊離形本薬の Cmin が結合形本薬の Cmin を上回った患者の割合は、本薬 3mg/kg 群及び 4mg/kg 群でそれぞれ 2/4 例(50%)及び 19/22 例(86.4%)であり、4mg/kg 群で高く、3mg/kg 群と比較して 4mg/kg で本薬を投与した際の有効性がより期待できると考えられたこと。また、5mg/kg 以上を投与した際には DLT が認められたこと。

以上から、4mg/kg Q2W と用量設定している。

曝露量と有効性との関連

②p31

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

PPK 解析¹⁰⁾により推定された遊離形本薬の曝露量(第 1 サイクルにおける C_{max} 及び AUC_{336h}、AUC_{inf}、並びに累積 AUC¹¹⁾) と、OS 及び PFS (IRC 判定) との関連について、比例ハザード回帰モデルを用いて検討された。その結果、検討されたすべての PK パラメータと OS との間、及び第 1 サイクルにおける C_{max} 以外の PK パラメータと PFS との間でそれぞれ有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、OS 又は PFS が延長することが示唆された。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

PPK 解析¹⁰⁾により推定された遊離形本薬の曝露量(第1サイクルにおける C_{max} 及び AUC_{336h}、AUC_{inf}、並びに累積 AUC¹¹⁾)と、PK 解析対象集団において第2サイクルまでに少なくとも5イベント以上発現した有害事象(高血圧、発声障害、Grade 2以上のタンパク尿、静脈血栓塞栓症、出血、Grade 3及び4の腎不全、Grade 3及び4の下痢、口内炎及び潰瘍形成、並びに感染症及び寄生虫症)の発現との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、検討されたすべての PK パラメータと高血圧との間、並びに第1サイクルにおける AUC_{inf}及び累積 AUC¹¹⁾と出血との間でそれぞれ有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、高血圧又は出血の発現リスクが増加することが示唆された。また、累積 AUC¹¹⁾と Grade 2以上のタンパク尿との間に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、タンパク尿の発現リスクが低下することが示唆された。

- 曝露量の増加に伴い、高血圧、出血の発現リスクが増加することが示唆されたことと報告されているが、高血圧についてはグレードに伴い減量、中止基準の目安が設定されているが、出血については特に規定がない。
- タンパク尿については曝露量の増加に伴い、発現リスクが低下しており、評価に限界もあるのか？

文献評価シート

論文名 : Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J Clin Oncol 30:3499-3506.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認 ◆The purpose of this prospective multinational, randomized, double-blind, parallel-arm, phase III study was to evaluate the efficacy and safety of the combination of aflibercept plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in patients with mCRC, following disease progression while on or after completion of treatment with an oxaliplatin-based regimen	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Introduction 最終段落
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・OX ベースのレジメン終了後の (FOLFIRI 治療歴のない) 2次治療と限定されている。 ・OX ベースのレジメンは FOLFOX、CapeOX、SOX が適応となるが、海外では S-1 の適応がないことを考慮すると、FOLFOX、CapeOX が該当すると考えられる。 ・FOLFIRI との併用を選択した経緯がない。 ・KRAS 野生型だった場合の抗 EGFR 抗体の治療との優先順位等の記載はない。 Bevacizumab は 1st line では IFL (IRI, 5FU, LV) 併用下で、2nd line では FOLFOX 併用下で生存期間延長が示されていると述べており、具体的な記載はないものの、2nd line での FOLFIRI 併用下での Aflibercept の有益性を検証する新奇性を示したかったか。試験の実施時期が 2012 年であったため、現在承認されている薬剤 (抗 EGFR 抗体など) は承認されていなかった可能性はあり。 ・実際には術後補助療法で FOLFOX 治療を行なって、再発した患者も組み入れられている。		

