

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アービタックス注射液 100mg

[一 般 名] セツキシマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] メルク株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日

[審議結果]

平成 20 年 5 月 23 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。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。



審査報告書

平成20年5月7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] アービタックス注射液100mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成19年1月31日
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中セツキシマブ（遺伝子組換え）100mgを含有する
[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

アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

軽鎖

1 Asp-Ile-Leu-Leu-Thr-Gln-Ser-Pro-Val-Ile-Leu-Ser-Val-Ser-Pro-Gly-Glu-Arg-Val-Ser-
21 Phe-Ser-Cys-Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Thr-Asn-Ile-His-Trp-Tyr-Gln-Gln-Arg-Thr-
41 Asn-Gly-Ser-Pro-Arg-Leu-Leu-Ile-Lys-Tyr-Ala-Ser-Glu-Ser-Ile-Ser-Gly-Ile-Pro-Ser-
61 Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Ser-Ile-Asu-Ser-Val-Glu-Ser-
81 Glu-Asp-Ile-Ala-Asp-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Asn-Asn-Asn-Trp-Pro-Thr-Thr-Phe-Gly-Ala-
101 Gly-Thr-Lys-Leu-Glu-Leu-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-
121 Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-
141 Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-
161 Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-
181 Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

重鎖

1 Gln-Val-Gln-Leu-Lys-Gln-Ser-Gly-Pro-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Ser-Gln-Ser-Leu-Ser-Ile-
21 Thr-Cys-Thr-Val-Ser-Gly-Phe-Ser-Leu-Thr-Asn-Tyr-Gly-Val-His-Trp-Val-Arg-Gln-Ser-
41 Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Leu-Gly-Val-Ile-Trp-Ser-Gly-Gly-Asn-Thr-Asp-Tyr-Asn-
61 Thr-Pro-Phe-Thr-Ser-Arg-Leu-Ser-Ile-Asn-Lys-Asp-Asn-Ser-Lys-Ser-Gln-Val-Phe-Phe-
81 Lys-Met-Asn-Ser-Leu-Gln-Ser-Asn-Asp-Thr-Ala-Ile-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Arg-Ala-Leu-Thr-
101 Tyr-Tyr-Asp-Tyr-Glu-Phe-Ala-Tyr-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ala-Ala-
121 Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-
141 Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-
161 Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-

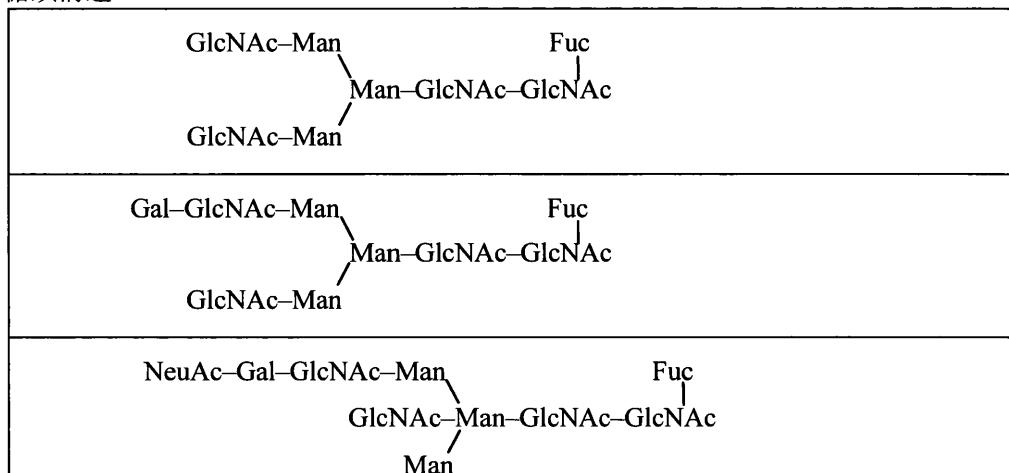
181 Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Gln-Thr-Tyr
 201 Ile-Cys-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Arg-Val-Glu-Pro-Lys
 221 Ser-Cys-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro
 241 Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu
 261 Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr^{*4}
 281 Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr-Asn-Ser
 301 Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu
 321 Tyr-Lys-Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys
 341 Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro-Glu-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met
 361 Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala
 381 Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Val-Leu
 401 Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln
 421 Gln-Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln
 441 Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly-Lys

軽鎖：1-107、マウス由来可変部、108-214、ヒト由来定常部

重鎖：1-119、マウス由来可変部、120-449、ヒト由来定常部

*¹ ピログルタミン酸、*²、*³ 重鎖間ジスルフィド結合、*⁴ 糖鎖結合部位

糖鎖構造



分子式：軽鎖 $C_{1025}H_{1595}N_{281}O_{338}S_5$ 、重鎖 $C_{2208}H_{3400}N_{582}O_{674}S_{15}$

分子量：約151,800

化学名：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1定常部からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードする cDNA の導入によりマウスハイブリドーマ SP2/0-Ag14 細胞株で產生される 214 個のアミノ酸残基 ($C_{1025}H_{1595}N_{281}O_{338}S_5$ ；分子量：23,422.64) からなる軽鎖 2 分子と 449 個のアミノ酸残基 ($C_{2208}H_{3400}N_{582}O_{674}S_{15}$ ；分子量：49,363.09) からなる重鎖 2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 151,800）。

[特記事項] 優先審査（平成19年5月21日薬食審査発第 [] 号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成20年5月7日作成

[販売名] アービタックス注射液 100mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日

審査結果

提出された資料から、「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・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〕

EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

〔用法・用量〕

通常、成人には週 1 回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は $250\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔承認条件〕

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。

審査報告（1）

平成 20 年 4 月 3 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] アービタックス注射液 100mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中セツキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する
[申請時の効能・効果]
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
[申請時の用法・用量]
通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400mg/m²（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注する。

[特記事項] 優先審査（平成 19 年 5 月 21 日薬食審査発第 [] 号）

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

1.1 本薬の概要

上皮増殖因子受容体ファミリーに属するヒト上皮増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR (ErbB1 又は HER-1)）は、上皮増殖因子（epidermal growth factor: EGF）やトランシフォーミング増殖因子- α 等のリガンドが結合すると、EGFR 同士又は ErbB2 (HER-2) と二量体を形成し、その下流の細胞内シグナル伝達系を活性化することにより、細胞周期亢進、アポトーシス抑制、浸潤、転移、血管新生等の腫瘍増殖に関与する受容体と考えられている。

セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬という。）は、米国 California 大学 San Diego 校で開発されたマウス抗ヒト EGFR モノクローナル抗体 M225 をヒト/キメラ化した、免疫グロブリン G₁ クラスのキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は、EGFR に結合し、リガンドの EGFR への結合を阻害することにより、EGFR を介したシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、EGFR 以外のヒト上皮増殖因子受容体ファミリーを標的とする抗体医薬品として、トラスツズマブ（遺伝子組換え）が既に臨床応用されており、また EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより EGFR を介したシグナル伝達を阻害する低分子医薬品としてゲフィチニブ及びエルロチニブが承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬の臨床開発は、19 [] 年より米国 ImClone Systems Inc による固形癌患者を対象とした米国第Ⅰ相試験から開始された。その後、化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌を対象として、19 [] ~ 20 [] 年にかけて同社及びドイツ Merck KGaA により海外第Ⅱ相試験が計 3 試験実施された。20 [] 年から、Bristol-Myers Squibb Company により化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌を対象とした 3 つの海外第Ⅲ相比較試験（1 試験は症例登録が困難となつたため中止された。）、ドイツ Merck KGaA により化学療法の治療歴のない結腸・直腸癌を対

象とした1つの海外第III相比較試験が各々行われた。

米国では、上記の3つの海外第II相試験成績を重要な臨床成績とする臨床データパッケージで20■年■月に承認申請が行われ、「ERBITUX, used in combination with irinotecan, is indicated for the treatment of EGFR expressing, metastatic colorectal carcinoma in patients who are refractory to irinotecan-based chemotherapy. ERBITUX administered as a single agent is indicated for the treatment of EGFR expressing, metastatic colorectal carcinoma in patients who are intolerant to irinotecan-based chemotherapy.」を効能・効果として2004年2月に承認された。EU(中央審査方式)でも20■年■月に承認申請が行われ、「Erbitux in combination with irinotecan is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan-including cytotoxic therapy.」の適応で2004年6月に承認された。なお、2008年3月1日時点で、本薬は71カ国で結腸・直腸癌に関する適応で承認されている。

国内では、海外第III相試験が実施中の20■年■月よりメルク株式会社がEGFR陽性の固形癌患者を対象とした第I相試験を開始した。本薬は厚生労働大臣が設置する第5回未承認薬使用問題検討会議(平成17年7月22日開催)において検討が行われ、併用療法による第II相試験が早期に開始されるべきであるとの検討結果が報告されている(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2005/07/dl/s0722-6c2.pdf>)。申請者とブリストル・マイヤーズ株式会社は、結腸・直腸癌患者を対象に本薬と塩酸イリノテカン(以下、イリノテカン又はCPT-11と略す。)の併用第II相試験を20■年■月より共同実施し、今回、これらの国内及び海外で実施された第II相試験の成績を基に承認申請が行われ、承認申請時に実施中であった2つの海外第III相試験成績が20■年■月に追加提出された。

なお、本薬の化学療法の治療歴のない結腸・直腸癌に対する適応については、国内の承認申請臨床データパッケージに含まれない海外第III相試験成績(EMR62202-013試験:20■年■月■日データカットオフ)を用いて欧州では20■年■月にドイツMerck KGaAにより承認申請が行われている。また、EMR62202-013試験で副次評価項目として設定された全生存期間(Overall Survival: OS)の成績は20■年第■四半期に得られる予定であり、米国ではOSの成績が得られた後にImClone Systems Incにより、同様の適応が承認申請される予定であると申請者は説明している。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒトEGFRを標的とするマウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は、マウス抗ヒトEGFRモノクローナル抗体(M225)の可変領域及びヒトIgG₁の定常領域をコードするcDNAをSp2/0-Ag14細胞株に導入して産生され、449個のアミノ酸残基(C₂₂₀₈H₃₄₀₀N₅₈₂O₆₇₄S₁₅:分子量:49,363.09)からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基(C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₈₁O₃₃₈S₅:分子量:23,422.64)からなる軽鎖2分子から構成される分子量約151,800の糖タンパク質である。4本のポリペプチド鎖は非共有結合及びジスルフィド結合により分子間結合している。重鎖には2カ所(Asn-88及びAsn-299)、軽鎖には1カ所(Asn-41)のN結合型糖鎖付加のコンセンサス配列が存在するが、重鎖の2カ所のみにN結合型糖鎖が付加している。また、重鎖のN末端アミノ酸残基はピログルタミン酸へと環化している。

1) 原薬の製造方法

(1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

ヒト由来類上皮癌細胞株A431の膜画分より分離精製したEGFRをマウスに免疫し、脾細胞を単離した。この脾細胞を骨髄腫細胞株NS-1-503と融合させてハイブリドーマを作製し、ヒト上皮細胞増殖因子(EGF)を用いた結合阻害試験結果より、クローンの中からEGFRに結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ225を選択した。

次に、ハイブリドーマ 225 より抽出した mRNA から cDNA ライブラリーを作製し、プラクターアッセイ法によりマウス重鎖及び軽鎖可変領域の cDNA の同定及び単離を行った。この 2 つの遺伝子断片をヒト κ 及びヒト $\gamma 1$ 定常領域を発現するベクター A[#] に組込み、マウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体を產生する遺伝子発現構成体 B[#] を作製した。

続いて、遺伝子発現構成体 B[#] を大腸菌に導入後、大腸菌の細胞壁をリゾチームで除去し、細胞壁除去後のプロトプラストを骨髄腫 Sp2/0-Ag14 細胞株と融合した。培地にメトトレキサート (MTX) を添加し、形質導入された細胞のみを増殖させ、得られたクローンの中から抗体産生量を評価した結果、細胞株 C[#] を選択した。

細胞株 C[#] よりマスターセルバンク (MCB) が調製され、さらにこの MCB よりワーキングセルバンク (WCB) が調製された。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限にある細胞 (CAL) に対する特性解析として、重鎖及び軽鎖 cDNA の塩基配列解析、サザンプロット分析、ノーザンプロット分析及びアイソザイム分析が実施され、すべての項目でセルバンクの遺伝的安定性が確認された。サザンプロット分析の結果、重鎖及び軽鎖遺伝子の宿主細胞ゲノムへの挿入部位はともに 1 カ所であり、コピー数（平均値±標準偏差）は重鎖では ■ ± ■ 、軽鎖では ■ ± ■ であった。また、ノーザンプロット分析の結果から、複数の遺伝子コピーからの転写産物は 1 種類（重鎖：■ kb、軽鎖：■ kb）のみであることが確認された。

MCB では、純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マウス抗体產生試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験、ウシ外来性ウイルス試験、S⁺/L⁻ フォーカス試験、XC プラーク試験、逆転写酵素活性検査及び電子顕微鏡検査が実施され、電子顕微鏡検査でレトロウイルス様粒子が認められたことを除き、いずれの試験項目においても検出可能な感染性物質に汚染されていなかった。

WCB の更新は、製造スケジュールに対応するための予想必要量に基づき、定められた手順に従って現行の MCB より調製される。WCB の更新の際には、無菌試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験、S⁺/L⁻ フォーカス試験及びアイソザイム分析によって、WCB としての適格性の確認が行われる。

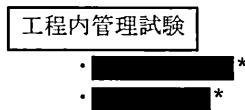
MCB の安定性の確認は、■ 年に 1 度、解凍直後の細胞生存率に基づき行われる。WCB の安定性の確認は、米国 ImClone Systems Incorporated (IC 社) では、年に 1 度の ■ 、■ 、又は ■ のいずれかにより評価が行われる。また、ドイツ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI 社) では、保存期間が ■ 年間以上の場合に、解凍後の細胞生存率、培養中の細胞生存率及び生存細胞濃度により評価が行われる。なお、MCB 及び WCB は、不測の事態を想定して、複数の施設において凍結保存フリーザー (■ °C) にて保存されている。

(3) 製造工程

原薬は BI 社及び IC 社の両施設において製造される。BI 社では細胞培養から原薬まで一貫製造が行われ、IC 社では細胞培養から濃縮バルクの製造である [REDACTED] までが行われ、以降の工程は BI 社に引き継がれる。製造方法は以下のとおりである。

細胞培養工程

BI 社での工程内容。[]内は IC 社での操作・管理値を示す。
なお、*は社内工程管理項目を示す。



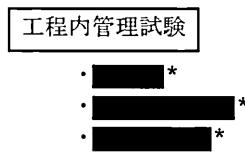
WCB の解凍及び接種

[] 又は [] フラスコにおける培養

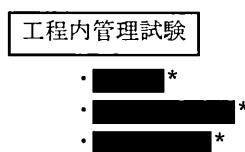
継代培養 1 及び 2 ([] 又は [] フラスコ)

継代培養 3 ([] フラスコ)

継代培養 4 及び 5 ([] フラスコ、[] mL、[] L、[] L、[] L、[] L スピナーフラスコ)