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p> <p>◆The purpose of this <u>prospective multinational, randomized, double-blind, parallel-arm, phase III study</u>～</p> <p>◆Eligible patients were randomly assigned, 1:1, to receive aflibercept plus FOLFIRI (aflibercept arm) or placebo plus FOLFIRI (control arm) using a centralized interactive voice response system</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Introduction</p> <p>Randomization and Treatment 1 行目～</p> <p>Results 2行目～ 176 centers in 28 countries</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>◆Eligible patients were at least 18 years old;～</p> <p>◆Prior bevacizumab was permitted, <u>but not prior irinotecan.</u></p> <p>◆Pregnant and breast-feeding women were excluded.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Patient 1 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢に上限の設定がされていない。 ・前治療 (OX レジメン) の実施クール数や用量の規定はない。 ・測定可能病変があることを参加基準としていない ・脳メタは除外されている。 ・併用レジメンのイリノテカンに関連する検査 (胆道系の検査値、UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型など) の実施に関する記載はない。
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>◆Eligible patients were randomly assigned, 1:1, to receive aflibercept plus FOLFIRI (aflibercept arm) or placebo plus FOLFIRI (control arm) using a centralized interactive voice response system based on a permuted-block randomization, stratified according to <u>prior therapy with bevacizumab (yes or no), and ECOG PS (0, 1, or 2).</u></p> <p>◆Patients received <u>4 mg/kg of aflibercept or placebo (intravenously [IV]), according to treatment assignment, over 1 hour on day 1 every 2 weeks, followed immediately by the FOLFIRI regimen (irinotecan 180 mg/m2 IV over 90 minutes, with leucovorin 400 mg/m2 IV over 2 hours, followed by FU 400 mg/m2 bolus and FU 2400 mg/m2 continuous infusion over 46 hours).</u>～</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既知の悪性腫瘍、脳メタは除外 ・組み入れ 3 ヶ月未満のコントロール不良の高血圧、4 週間以内の DVT 発症は除外 ・効果判定は RECIST version 1.0 で評価 病勢進行まで 6 週ごと every 6 weeks for progression-free survival every 8 weeks for survival ・有害事象: NCI-CTCAEv3.0 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Randomization and Treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BV の持ち越し効果への懸念が生じるが、BV の有無を層別化因子に組み込んでおり妥当。 ・PS (0,1,2 点) を層別化因子に組み入れた理由については、PS 2 点は、0-1 点と比較して、ケモ関連毒性や死亡率が高いとの報告あり [PMID: 19255311] ・出血に関連する治療薬の併用の記載がない。

<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>◆The primary end point of this study was overall survival (OS), defined as the time interval from randomization to death from any cause.</p> <p>◆PFS was a secondary efficacy end point, defined as the interval from randomization to the first observation of disease progression (according to independent review committee review) or death from any cause. Additional secondary end points included objective response (complete response and partial response) and treatment-emergent adverse events and laboratory abnormalities.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical Analysis</p> <p>1 行目～</p> <p>11 行目～</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>◆an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 2.</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>Patients 1 行目～</p> <p>・ PS の記載はあるが、Staging の記載がない。遠隔転移あり (M1) であれば、少なくともステージIV 以上と推測される。ステージによって予後は低下するため記載があってもよかったのではとの意見もあり。</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>アウトカムの変更はなし</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側(片側)検定についての記載を含む。</p> <p>◆It was determined that 863 events were required to detect, with 90% power, a 20% risk reduction in the aflibercept arm relative to the control arm,～</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical Analysis</p> <p>・「何の Risk か」について本文中では言及していない。 (申請資料中には下記) プラセボ群の OS は 11 ヶ月、RRR20%と予想すると、aflibercept 群の OS は 13.75 ヶ月との予測となる</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>なし</p> <p>・RR20%は低い印象という意見とおおよそ妥当という意見があり。</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <p>◆～relative to the control arm, using a log-rank test at an overall two-sided significance level of .0499, taking into account stopping boundaries for two interim analyses.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical Analysis</p> <p>・計 2 回行われていて、その内の 1 回は事前に計画されていなかったとのこと。 ・中止基準の記載はない</p> <p>審査報告書 p37 有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。最終解析に必要な OS のイベント数(863 件)の 65%(561 件)のイベントが観察された時点において、有効性の評価を目的とした中間解析が 1 回計画された。しかしながら、本薬/FOLFIRI 群の有効性及び安全性より早期に確認することが IRC から提言され、36.5%(315 件)の OS イベントが観察された時点で、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が 1 回追加され</p>

		た。
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 ◆The purpose of this prospective multinational, randomized, double-blind, parallel-arm, phase III study was to evaluate～ ◆Response was assessed according to RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, version 1.0)23 by a third party (independent review committee), blinded to patient treatment.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Assessments
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 ◆Time-to-event parameters were estimated using Kaplan-Meier analysis. Primary comparisons between treatment groups were performed using stratified log-rank tests～ ◆The hazard ratio and CI estimates in the primary and subgroup analyses were provided using a Cox proportional hazards model. Response rate was compared between arms using a Cochran-Mantel-Haenszel test.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical Analysis
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。 ◆All final analyses were conducted by Sanofi personnel. ◆ Employment or Leadership Position: Sanofi 等、企業名の記載あり	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	RESULTS 上 P3506