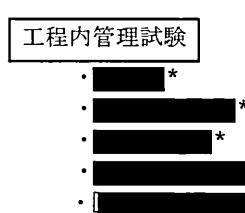


[] 及び [] 培養工程 [] L 培養工程]



生産培養工程

培養装置 : 12,000L 培養装置 [10,000L 培養装置]



ハーベスト工程

ハーベスト日 : [] ± [] 日

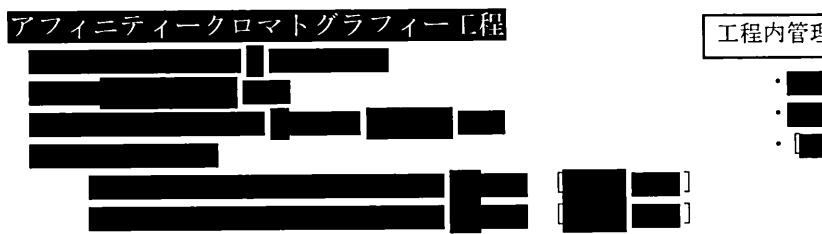
固体除去及び深層ろ過
ろ過装置 (孔径 [] μm)

工程内管理試験

- []
- []
- []

限外ろ過／透析ろ過工程 (1)
ろ過装置 ([] kD 限外ろ過膜)

精製工程



工程内管理試験 A

- ・ [REDACTED]
- ・ [REDACTED]
- ・ [REDACTED]

ウイルス不活化工程



工程内管理試験 B

- ・ [REDACTED]
- ・ [REDACTED]
- ・ [REDACTED]

限外ろ過／透析ろ過工程 (2)

ろ過装置 (■ kD 限外ろ過膜)

陰イオン交換クロマトグラフィー工程



工程内管理試験 B

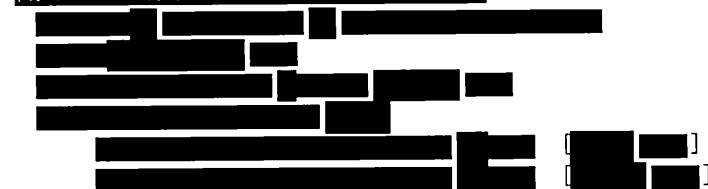
工程内管理試験 B

ウイルス除去ろ過工程



工程内管理試験 B

陽イオン交換クロマトグラフィー工程



工程内管理試験 B

限外ろ過／透析ろ過工程 (3)

ろ過装置 (■ kD 限外ろ過膜)

工程内管理試験 B

限外ろ過／透析ろ過工程 (4)

ろ過装置 (■ kD 限外ろ過膜)

工程内管理試験 B

最終製品濃度希釈

工程内管理試験 A

工程内管理試験 A

セツキシマブ原薬

保存温度 : ■ ~ ■ °C
有効期間 : ■ か月

■ は重要工程を示す。

細胞培養工程、ハーベスト工程及び精製工程に関するプロセスバリデーションが、実生産スケール及び小規模スケールで実施されている。

細胞培養工程及びハーベスト工程について、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]の検討が行われ、いずれの項目も設定された許容基準を満たすことが確認された。精製工程について、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]が検討された。小規模スケールの[REDACTED]に関する検討の結果、[REDACTED]とされた。また、実生産スケールで各工程で[REDACTED]、不純物（ウシ血清アルブミン、プロテインA、培地成分E[#]、インスリン、MTX、エンドトキシン、宿主細胞DNA、宿主細胞タンパク質）の測定が行われ、各工程の[REDACTED]及び不純物の除去に関して再現性が確認された。

以上のバリデーション結果から、原薬の製造工程において、恒常に一貫した品質の製造が可能であると判断された。

(4) 外来性感染性物質の安全性評価

本薬の製造工程における動物由来原材料として、ウシ血清アルブミン（BSA）、ウシ胎児血清（FBS）及びリボタンパク質 D[#] が使用されている。

BSA は、細胞培養における基本培地の成分であり、ニュージーランド産ウシの血液に由来する。BSA の供給元においてマイコプラズマ試験、エンドトキシン試験及び外来性ウイルス試験が行われた後、基本培地成分の製造元で微生物学的試験及びエンドトキシン試験が実施される。

FBS は、セルバンクの凍結保存培地の成分であり、ニュージーランド又はオーストラリア産ウシの血液に由来する。FBS の供給元において γ 線滅菌された後、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験及び無菌試験が実施される。

D[#] は、米国産ウシの血液に由来するものであり、細胞培養における培地成分として使用される。最終製品は滅菌ろ過され、80°Cで 1 時間、65°Cで 3 時間、次いで 60°Cで 1 時間加熱処理されている。

MCB、WCB 及び CAL に対して、感染性レトロウイルス、外来性ウイルス、マイコプラズマ等が含まれないことが確認されている。生産培養の終了時にも、マイコプラズマ試験、無菌試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験が工程内管理試験として行われる。

また、精製工程における■ pH 処理工程、陰イオンクロマトグラフィー工程及びウイルス除ろ過工程について、4 つのモデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が行われ、いずれのモデルウイルスについても精製工程において十分な除去が見込まれることが示されている（下表参照）。

ウイルスクリアランス試験結果

工程	X-MuLV ¹⁾	BVDV ²⁾	PRV ³⁾	MVM ⁴⁾
pH 処理	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
陰イオンクロマトグラフィーによるろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指數	≥ 18.53	≥ 9.23	≥ 18.28	8.35

¹⁾ xenotropic murine leukemia virus、²⁾ bovine viral diarrhea virus、³⁾ porcine pseudorabies virus、⁴⁾ minute virus of mice、[REDACTED]

(5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製造工程の開発において、パイロットスケール（PS）から中間スケール（IS）、実生産スケール（CS）へのスケールアップがなされ、その過程で、培地成分、培地添加スケジュール

ル、精製カラム面積、ろ過フィルター面積等の変更による生産能及び精製度の至適化が行われた。

初期の臨床試験においては、リン酸緩衝生理食塩溶液処方（PBS 処方）により製造された製剤が使用されたが、肉眼で微粒子（タンパク質の凝集及び沈殿）が認められたことから、新処方（GCTS 処方）の開発が行われた（CS-US-GCTS 工程、CS-EU-GCTS 工程）。さらに、生産培養の培地成分に [REDACTED] を添加する改良が行われ（CS-US-HT 工程）、最終的に改良処方と改良培養工程を組み合わせた製造工程（CS-US-5mg 工程、CS-EU-5mg 工程）となつた。

それぞれの製造工程の開発ステップにおいて、製剤の同等性/同質性の評価が行われている。CS-US、CS-EU、CS-US-5mg 及び CS-EU-5mg 工程で製造された製剤の同等性/同質性評価は、規格試験に加え、特性解析試験（ペプチドマッピング、質量分析、疎水性相互作用クロマトグラフィー）及び工程中間体での不純物の分析（MTX、培地成分 E[#]、ウシ血清アルブミン、インスリン、宿主細胞由来タンパク質、プロテイン A、宿主細胞 DNA）が実施され、いずれの製造工程で製造された製剤も品質特性に関する顕著な差異は認められず、同等性/同質性が確認されたとされている。

2) 原薬

(1) 特性解析

i) 構造・組成

特性解析として、一次構造（ペプチドマップ、N 末端アミノ酸配列分析、C 末端アミノ酸配列分析）、二次構造（円偏光二色性分光法、示差走査熱量分析）、糖鎖構造（単糖組成分析、エキソグリコシダーゼ消化を用いたグリカンの配列決定、オリゴ糖質量プロファイル、ESI-TOF-MS によるオリゴ糖結合部位修飾状態及び構造）、分子量測定、SDS-PAGE（還元・非還元）、等電点電気泳動法、サイズ排除クロマトグラフィー、力価（受容体結合活性、生物活性（[REDACTED] アッセイ、クラスターアッセイ））について検討がなされている。

- トリプシン処理によるペプチドマッピングを行い、全ピークの帰属を質量分析法及び N 末端アミノ酸配列分析により確認したところ、予測された一次構造を有することが確認された。
- エドマン分解の結果、重鎖及び軽鎖の N 末端アミノ酸配列は塩基配列より予測されるアミノ酸配列と同一であった。
- 疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）の結果、保持時間の異なる 3 つのピークが認められ、カルボキシペプチダーゼ B 処理により单一ピークのみが認められたことから、重鎖は不均一な C 末端アミノ酸（非欠落、部分欠落、完全欠落）を有することが明らかとなった。これら HIC の 3 つのピークについて糖鎖付加、結合活性、生物活性に顕著な差異は認められなかった。
- 遠紫外円偏光二色性測定に基づくスペクトル分析の結果、[REDACTED] nm 付近に明瞭な楕円率の極小、[REDACTED] nm 付近に極大を示し、抗体分子の既知の構造（4 重の β バレル/β シート構造）と一致した。
- 示差走査熱量分析により、熱遷移を示す主要な 2 つのピーク（[REDACTED] °C 及び [REDACTED] °C）が認められ、各遷移エンタルピーは [REDACTED] kcal/mol 及び [REDACTED] kcal/mol であった。ペパイン消化により Fab 断片と Fc 断片に分け、熱遷移を検討した結果、[REDACTED] °C のピークは Fab 断片、[REDACTED] °C のピークは Fc 断片の熱遷移により生じていると考えられた。
- 単糖組成分析の結果、タンパク質 1molあたりの单糖（mol）は、グルコサミン [REDACTED] 、マンノース [REDACTED] 、ガラクトース [REDACTED] 、フコース [REDACTED] 、シアル酸（NANA） [REDACTED] 及びシアル酸（NGNA） [REDACTED] であった。ガラクトサミンが検出されなかつたことから、本薬には O 結合型糖鎖が存在しないことが示唆され、このことは ESI-TOF-MS においても確認された。

- エキソグリコシダーゼ消化を用いてグリカン配列が決定された。[] 及び [] 結合型コアコース残基を有するフコシル化オリゴ糖が同定され、Fab グリカンのフコース残基はコア N アセチルグルコサミン残基に [] 結合していることが示された。また、Fc グリカンのフコース残基の一部は N アセチルグルコサミン残基に [] 結合していることが示唆された。
- オリゴ糖結合部位修飾状態及び構造を検討するため、①単離 Fab 断片及び Fc 断片、②単離後還元した Fab 断片及び Fc 断片、③単離・還元後脱糖鎖した Fab 断片及び Fc 断片に対して ESI-TOF-MS による分析を行った結果、本薬のオリゴ糖は大部分が中性であり、ハイブリッド型グリカンは Fab 断片のみ、複合型グリカンは Fc 断片のみに結合していることが確認された。また、Fc 断片にはフコシル化されたオリゴ糖が含まれ、Fab 断片のオリゴ糖の約 [] % はシアル酸 [] 分子を含むとともに、フコシル化されていることが示された。
- MALDI-TOF-MS により分子量を計測した結果、分子量の実測値（約 [] kD）は、予測される理論値（約 152kD）より大きかったが、この差は翻訳後糖鎖付加に起因すると考えられている。
- SDS-PAGE (CBB 染色) の結果、還元条件下では、重鎖で約 [] kD、軽鎖で約 [] kD のバンドが、非還元条件下では約 [] kD のバンドが認められた。MALDI-TOF-MS により測定された分子量（約 [] kD）と異なる結果を示したことについては、泳動に使用したゲルの多孔性と抗体の糖鎖付加に起因すると考えられている。
- 等電点電気泳動の結果、pI [] ~ [] の範囲に [] ~ [] のバンドが認められた。さらに、得られた各アイソフォームの受容体結合活性及び生物活性 ([] アッセイ及びクラスターアッセイ) を測定した結果、顕著な差異は認められなかった。
- サイズ排除クロマトグラフィーによる検討の結果、単量体を示す单一のピークが認められた。苛酷条件下 ([] °C, [] 週間) での試料は、単量体の主ピーク以外に、凝集体及び分解物のピークが認められた。
- 受容体結合活性 [] アッセイ及びクラスターアッセイによる力価の検討が行われた。種々の苛酷条件下 ([] 、 [] 等) で保存した試料に対する測定の結果、いずれの定量法でも様々なレベルの失活を検出することが可能であると考えられた。

ii) 不純物

不純物として、製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物が検討されている。

製造工程由来不純物を評価するため、精製工程の各処理ステップで細胞基材由来不純物（宿主細胞タンパク質、宿主細胞 DNA）、培養工程由来不純物（MTX、培地成分 E[#]、BSA、インスリン）及び精製工程由来不純物（プロテイン A）の測定が行われ、精製工程を経て、これらの不純物が除去されることが確認されている。

目的物質由来不純物として、分解産生物及び凝集産生物の検討がなされ、本薬は、物理化学的な影響により分解される（[] 、 [] 、 [] ）ことが明らかとなった。

(2) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状（色、澄明度）、pH、浸透圧、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー）、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）、エンドトキシン試験、オリゴ糖プロファイル、定量法（タンパク質量）、受容体結合活性試験、及び生物活性試験が設定されている。また、ろ過滅菌前の原薬の出荷判定規格として、微生物限度試験が設定されている。

(3) 原薬の安定性

BI 社において 12,000L スケールで製造された原薬 3 ロットを用いて、長期保存試験 ([] ± []) #新薬承認情報提供時に置き換え

[°C] カ月、ステンレス製容器及びポリエチレンバッグ) 及び加速試験 ([°C ± [°C], %RH、[カ月] カ月、ステンレス製容器及びポリエチレンバッグ) が実施された。両試験とともに、試験項目として、性状(色、澄明度)、pH、浸透圧、確認試験(イオン交換クロマトグラフィー)、純度試験(サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE)、定量法(タンパク質質量)、受容体結合活性試験、及び生物活性試験について評価が行われた。

長期保存試験では、保存期間中を通じて、いずれの試験項目にも変化は認められなかった。加速試験では、ポリエチレンバッグに保存した1ロットは、[カ月] カ月目のタンパク質質量に規格値からの逸脱が認められたが、他の試験項目では保存開始時点からの変化は認められなかつた。

以上の結果より、原薬の貯法は、ステンレス製容器又はポリエチレンバッグで [°C] ± [°C] 保存とされ、有効期間は [カ月] カ月と設定された。

3) 製剤

(1) 製剤設計

本薬は、有効成分であるセツキシマブ(遺伝子組換え)を1バイアル(20mL)あたり100mg含有する注射剤であり、等張化剤として100mM 塩化ナトリウム、緩衝剤として10mM クエン酸、安定剤として100mM グリシン及び0.01%ポリソルベート80が添加されている。

(2) 製剤化工程

原薬に対する受け入れ試験として、微生物限度試験及びエンドトキシン試験を実施した後、孔径 [μm] のろ過膜を用いて無菌ろ過が行われる(無菌ろ過工程)。

20mLの滅菌済み無色ガラスバイアルに小分け充てんし、滅菌済みのプロモブチル製ゴム栓を打栓した後(無菌充てん工程)、アルミ/ポリプロピレン製フリップキャップを用いた施栓が行われる(施栓工程)。施栓後のバイアルは [°C] ~ [°C] で一時保存された後(中間保存工程)、ラベルの貼付及び包装が行われ、[°C] ~ [°C] で保管される(包装及び表示工程)。