Method の限界点

- ・年齢の上限の設定がなく、臓器機能障害、合併症の有無、併用薬等の条件設定の記載がない。加齢関連の臓器機能低下も懸念されるため、年齢の上限を設定してもよいのではないか。また、主要臓器機能（骨髄／肝臓／腎臓等）が確保されていることを担保する条件設定の詳細な記載がない。
- ・前治療（OX レジメン）の実施クール数や用量の記載はないが、ランダム化の際の層別化で考慮してもよかつたか。
- ・併用レジメンのイリノテカンに関連する検査（胆道系の検査値、UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型など）の実施の記載がなく、副作用に影響した可能性がある。
- ・組み入れ基準として PS を用いているが、ECOG-PS \geq 3は、「日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす」とあり、客観性に欠ける可能性がある。PS が3/4ではChemotherapy 自体への忍容性が低いとの報告もある（PMID: 25442812）ため、組み入れ基準をPS \leq 2と設定したことは妥当。ガイドライン上も、PS0-2は全身化学療法への適応である。
- ・RRRを20%としてサンプルサイズの設定を行っているが、その根拠については明確に述べられていない。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig 1.
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig 1.
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 ◆Between November 2007 and March 2010, 1,401 patients were	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Results 1行目～ スクリーニングの期間 2007/11～2010/3

<p>screened in 176 centers in 28 countries, with 1,226 patients randomly assigned to receive, ~</p> <p>◆In the aflibercept arm, patients received a median of nine cycles overall (21.4 weeks), ~</p> <p>◆patients in the control arm received a median of eight cycles overall (18.1 week), ~</p>		<p>RESULTS Patients</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <p>The cutoff date for primary analysis of overall survival was 07 February 2011</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>Fig1 コメント欄 Cutoff 2011/2/7</p> <p>試験中止はなし</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PS0-1 が 9 割以上を占めている ・ベバシツマブの前使用は 3 割程度 ・人種の割合の記載はなく、日本人の組み入れ人数が不明 ・PS だけではなく患者の stage も記載があるとよいとの意見もあり ・高血圧患者は 4 割 ・癌腫の割合が異なっており、Aflibercept 群で直腸癌が多い ・86 歳までの高齢者が含まれている
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Fig1 主要評価項目はランダム化後に割り付け⇒ITT 安全性解析は、未治療は除外⇒FAS</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Fig 2 Table 2</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Fig 2 Table</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table 3</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組み入れは PS2 まで含まれているが、PS0-1 で 9 割を占めており、状態が比較的良好な（60 歳前後で、就労可能な）患者で多数を占めている ・日本人の組み入れ数は不明。 ・もともと高血圧の既往のある患者が 4 割であり、降圧剤の投与がされている可能性が否定できない。 ・ベバシツマブの前使用は 3 割程度であり、ベバシツマブの影響は本試験ではわからない。 ・もともと設定している差(RRR20%)は出ておらず(HR は平均値で 0.817)、効果があると言ってよいか、また設定した差を下回ったことに対する考察がない。 ・有害作用において出血事象は鼻出血のみであるが、その理由が不明。 <p>Prespecified subgroup analyses based on stratification factors (prior bevacizumab status and ECOG PS) indicated a treatment effect for each subgroup that exhibited a consistent trend, with aflibercept improving OS without significant interaction effects (Fig 3A). →PS2、bevacizumab 治療歴のある患者層では OS において治療効果はさらに小さくなる傾向にあり、上記の記述と異なる。</p>		

Discussion		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>本文中では区別していない</p> <p>事前に設定した差は確保していない</p> <p>事前； 11 vs 13.75month 結果； 12 vs 13.5 month</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p> <p>◆Aflibercept plus FOLFIRI may provide a <u>new therapeutic option</u> for the treatment of mCRC in patients previously treated with oxaliplatin.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Discussion 最後の一文</p> <p>一選択肢であるという位置づけ</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・なし</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>RRR が 20%を下まわっているので、合致していないとの意見あり</p>

Discussion の限界点

- ・事前に設定した差はついていない。
- ・臨床的重要性(事前に設定した差と結果について)と統計学的有意差を区別していない。
- ・試験の限界は下記が考えられるが、限界点については述べられていない。
 - 前提条件について、前治療（1st line）が単一の OX レジメンであった場合とあるが、1st line で OX/分子標的薬レジメンの場合でも本試験結果を適用して良いか否かは議論の分かれるところだと思うが、その点は Discussion 中で述べられていない。
 - 年齢の上限を設けていないため、加齢関連の臓器機能低下/Chemotherapy 自体への忍容性低下等の可能性を除外できない。Primary endpoint の OS が「癌関連死」以外の要因を含んでいる可能性を否定できない。
 - 1st line が OX レジメンで、FOLFIRI の前治療歴の無い、2nd line での FOLFIRI 併用下での使用に限定されている。
 - OX レジメン/BV は全体の 3 割程度であり、1st line で OX レジメン/BV を選択した患者集団への、2nd line で FOLFIRI/Aflibercept の有益性は不明。
 - 1st line で OX レジメン/BV を選択した場合、その後の 2nd line として FOLFIRI 下で BV を続行すべきか、Aflibercept に変更すべきかについては本研究結果のみではわからない。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名： ザルトラップ点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg

参考資料：

審査報告書（ザルトラップ点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg 平成 29 年 1 月 20 日）

添付文書（ザルトラップ点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg 2017 年 5 月作成 第 1 版）

医薬品リスク管理計画書（ザルトラップ点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg に係る医薬品リスク管理計画書 平成 29 年 8 月 2 日）

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

審査方針について、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした海外第III相試験（VELOUR 試験）を中心に、また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした国内第II相試験（EFC11885試験）を中心に評価すると記載あり（p42）

申請者 p42～

< 対照群としてプラセボ/FOLFIRI を設定した理由について >

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

<日本人患者における有効性について>

VELOUR 試験の RECIST v1.0 に基づく中央判定による奏効率[95%CI] (%)は、本薬/FOLFIRI 群及びプラセボ/FOLFIRI 群でそれぞれ 19.8[16.4, 23.2]及び 11.1[8.5, 13.8]であったことに対して、EFC11885 試験における主要評価項目とされた RECIST v1.1 に基づく中央判定による奏効率[95%CI] (%)は 8.3 [1.3, 15.3]であった。なお、EFC11885 試験における副次評価項目とされた OS 及び PFS の中央値[95%CI] (カ月)は、それぞれ 15.6[11.2, 19.8]及び 5.4[4.1, 6.7]であった。

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

機構

<本薬の有効性について>

「対照群の設定」、「有効性の評価項目及び評価結果」について検討した結果、L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断。

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

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

<日本人患者における有効性について>

未知の予後因子が結果に影響を及ぼしている可能性は否定できないものの、治癒切除不能な進行・再発のCRC 患者に対する治療体系に明確な国内外差は認められていないこと、がんは遺伝子変異の蓄積によって

進展する疾患であり、CRC の進展に關与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないことを考慮すると申請者の説明は一定の理解は可能であり、日本人患者においても本薬 /FOLFIRI の有効性は期待できると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【効能又は効果】治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

(1)本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(2)本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において …(以下、省略)

【臨床成績】

意見

<本薬の有効性について>

- ・ 有効性について、機構もVELOUR 試験よりOSで優越性が検証されたことから本薬の有効性について結論づけている。得られた結果の差が期待した差であるかという議論については記載がない(2次治療であり、OSの1.5ヶ月の延長は概ね妥当か)。
- ・ 前治療でのBev使用の有無による治療効果の影響について検討したのか記載がない。

<日本人患者における有効性について>

- ・ 日本人患者における有効性について、国内試験が第Ⅱ相試験であり、有効性を検証できる試験は実施されていないことから情報が限定的である。
- ・ 有効性に関する国内外差については、国内第Ⅱ相試験の症例数が62例と少なく、比較対照群もないため、VELOUR 試験のデータを利用して予後因子をマッチングさせブートストラップ法を用いた解析を行い、OS、PFSのハザード比の中央値が1.0を下回ったことから日本人患者においても有効性が期待できるとしているが、この手法によってVELOUR試験と国内第Ⅱ相試験の背景因子が同等であったとして良いかは疑問が残る。
- ・ 1次治療での国内と海外での承認の違い(海外でS-1製剤は承認されていないこと)もあり、治療体系に明確な国内外差は認められていないことについては疑問が残る。

2. 安全性

【本薬の安全性プロファイル及び国内外差について】

申請者 P44～

VELOUR 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、下痢、高血圧、口内炎、疲労、無力症、腹痛、発熱性好中球減少症、脱水、タンパク尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、下痢、脱水、及び発熱性好中球減少症であった。

VELOUR 試験と比較して、EFC11885 試験で発現率が5%以上高かったGrade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、高血圧、食欲減退、タンパク尿及びイレウスであった。VELOUR 試験と比較して、EFC11885 試験で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は食欲減退及びイレウスであった。