[工程]、[工程] 及び [工程] は重要工程として設定されており、工程内管理試験として、[工程] では [工程] 及び無菌試験が、[工程] では [工程] が、[工程] では目視検査が、包装及び表示工程ではバイアル上のラベル確認が、それぞれ実施される。

無菌ろ過工程から中間保存工程までは BI 社又はドイツ Merck KGaA 社(MDA 社)で行われ、包装及び表示工程は MDA 社又はメルク株式会社で行われる。なお、MDA 社では原薬の受け入れ時に微生物限度試験のみを行い、エンドトキシン試験は [工程] 工程での工程内管理試験として実施される。

(3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状(色、澄明度)、pH、浸透圧、確認試験(イオン交換クロマトグラフィー)、採取容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、純度試験(サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE)、エンドトキシン試験、定量法(タンパク質濃度)、受容体結合活性試験及び生物活性試験が設定されている。

(4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された CS-US-5mg 及び CS-EU-5mg の製剤ロットの4種類のバイアルサイズ([、20、[mL]) を用いて行われた。試験デザインは ICH-Q1D ガイドライン(平成14年7月31日付医薬品審査第0731004号「原薬及び製剤の安定性試験へのプラケット法及びマトリキシング法の適用について」)に基づき計画され、長期保存(5±3°C、36カ月)及び加速試験(25±2°C、60%RH、12カ月)が実施されている。

申請時点では [カ月] カ月までの長期保存試験成績及び [カ月] カ月までの加速試験成績が提出され、

申請後に■カ月までの長期保存試験成績及び■カ月までの加速試験成績が追加提出された。

試験項目として、性状（色、澄明度）、pH、浸透圧、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー）、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）、定量法（タンパク質濃度）、受容体結合活性試験及び生物活性試験が設定され、性状、浸透圧及び受容体結合活性試験（■、■、■、■カ月）並びに無菌試験（■、■、■カ月）以外の試験項目は、予定されている全測定時点（■、■、■、■、■、■カ月）において測定される予定である。

長期保存試験の結果、提出された保存期間内にはいずれの試験項目にも変化は認められなかった。加速試験の結果、イオン交換クロマトグラフィーにおけるF#ピーク群含量の増加とサイズ排除クロマトグラフィーにおける■含量の低下が認められたが、その他の試験項目では保存期間を通じて特段の変化は認められなかった。

4) 標準物質

現行標準物質は、実生産スケールで製造された製剤ロット（■）に由来する自家標準物質及び自家常用標準物質が使用されている。自家標準物質は■℃、自家常用標準物質は■℃で保存されており、■mg/mL セツキシマブ、■mol/L 塩化ナトリウム、■% ■、■mol/L ■、pH ■に処方されている。自家常用標準物質の適格性は、自家標準物質を基に、性状（色、澄明度）、pH、浸透圧、確認試験（等電点電気泳動）、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）、エンドトキシン試験、定量法（タンパク質量）、受容体結合活性試験、生物活性試験に加え、追加的な特性解析として、N末端アミノ酸配列、ペプチドマッピング、オリゴ糖プロファイル、MALDI-TOF-MS による一次構造決定、及び生物活性により評価が行われる。また、自家常用標準物質の安定性は、自家標準物質を基に確認が行われ、暫定的に■年間の有効期間が設定されている。なお、新たにGCTS 処方の自家標準物質を製造し、適格性の確認を経て現行自家標準物質に切り換えることが計画されている（20■年第■四半期予定）。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び下記の検討より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) イオン交換クロマトグラフィーにおけるF#ピーク群の相対含量について

承認申請時には、イオン交換クロマトグラフィーのF#ピーク群の相対含量について、原薬及び製剤の（出荷）規格は■%以下、製剤の有効期間規格は■%以下と設定されていた。

機構は、F#ピーク群の相対含量の規格値の妥当性について、申請者に説明を求めた。また、CS-EU-5mg 製剤と CS-US-5mg 製剤の規格試験において、F#ピーク群量に差異が認められている理由、及びその差異が安全性及び有効性に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

F#ピーク群の相対含量は、開発初期に実施したPBS 処方製剤の安定性試験に基づき■%と設定した。しかしながら、BI 社及び IC 社で製造された最近の製剤 150 ロット (CS-EU、CS-EU-GCTS、CS-EU-5mg、CS-US、CS-US-GCTS、CS-US-5mg) の測定値を評価した結果、

F#ピーク群の相対含量の最高値は■%であったこと、また、GCTS 処方への変更により製剤の安定性が大きく改善したことから、規格値を■%以下に変更する。一方、CS-EU-5mg 製剤と CS-US-5mg 製剤の F#ピーク群の相対含量のばらつきの原因としては、出荷判定試験及び工程内管理試験のデータを精査した結果 ■工程の活性分画プール以降の精製工程ではなく ■工程に由来している可能性が高いと思われた。しかしながら、F#ピーク群の相対含量を■%まで含むロットは市販用及び臨床試験用として既に使用されている実績があることから、有効性や安全性に影響を与えるとは考えていない。

機構は、F[#]ピーク群の相対含量の規格値が、最近製造された製剤の試験成績を踏まえて修正されたこと、また、イオン交換クロマトグラフィーで分離された各アイソフォームについて、[REDACTED] アッセイ、受容体結合活性及びクラスター・アッセイを行った結果、それぞれのアイソフォーム間で活性に差異は認められていないことから、設定された規格内に管理されている限りにおいては、F[#]ピーク群の相対含量の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いものと考え、申請者の回答を了承した。

2) オリゴ糖プロファイルの規格について

機構は、オリゴ糖プロファイルの規格が「溶出パターンは標準物質と質的に同等である」と設定されている点について、ピークの保持時間、高さ又は面積を含め、具体的な規定の必要性について検討するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

オリゴ糖プロファイルの分析方法は非常に複雑であり、酵素によるグリカン遊離、[REDACTED] [REDACTED] 等、多段階の処理が必要となる。試料溶液及び標準溶液を同時に調製するが、上記のように試料調製が複雑であるため本質的に分析法変動が生じ、クロマトグラムのより詳細な定量的評価は不可能と考える。一方、微小不均一性を適切にモニターするために、オリゴ糖プロファイルの他にイオン交換クロマトグラフィーによりシアル酸を含むオリゴ糖を検出することが可能である。溶出パターンの質的な比較をするためのオリゴ糖プロファイルと、F[#]ピーク群の量的な比較を行うためのイオン交換クロマトグラフィーを組み合せて評価することにより、ロット間の恒常性を確認することができると判断しているが、規格としては、「[REDACTED]」旨のより具体的な表現に変更する。

機構は、本薬はFab断片及びFc断片のいずれにも糖鎖を有することから、抗原結合活性及びADCC活性を含め、糖鎖構造が生物活性に影響を与える可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

糖質を含まないアグリコシル化セツキシマブを調製し、通常のグリコシル化されているセツキシマブと比較した結果、アグリコシル化セツキシマブは、EGFR結合活性、リガンド依存性シグナル伝達阻害活性、及び細胞増殖阻害活性において、セツキシマブと機能上、識別が不可能であった。さらに、アグリコシル化セツキシマブはセツキシマブと同様に *in vivo* で強い抗腫瘍活性を示し、アグリコシル化抗体の薬物動態はセツキシマブと類似であることが示された。

機構は、設定された規格試験により、糖鎖構造に関して一定の恒常性を確保することは可能であると判断し、申請者の回答を了承した。

3) 生物由来原材料について

機構は、細胞培養工程において米国産ウシ血液に由来するリポタンパク質（D[#]）が使用されていることから、BSE未発生国へのウシ原産国への切り換えについての検討状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在、オーストラリア又はニュージーランド産のウシ由来原料を使用した D[#] は市販されていないが、オーストラリア産ウシ原料を使用して製造されている新規リポタンパク質と、ニュージーランド産ウシを使用して試作製造した D[#] について、現行 D[#] との代替可能性の検討を開始している。現行 D[#] との比較検討では、小スケールにおいて、培養時の生存率、細胞密度、産生物濃度等のパラメータに加え、N結合型オリゴ糖、イオン交換クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー等の分析を実施する予定である（20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月終了予定）。さらに、代替リポタンパク質の使用について、小スケールでの検討後に実生産スケールでの検討が必要である。上記の同等性/同質性の検討に加えて、新規リポタンパク質の供給元が、一定品質のリポタンパク質を十分量生産できるかを確認する必要がある。したがって、米国産以外のウシ由来原料を使用したリポタンパク質が使用可

能となるまでは、現行の D[#] の使用を継続せざるを得ないと考えている。

機構は、米国産ウシ由来原料にかかるリスク評価及び本薬がもたらすベネフィットについて、申請者に照会中である。

3. 非臨床に関する資料

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 12 の報告書及び安全性薬理試験として 1 つの報告書が評価資料として提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験に関する 1 つの報告書が提出された。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対する結合の種特異性 (PAI IM108、GRA00406、PAI IM748、DS02124、PAI IM112R、PAI IM747 試験)

カニクイザルの組織（皮膚、食道、肝臓及び膀胱）の切片標本に対する本薬の結合性が、ビオチン化した本薬を用いた免疫染色法により検討され、いずれの組織でも染色像が観察された。

カニクイザル（肝臓、肺、消化管（食道、胃、小腸、大腸）、脳、眼等 31 組織）及びヤギ（食道、心臓、肺、腎臓、肝臓及び皮膚）の組織切片標本に対する本薬の結合性が、FITC 標識した本薬を用いた免疫染色法により検討された。その結果、カニクイザルの組織（副腎、血管、骨髄、消化管（小腸）、心臓、腎臓、リンパ節、下垂体、脾臓、骨格筋、甲状腺を除く 21 組織（消化管は染色組織有と無の組織がある。））では染色像は観察されたが、ヤギの組織ではいずれも染色像は観察されなかった。

マウス、ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトの胎盤、食道、骨格筋、卵巣、精巣及び皮膚の切片標本に対する本薬の結合性が、ビオチン化した本薬を用いた免疫染色法により検討された。マウス、ラット及びウサギの組織ではいずれの組織でも染色像は認められなかつたが、サル及びヒトでは、胎盤、食道及び皮膚の上皮細胞、卵巣や精巣の基質細胞又は間質細胞で染色像が観察された。

ヒト正常組織及び腫瘍組織の切片標本に対する本薬の結合性が、ビオチン化した本薬を用いた免疫染色法により検討された。皮膚及び食道の正常上皮、並びに肺の扁平上皮癌及び大細胞癌で染色像が観察され、EGFR が一部の正常組織にも存在することが確認されたと申請者は説明している。

ヒト正常組織の切片標本に対する本薬の結合性が、FITC 標識した本薬を用いた免疫染色法により検討され、染色像は下記の組織由来の上皮細胞膜及び細胞質に観察された。また、標識体と非標識の本薬を混合後に組織と反応させた場合には、染色性が減弱したが、標識体と非標識ヒト IgG₁ 抗体を混合後に組織と反応させた場合では染色性が変化しなかつたことから、本試験で認められた組織との結合反応は本薬に特異的であると申請者は説明している。

- 上　　皮：副腎、乳房（乳腺）、眼、食道、胃、大腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、ファロピウス管（卵管）、臍臓、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃、尿管、膀胱及び子宮（内膜及び頸管）
- 間　　質：脳（大脳及び小脳）、卵巣、ファロピウス管（卵管）、上皮小体、末梢神経、脊髄、横紋筋（骨格筋）、精巣、尿管及び子宮（内膜）
- 平滑筋：結腸、小腸、尿管及び子宮（内膜及び頸管）
- 血管内皮細胞：食道、臍臓及び上皮小体

上記の試験成績より、本薬は、ヒト及びカニクイザルの様々な組織の EGFR と結合することが示されており、本薬の薬理作用の検討に適切な動物種はカニクイザルであると申請者は説明している。

なお、本薬の EGFR に対する結合性の種差を検討する目的で、EGFR 発現組織であるラット、マウス、イヌ及びサル（カニクイザル、アカゲザル、ヒヒ）の肝臓切片標本に対する本薬の結合性が検討されたが、当該試験では肝臓で染色像は観察されなかった（PAI IM108 試験）。この理由について、申請者は感度の低い免疫組織化学的方法を用いたことによると説明している。

(2) ヒト腫瘍細胞に対する結合特性（HGK01-012 試験、Blaukat A. 2003（参考）、Blaukat A. 2004（参考））

本薬は、EGFR 高発現のヒト外陰部類上皮癌細胞株 A431 から部分精製された EGFR に対するマウス型モノクローナル抗体（M225）の定常部をヒト IgG で置き換えたヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。

EGFR への結合に及ぼすキメラ化の影響を検討する目的で、A431 細胞由来の可溶性 EGFR に対する本薬及び M225 の結合性が酵素免疫測定（ELISA）法により検討された。その結果、本薬が M225 の EGFR 結合を阻害したことから、両抗体は EGFR の同一エピトープに結合すると申請者は考察している。

A431 細胞及びヒト乳癌細胞株 BT-20 に発現した EGFR に対する本薬の結合性がフローサイトメトリーを用いて検討され、本薬の各々の細胞に対する EC₅₀ 値は 3.4nmol/L 及び 1.7nmol/L であった。

また、A431 細胞を FITC 標識 EGF 存在下で本薬、M225 又は非標識 EGF とともに培養し、標識 EGF の EGFR 結合に対する結合阻害能がフローサイトメトリーを用いて検討された。その結果、非標識 EGF（IC₅₀ 値： 31.1nmol/L）の結合阻害活性に比して、本薬及び M225 は各々 6.6 倍（IC₅₀ 値： 4.7nmol/L）及び 4.5 倍（IC₅₀ 値： 6.9nmol/L）強い結合阻害活性を示した。

参考資料として、以下の試験成績が提出されている。

EGFR に対する本薬及び EGFR リガンド（EGF、TGF- α 、HB-EGF、 β -cellulin 及び amphiregulin）の結合試験が、EGFR 高発現の A431 細胞（ErbB-4 を発現しない）を用いて検討された。その結果、本薬の EGFR への結合は TGF- α 、HB-EGF、 β -cellulin、EGF 及び amphiregulin より高親和性を示し、本薬の EGFR リガンドとの結合は競合的であると申請者は説明している（Blaukat A. 2003）。

本薬と EGFR 以外のヒト EGFR（HER 又は ErbB）ファミリー（ErbB-2、ErbB-3 及び ErbB-4）との交差反応性が、ELISA 法、フローサイトメトリー、ウエスタンプロット法により検討された。いずれの検討でも、本薬の EGFR 以外の EGFR ファミリーに対する結合は認められず、本薬が EGFR 以外の EGFR ファミリーとは交差反応性を示さないと申請者は説明している（Blaukat A. 2004）。

(3) 抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性（HGK01-012 試験）

本薬の ADCC 活性が、エフェクター細胞（Fc 受容体陽性 U937-KR 細胞）と標的細胞（EGFR 陽性 A431 細胞）の凝集作用（ADCC に必須とされる）を指標としてフローサイトメトリーを用いて検討された。本薬及び M225 の EC₅₀ 値は各々 0.443nmol/L 及び 1.86nmol/L であり、申請者は、本薬の ADCC 活性は M225 より強いと説明している。