機構

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

また、本薬の安全性の国内外差について、外国人患者と比較して日本人患者でGrade 3以上の事象の発現率が高かった事象には注意が必要と考える。

意見

- ・EFC11885試験は第Ⅱ相試験(探索的試験)であることから症例数が少なく、患者重症度はVELOUR試験と異なり、また比較対照群がないことから、それぞれの試験を比較評価するのは限界があると考えられる。PMDAの外国人患者と比較して日本人患者でGrade 3以上の事象の発現率が高かった事象に注意必要なのは妥当。
- ・VELOUR試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が高かった事象については、添付文書等を用いて注意喚起するとしていることについては妥当。
- ・VELOUR試験とEFC11885試験を比較して、有害事象を理由に休薬や減量を行った割合がEFC11885試験で多いこと、及びそのことによる有害事象の国内外差が顕在化していない可能性については触れられていない。

【消化管障害】

申請者 p47～

VELOUR 試験において、死亡に至った消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 5/611 例(0.8%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/605 例(0.3%)に認められた。重篤な消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 123/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 69/605 例に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 74/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群の 30/605 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 62/611 例)、プラセボ/FOLFIRI 群で 19/605 例に認められた。減量に至った消化管障害は本薬/FOLFIRI 群で 168/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 73/605 例に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は 5/62 例(8.1%)に認められ、うち、下痢及び食道炎各 1 例 は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は 2/62 例(3.2%)に認められた。減量に至った消化管障害は 19/62 例(30.6%)に認められた。

機構 p48～

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

重大な副作用

7) 重度の下痢(19.4%注)…重度の下痢があらわれる ことがあるので、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等、適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与 海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者では下痢、浮動性めまい、無力症、体重 減少及び脱水の発現率が高かった。高齢者では下痢及び脱水の発現について十分に観察を行うこと。

意見

- ・機構は重度の下痢等の消化管障害の発現には注意が必要と述べており、副作用の項目には記載があるが、使用上の注意の記載はない。
- ・下痢の発現については併用薬の影響も考えられるが、その点については言及していない。

【好中球減少症・発熱性好中球減少症】

申請者 p48～

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

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

機構 p49～

臨床試験における好中球減少症・発熱性好中球減少症の発現状況及び発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

添付文書における記載

用法及び用量に関連する使用上の注意

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

重要な基本的注意

(3)好中球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うこと

重大な副作用

意見

・発現状況、対応について注意喚起する必要があるとする機構の判断は妥当であり、添付文書にも反映されている。

【高血圧】

申請者 p49～

VELOUR 試験において、死亡に至った高血圧は認められなかった。重篤な高血圧は本薬/FOLFIRI 群で 10/611 例(1.6%)に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められず、本薬/FOLFIRI 群の10例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った高血圧は本薬/FOLFIRI群で 29/611 例(4.7%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例(0.2%)に認められた。減量に至った高血圧は本薬/FOLFIRI 群で 38/611 例(6.2%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/605 例(0.3%)に認められた。また、本薬による高血圧に対しては降圧剤を用いてコントロールする旨が臨床試験において規定されており、本薬/FOLFIRI 群の 241/253 例(95.3%)、プラセボ/FOLFIRI 群の 55/65 例(84.6%)で降圧剤が併用された。EFC11885 試験において、死亡、重篤及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。減量に至った高血圧は 6/62 例(9.7%)に認められた。また、本薬による高血圧に対して 28/29 例(96.6%)に降圧剤の併用が認められた。

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

機構 p50～

臨床試験における高血圧の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載

用法及び用量に関連する使用上の注意

慎重投与

重要な基本的注意

(1)高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧が認められた場合には、降圧剤の投与等適切な処置を行うこと。

重大な副作用

意見

- ・申請者の報告において、臨床試験で約9割に降圧剤が併用されていることが報告されているが、機構はその点に関しては言及していない。
- ・添付文書には具体的な対処方法の記載はあるが、外来患者での血圧測定の遵守を踏まえると対処が遅れる等の懸念が残る。

【出血】**申請者 p50～**

VELOUR 試験において、死亡に至った出血は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例(0.2%:出血性十二指腸潰瘍 1例)に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。重篤な出血は本薬/FOLFIRI 群の 13/611 例(2.1%)、プラセボ/FOLFIRI 群の 4/605 例(0.7%)は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った出血は本薬 /FOLFIRI 群で 13/611 例(2.1%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例(0.2%)に認められた。減量に至った出血は本薬/FOLFIRI 群で 7/611 例(1.1%)、プラセボ /FOLFIRI 群で 3/605 例(0.5%)に認められた。EFC11885 試験において、死亡、重篤及び投与中止に至った出血は認められなかった。減量に至った出血は 1/62 例に認められた。

機構 p51

臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載

警告

2. 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。

慎重投与

(2)消化管出血等の出血が認められている患者[出血が増強されるおそれがある。] (3)出血素因や凝固系異常のある患者又は抗凝固剤を投与している患者[出血があらわれるおそれがある。]

重大な副作用

意見

注意喚起はされているが、具体的な対策の記載が少ない。

【IRR】(輸液関連反応)

申請者 p51～

VELOUR 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR の発現のうち本薬/FOLFIRI 群の 1/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群の 3/605 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った IRR は本薬/FOLFIRI 群で 3/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 3/605 例に認められた。減量に至った IRR は本薬/FOLFIRI 群で 2/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/605 例に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は 1/62 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った IRR は 1/62 例に認められた。減量に至った IRR は認められなかった。

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

機構 p53～

臨床試験における IRR の発現状況及び IRR が発現した場合の対応について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載

用法及び用量に関連する使用上の注意

重大な副作用

意見

・申請者の記載として、IRR が発現した場合の本薬の中止基準等が設定されており、添付文書を用いて注意喚起する予定、とあり、用法用量の項目にInfusion reactionの対応の記載がある。

【タンパク尿・ネフローゼ症候群について】

申請者 p53～

VELOUR 試験において、死亡に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は認められなかった。重篤なタンパク尿・ネフローゼ症候群は本薬/FOLFIRI 群で 2/611 例に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められず、本薬/FOLFIRI 群の 2/611 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は本薬/FOLFIRI 群で 43/611 例に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。減量に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は本薬/FOLFIRI 群で 30/611 例に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群、重篤なタンパク尿・ネフローゼ症候群は認められなかった。投与中止に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は 3/62 例(4.8%)に認められた。減量に至ったタンパク尿・ネフローゼ症候群は 13/62 例(21.0%)に認められた。

機構 p54～

臨床試験におけるタンパク尿・ネフローゼ症候群の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載

用法及び用量に関連する使用上の注意

重要な基本的注意

(2)ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査すること。

意見

蛋白尿が現れた際の対応についての記載はあるが、蛋白尿が現れた際の腎への影響については、明確に議

論はされていない。

【血栓塞栓症】

申請者 p54～

VELOUR 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。重篤な血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群で 43/611 例(7.0%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 29/605 例(4.8%)に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 36/611 例(5.9%)、プラセボ/FOLFIRI 群の 22/605 例(3.6%)は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群で 39/611 例(6.4%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 17/605 例(2.8%)に認められた。減量に至った血栓塞栓症は本薬/FOLFIRI 群では認められなかったが、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例に認められた。

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

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

機構 p55～

臨床試験における血栓塞栓症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

タンパク尿が認められた際には血栓性微小血管症であるか否かを鑑別し、適切な対応をとることが必要であり、血栓性微小血管症を発現した際の対応については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

添付文書における記載

慎重投与

重大な副作用

意見

・機構の判断は妥当であり、添付文書の記載もあり。

【消化管穿孔・瘻孔】

申請者 p55～

VELOUR 試験において、死亡に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群で 2/611 例に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。重篤な消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群で 11/611 例(1.8%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 5/605 例(0.8%)に認められ、うち、本薬/FOLFIRI 群の 3/611 例(0.5%)、プラセボ/FOLFIRI 群の 4/605 例(0.7%)は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群で 9/611 例(1.5%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 3/605 例(0.5%)に認められた。減量に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬/FOLFIRI 群では認められなかったが、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例に認められた。

EFC11885 試験において、死亡に至った消化管穿孔・瘻孔は認められなかった。重篤な消化管穿孔・瘻孔は 3/62 例(4.8%)に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管穿孔・瘻孔は 3/62 例(3.2%)に認められた。減量に至った消化管穿孔・瘻孔は認められなかった。

機構 p56～

臨床試験における消化管穿孔・瘻孔の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載

警告

3. 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。

重大な副作用

意見

・機構の判断は妥当。

【創傷治癒遅延】

申請者 p57～

VELOUR 試験において、創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群で 4/611 例(0.3%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 7/611 例(1.2%)で認められた。Grade 3 の事象は、本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 2/611 例に認められた。死亡に至った創傷治癒遅延、重篤な創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群では認められなかったが、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例に認められた。投与中止に至った創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例(0.2%: 治癒不良 1 例)に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。減量に至った創傷治癒遅延は本薬/FOLFIRI 群で 1/611 例に認められ、プラセボ/FOLFIRI 群では認められなかった。EFC11885 試験では創傷治癒遅延は認められなかった。

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

機構 p57～

発現率は低いものの、非臨床試験の結果から本薬が創傷治癒に影響を及ぼす可能性が示されていること及び他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により創傷治癒遅延が報告されていることから注意が必要。臨床試験における創傷治癒遅延の発現状況及び手術後の本薬の投与開始までの期間等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