なお、申請者は、公表論文を基に、以下の内容を説明している。

*in vitro*の検討結果より、本薬のADCC活性が*in vivo*でも発現していることが示唆される。しかし、現段階ではADCC活性を直接評価できる適切な*in vivo*モデルや測定方法がないため、*in vivo*でのADCC活性の直接的な根拠データはない。したがって、本薬の腫瘍増殖抑制作用においてADCC活性が実際に関与しているかは、現段階では不明である。なお、以下の内容が報告されている。

- ・ 健康成人及び癌患者由来の末梢血単核球細胞を用い、食道扁平上皮癌細胞及び非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞に対する本薬による ADCC 活性が検討された。ADCC 活性は、本薬 0.03nmol/L 未満の低濃度でも認められ、EGFR 発現量に依存していた (Int J Cancer 2006; 120: 781-787、Cancer Sci 2007; 98: 1275-1280、Clin Cancer Res 2007; 13: 1552-1561)。
- ・ EGFR 陽性の乳癌細胞、膀胱細胞及び NSCLC 細胞で、本薬による ADCC 活性が認められた。ADCC 活性はサイトカインである IL-2、IL-12 及び IL-21 により増強されるが、NSCLC 細胞 A549 移植マウスに IL-21 及び本薬を併用投与した結果、各単独投与群と比較して腫瘍細胞の増殖が著しく抑制された。ヌードマウスでは NK 細胞のみが、IL-21 受容体を発現する細胞であることから、本薬による ADCC 活性が *in vivo* でも発現していることが示唆される (Clin Cancer Res 2007; 13: 6416-6428)。

(4) 腫瘍増殖抑制作用 (RR0298-12、RR0297-20、RR0201-10、RR0201-14、RR0201-08 試験)

in vitro : (RR0298-12、RR0297-20 試験)

EGFR 陽性のヒト膀胱癌細胞株 (BxPC-3、CFPAC-1 及び HPAF-II)、ヒト腎細胞癌細胞株 (A498、Caki-1、SW839、SK-RC-4、SK-RC-29 及び SN12-PM6) の増殖に対する本薬の抑制効果が検討された。ヒト膀胱癌細胞株では、本薬 (最高濃度は 132nmol/L) は対照群 (本薬未添加) に対して 15~20% の細胞増殖阻害率を示し、EGFR 発現量が最も高い BxPC-3 細胞に対して最も低濃度から細胞増殖阻害活性が認められた。また、SN12-PM6 細胞を除くヒト腎細胞癌細胞株に対する本薬 (最高濃度は 60nmol/L) の細胞増殖阻害率は 20~45% であった。なお、SN12-PM6 では本薬による腫瘍増殖抑制は認められず、本細胞は外因性 EGF 又は TGF- α にも増殖反応を示さなかったと申請者は説明している。

in vivo :

i) EGFR 陽性細胞での検討 (RR0201-08 試験)

①本薬とイリノテカンの併用

EGFR 陽性のヒト結腸癌細胞株 DLD-1 及び HT-29 皮下移植マウス (1 群 10 匹) に、腫瘍体積が 150~300mm³ に達した時点より、本薬単独 (1mg を 3 日間隔で腹腔内投与)、イリノテカン単独 (塩酸イリノテカンとして 100mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与、計 3 回)、又は併用 (各薬剤単独群と同一用法・用量) 投与し、本薬及びイリノテカンの腫瘍増殖に及ぼす影響が、検討された。なお、腫瘍増殖への影響は、下式より算出された腫瘍体積の減少率により検討された。

$$\text{腫瘍体積の減少率 (\%)} = \frac{(\text{対照群の平均腫瘍体積}) - (\text{投与群の平均腫瘍体積})}{\text{対照群の平均腫瘍体積}} \times 100$$

	DLD-1		HT-29	
	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)
対照 (生理食塩液)	2,505 (1,316)	—	3,389 (2,205)	—
本薬	2,214 (1,534)	12	1,528 (710)	55
イリノテカン	1,927 (1,029)	23	2,394 (3,127)	29
本薬/イリノテカン	909 (322)	64	668 (318)	80

DLD-1 細胞移植マウスでは、本薬又はイリノテカン単独群は対照（生理食塩液）群と比較して、腫瘍増殖抑制は有意ではなかった（ともに $P>0.05$ (Student's t-検定。以下、本 *in vivo* 薬理試験の項で記載する P 値はすべて Student's t-検定の P 値を記載する。)）。一方、本薬/イリノテカン併用群では、対照群、各薬剤の単独群のいずれと比較しても有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制を示した。HT-29 細胞移植マウスでは、イリノテカン単独群は対照群と比較して腫瘍増殖を有意に阻害しなかったが ($P>0.05$)、本薬単独群は対照群と比較して腫瘍増殖を有意に阻害した ($P<0.05$)。また、本薬/イリノテカン併用群は各薬剤の単独群と比較しても有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制を示した。

以上より、本薬とイリノテカンの併用投与は、腫瘍の増殖抑制に対して相乗効果を示すと申請者は説明している。

②本薬とイリノテカンの長期併用

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウス（1 群 10 匹）に、腫瘍体積が 150～300mm³ に達した時点より、本薬単独（0.5 又は 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与）、イリノテカン単独（塩酸イリノテカンとして 100mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与、計 6 回）、又は併用（各薬剤単独群と同一用法・用量）投与し、本薬及びイリノテカンの腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された（検討方法は上記①と同様、腫瘍体積の減少率を用いて比較を行っている。）。

	DLD-1		HT-29	
	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)
対照（生理食塩液）	5,852 (2,999)	—	3,559 (2,383)	—
本薬 0.5mg	2,883 (974)	51	3,987 (1,858)	-12
本薬 1mg	2,646 (850)	55	1,595 (472)	55
イリノテカン	1,699 (636)	71	1,826 (581)	49
本薬 0.5/イリノテカン	1,198 (696)	80	552 (211)	84
本薬 1/イリノテカン	602 (187)	90	380 (456)	89

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞の両移植マウスにおいて、本薬 1mg/イリノテカン併用群では本薬単独群及びイリノテカン単独群の両者と比べて有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制作用を示した。以上より、本薬とイリノテカンの長期間（イリノテカンの 6 サイクル、42 日間）にわたる併用は、DLD-1 細胞及び HT-29 細胞いずれに対しても相乗効果を示すと申請者は説明している。

③本薬と高用量イリノテカンの長期併用

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウス（1 群 10 匹）に、腫瘍体積が 150～300mm³ に達した時点より、本薬単独（1mg を 3 日間隔で腹腔内投与）、イリノテカン単独（塩酸イリノテカンとして 150mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与、計 6 回）、又は併用（各薬剤単独群と同一用法・用量）投与し、本薬及びイリノテカンの腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された（検討方法は上記①と同様、腫瘍体積の減少率を用いて比較を行っている。）。

	DLD-1		HT-29	
	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)	腫瘍体積 (mm ³) 平均値 (標準偏差)	減少率 (%)
対照（生理食塩液）	2,393 (821)	—	3,269 (1,792)	—
本薬	1,279 (761)	47	1,196 (788)	63
イリノテカン	874 (684)	63	851 (562)	74
本薬/イリノテカン	367 (198)	85	50 (39)	98

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞移植マウスでは、本薬/イリノテカン併用群は、本薬単独群及びイリノテカン単独群のいずれと比較しても有意に（ともに $P<0.05$ ）高い腫瘍増殖抑制作