添付文書における記載

慎重投与

(6)大きな手術の術創が治癒していない患者[創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。]

重要な基本的注意

(4)創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術を予定している場合には手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

重大な副作用

意見

創傷治癒遅延の発現状況及び手術後の本薬の投与開始までの期間等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があるとしているが、添付文書には具体的な期間の記載はない。(VELOUR試験では術後28日以上は投与回避)

【RPLS】(可逆性後白質脳症症候群)

申請者 p57～

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

本薬 4 mg/kg と S-1 を併用投与した国内第 I 相試験(TED10089 試験)において、1例認められた。

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

<p>機構 p58～</p> <p>VELOUR 試験及び EFC11885 試験において、RPLS の発現は認められなかったものの、<u>海外の製造販売後において本薬の投与により因果関係が否定できない RPLS の発現が報告され、死亡例も認められていること、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の投与により RPLS が報告されていること、及びRPLS の発症機序として、血管内皮障害や急激な血圧上昇が想定されていること(Intern Med J 2009; 39: 826-34)から、本薬の投与に際して RPLS の発現には注意が必要。</u></p> <p>臨床試験における RPLS の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。</p>
<p>添付文書における記載</p> <p>重要な基本的注意</p>
<p>意見</p> <p>機構の判断は妥当。</p>

【骨壊死】

<p>申請者 p58～</p> <p>VELOUR 試験において、死亡に至った骨壊死は認められなかった。重篤な骨壊死は本薬/FOLFIRI 群で 3/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 1/605 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止及び減量に至った骨壊死は認められなかった。EFC11885 試験において、死亡に至った骨壊死は認められなかった。重篤な骨壊死は 1/62 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨壊死は、1/62 例に認められた。減量に至った骨壊死は認められなかった。</p>
<p>機構 p59～</p> <p>VELOUR 試験及び EFC11885 試験において、骨壊死の発現は限られており、現時点で本薬と骨壊死との関連は明らかでないと考えるが、本薬との因果関係が否定できない顎骨壊死等の重篤な骨壊死の発現が認められていることから、骨壊死については国内の製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。</p>
<p>添付文書における記載</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <p>・引き続き情報収集を行うとする機構の判断は妥当。</p>

【ILD】間質性肺炎

<p>申請者 p59～</p> <p>VELOUR 試験において、ILDは本薬/FOLFIRI 群で 3/611 例、プラセボ/FOLFIRI 群で 4/611 例(1.2%)で認められた。EFC11885試験ではそれぞれ1例ずつ認められた。</p> <p>海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない重篤なILDが5例報告されている。</p>
<p>機構 p60～</p> <p>VELOUR試験において、プラセボ/FOLFIRI群と比較して本薬/FOLFIRI群でILDの発現率に明確な差異が認められなかったこと、及びILDは本薬と併用する抗悪性腫瘍剤を投与された際の既知の有害事象として知られていること(「カンプト点滴静注40 mg、同点滴静注100 mg添付文書」等参照)を考慮すると、現時点で本薬とILDとの関連は明らかでないと考える。しかしながら、海外の製造販売後において本薬との因果関係が否定されないILDによる死亡例が認められたこと等も考慮すると、国内の製造販売後にも引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。</p>
<p>添付文書における記載</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <p>・引き続き情報収集を行うとする機構の判断は妥当。</p>

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

<p>申請者 p60～、p61～</p> <p>申請効能効果を「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定。使用上の注意の項に、術後補助化学療法において、本薬の有効性及び安全性は確立していない、L—OHPによる治療歴のない患者に本薬を使用</p>

した場合の有効性及び安全性は確立していない、と設定した。

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

機構 p60～

L-OHPを含む化学療法歴を有する治療切除不能な進行・再発のCRC患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えられることから、L-OHPによる治療歴のないCRC患者に本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、効能効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。

本薬とラムシルマブとの使い分けについては、現時点では使い分けは不明であり、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合は医療現場に適切に情報提供する等の対応を行う必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【効能又は効果】および【効能又は効果に関連する使用上の注意】

意見

- ・ 選択肢の増大のみに重点を置き、臨床的有用性については十分に評価、議論されていない。
- ・ p81専門委員から「本薬、ベバシズマブ及びラムシルマブ間での薬理学的特性の差異と有効性との関係については、臨床試験成績のみならず非臨床試験成績も得られておらず、現時点では本薬とベバシズマブ及びラムシルマブとの使い分けは不明である。このような状況下において、薬理学的特性の差異のみに基づいて本薬の有効性が過大に期待されることがないように、医療現場へ情報提供する際には適切に行う必要がある。」と指摘あり、妥当と考える。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(高血圧／タンパク尿・ネフローゼ症候群／出血／動脈血栓塞栓症／静脈血栓塞栓症／消化管穿孔／瘻孔／RPLS／血栓性微小血管症／IRR／創傷治癒遅延／好中球減少症・発熱性好中球減少症／重度の下痢)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

リスクの特定は適切。RPLSについても臨床試験では認められていないものの、海外製造承認後調査で認められており、特定されたリスクとしている点も妥当。

2. 重要な潜在的リスク

項目(ILD／骨壊死／外骨腫)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

リスクの特定は妥当。

3. 重要な不足情報

項目(設定なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

高齢者に関する情報も必要ではないか(Bevでは高齢者で脳卒中のリスク上昇あり)

脳転移の患者に使用した場合の安全性について

抗アフレベルセプト抗体発現と安全性

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

アバスチン100mg 41738円/瓶 5mg/kg or 10mg/kg Q2W 60kg:300mg(3V)=125214円

アバスチン400mg 158942円/瓶

ザルトラップ100mg 78614円/瓶 4mg/kg Q2W 60kg:240mg→(200mg 1V+100mg 1V)=232023円

ザルトラップ200mg 153409円/瓶

サイラムザ100mg 75265円/瓶

サイラムザ 500mg 355450円/瓶 8mg/kg Q2W 60kg:480mg→(500g 1V)=355450円

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

- ・ VELOUR 試験に基づいて、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用に限定している点は妥当。
- ・ 有効性については、VELOUR 試験よりOSで優越性が検証されたことから結論づけているが、OSの差の設定に関する議論はない。
- ・ 有効性に関する国内外差については、国内では有効性を検証できる試験は実施されておらず、また、予後因子をマッチングさせ解析を行っているものの、海外と同様に有効性があるとまでは言いきれないのではないかと考える。
- ・ 国内第Ⅱ相試験の症例数は少なく、特に安全性の面では注意する必要がある。添付文書では対処方法の記載が不十分な点もあり、出血時の対応、降圧剤の初回からの併用の有無、創傷治癒遅延に対する術後回避の時期等は検討する必要がある。
- ・ 専門委員の指摘通り、ベバシズマブ、ラムシルマブとの使い分けは不明であり、他剤と比較した場合の臨床的位置づけは明確になっていない。

ザルトラップ点滴静注 パンフレット評価

引用:2017年5月作成 SAJP.AFL.17.05.1109

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード(以下、PC)をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目(番号)についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴(特性)のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称(販売名)、薬効分類名(製品タイトル)、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容(ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P1	②マウスで効果が認められたとあるが、非臨床試験の結果をもって特徴にあげる必要はないのではないか。 ③主要評価項目である奏効率と副次評価項目である PFS、OS を同列で記載している。
P2	・主な選択基準、主な除外基準の記載がない。(組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌を有し、転移があり、手術不能、PS2 未満、IRI の投与歴のある患者を除く等。)
P4	・奏効率 8.3%は、PR であり、CR は 0 例であるが、一見、CR のようにも見える。誇大な表現または誤解を招くレイアウトにあたる可能性がある。 (PC2 の逸脱の可能性)
P5	・安全性の記載が小さく、有効性に偏った記載に見える。(P13, 14 に記載あるが。) ・試験中止に至った有害事象 11 例のうち、主なものは食欲減退としているが、実際は 2 例であるため主なものとは言えないか。
P11	・ベバシズマブの前治療の有無別による結果はサブグループ解析であり、審査報告書には PMDA との検討内容の記載がない。OS, PFS とともに「ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、同様の傾向がみられました」と結論づけて良いのか不明。

P12	<ul style="list-style-type: none"> ・ P5 同様、安全性の記載が小さく有効性に偏った記載に見える。 ・ <u>有害事象による死亡は FOLFOX+ザルトラップ群 611 例中 14 例 (2.3%)、FOLFIRI+プラセボ群 605 例中 4 例 (0.7%) とあり、審査報告書 p45 に記載の死亡に至った有害事象 (本薬/FOLFIRI 群 611 例中 37 例(6.1%)、プラセボ/FOLFIRI 群 605 例中 29 例(4.8%) と数値が異なる</u> →有害事象による死亡と死亡に至った有害事象で有害事象の定義が異なることによると考えられる(申請資料概要 2.7.4 臨床的安全性 p64)
P14、15	<ul style="list-style-type: none"> ・国内第Ⅱ相試験の有害事象を記載しているが、有害事象発現時の対応や降圧剤の併用の割合、中止基準等の記載があってもよいか。

※表は適宜、追加(拡大)して下さい。