用を示した。また、腫瘍の退縮が、DLD-1 細胞移植マウスでは併用群の 6/10 例に、HT-29 細胞移植マウスでは併用群の 10/10 例に認められた。

したがって、本薬を高用量イリノテカンと長期間（イリノテカンの 6 サイクル、42 日間）にわたり併用することで、DLD-1 細胞及び HT-29 細胞いずれに対しても、上記「①本薬とイリノテカンの併用」及び「②本薬とイリノテカンの長期併用」の検討より、明らかな相乗効果を示したと申請者は説明している。

ii) イリノテカン耐性の EGFR 陽性細胞での検討 (RR0201-08 試験)

DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウスに、腫瘍体積が約 150mm³ に達した時点（0 日目）からイリノテカン（塩酸イリノテカンとして 100mg/kg）を 2 回（0 及び 7 日目）腹腔内投与し、12 日目の腫瘍体積が 0 日目より 2 倍以上増殖した場合、「イリノテカン耐性腫瘍」と定義された。

イリノテカン耐性となった DLD-1 細胞及び HT-29 細胞皮下移植マウスに、12 日目より、本薬単独（1mg を 3 日間隔で腹腔内投与）、イリノテカン単独（塩酸イリノテカンとして 100mg/kg を 7 日間隔で腹腔内投与）、又は併用（各薬剤単独群と同一用法・用量）投与し、本薬及びイリノテカンのイリノテカン耐性腫瘍の増殖に及ぼす影響が検討された。なお、本試験で用いられた対照群には 0 日目より生理食塩液を 3 日毎 1 回のスケジュールで腹腔内投与された。

イリノテカン耐性腫瘍を有するマウスにおいて、本薬単独群では明らかな腫瘍増殖抑制作用は認められなかつたが、併用群では腫瘍増殖抑制が認められた。しかしながら、イリノテカン群における腫瘍増殖阻害は、0 及び 7 日目にイリノテカンが前投与された群（定義上、イリノテカン耐性腫瘍に該当する。）と 0 及び 7 日目にイリノテカンが前投与されなかつた群（定義上、非耐性腫瘍に該当する。）にかかわらず同等であった。したがって、本試験で作製したイリノテカン耐性腫瘍は、実際にはイリノテカン耐性ではなく、イリノテカン耐性腫瘍に対して本薬/イリノテカン併用投与が本薬単独投与より有効であるという確証は得られなかつたと申請者は説明している。

iii) EGFR 発現量の異なる細胞での検討 (RR0201-14 試験)

EGFR の発現量が異なるヒト外陰部類上皮癌細胞株 A431、ヒト肺癌細胞株 BxPC-3 及びヒト肺癌細胞株 NCI-H226 皮下移植マウスに、腫瘍体積が 200～250mm³ に達した時点より、本薬 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与し、本薬の腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された（検討方法は上記「i) EGFR 陽性細胞での検討①」と同様。）。本薬は、EGFR 高発現の A431 細胞では腫瘍退縮も認められる強い腫瘍増殖抑制活性を示した。一方、EGFR 低発現の BxPC-3 細胞及び NCI-H226 細胞では、腫瘍退縮は認められなかつたが、腫瘍増殖抑制（各々 68 及び 58%）は確認された。本結果より、本薬は EGFR 発現量が低い腫瘍細胞に対しても腫瘍増殖抑制作用を示すと申請者は説明している。

iv) EGFR 陰性細胞での検討 (RR0201-10 試験)

EGFR 陰性の結腸癌細胞 IMC480rz 細胞皮下移植マウスに、腫瘍体積が 200～250mm³ に達した時点より、本薬 1mg を 3 日間隔で腹腔内投与し、本薬の腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された。本薬は対照群（生理食塩液投与）と比較して腫瘍増殖に有意な影響（20%、P>0.05）を及ぼさなかつたことから、本薬は EGFR 活性化とその後のシグナル伝達阻害することで腫瘍増殖抑制作用を示すと申請者は説明している。

なお、今回の承認申請においては、EGFR 陽性のヒト肺癌細胞株 BxPC-3、ヒト腎細胞癌細胞株 Caki-1 及び SK-RC-29、並びに EGFR 陰性のヒト胃癌細胞株 KKRV 移植マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制効果の検討成績が併せて提出されているが、申請された適応癌腫とは異なる癌腫の試験成績のため記載は省略する。

(5) 作用機序

申請者は、ADCC 活性（3.1 薬理試験に関する資料「1」(3) 抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性」の項参照）以外に、本薬の作用機序について、公表論文を基に以下の考察を行っている。

本薬は、PI3K/Akt、RAF/MEK/ERK、JAK/STAT 等の EGFR に依存した細胞内シグナル伝達経路を阻害することが報告されている（下表参照、機構注：以下の報告で用いられている細胞株はいずれも EGFR 陽性細胞である。）。本薬が EGFR へのリガンド結合を阻害することにより EGFR 活性化が抑制され、その結果、下流のシグナル経路が阻害されることが、本薬の腫瘍増殖抑制作用の主要な作用機序である。

試験方法		主な試験成績	引用文献
ヒト由来細胞株 結腸・直腸腺癌細胞 (DiFi) 外陰部類上皮癌細胞 (A431)	測定方法 WB、IHC	本薬により濃度依存的に pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	Cancer Res 2001; 61: 6500-6510
頭頸部扁平上皮癌細胞 (KYSE-30)	WB	本薬により pEGFR、pAkt 及び pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	J Cell Physiol 2006; 208: 344-353
外陰部類上皮癌細胞 (A431) NSCLC 細胞 (A549、H460)	WB	本薬により pAkt 又は pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	Clin Cancer Res 2003; 9: 2316-2326
非小細胞肺癌細胞 (PC9、H3255)	WB	本薬の濃度依存的に pEGFR、pAkt 及び pERK が減少した (<i>in vitro</i>)。	J Biol Chem 2006; 281: 40183-40192
NSCLC 細胞 (PC9)	WB	本薬 1mg 単回投与 24 及び 72 時間後において、pEGFR が減少した (<i>in vivo</i>)。	J Biol Chem 2006; 281: 40183-40192
結腸・直腸癌細胞 (GEO)	WB、IHC、ELISA	本薬 0.04 及び 0.25mg 単回投与により pEGFR (WB 及び ELISA) 及び pERK (IHC) が減少した (<i>in vivo</i>)。	Clin Cancer Res 2005; 11: 5558-5565
頭頸部扁平上皮癌細胞 (UMSCC-1)	WB、IF	本薬 (50mg/kg 週 2 回、7 日間投与) により pEGFR、pAkt、pERK 及び pSTAT3 が減少した (<i>in vivo</i>)。	Clin Cancer Res 2007; 13: 2512-2518

WB : ウエスタンプロット法、IHC : 免疫組織化学染色、IF : 免疫蛍光法、ELISA : 酵素免疫測定法、NSCLC : 非小細胞肺癌

2) 安全性薬理試験 (0070-100-d6146 (GLP))

麻酔下のカニクイザル（1群4匹）に本薬 9.84、31 及び 98.4mg/kg を単回点滴静注し、心血管系（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈血圧、心拍数及び心電図（RR、QRS、PR、QT 及び QTc 間隔並びに R、P 及び T 波高）及び呼吸器系（最大吸気流量、最大呼気流量、1 回換気量、1 分間換気量及び呼吸数）への影響が投与後 3 時間まで検討された。

本薬 9.84mg/kg 群では、投与終了 5 分後から心拍数の軽度な増加と共に伴う QT 間隔の短縮が認められた。31mg/kg 群では、2/4 例に投与終了 10 分後に一過性の血圧低下（平均血圧で 109 ± 6 mmHg ~ 87 ± 24 mmHg）、及び投与 10 分後までに反射性頻脈及び QT 間隔の短縮が認められた。98.4mg/kg 群では、血圧、心拍数及び心電図に本薬投与による変化は認められなかった。本薬投与前後の比較において認められた心血管系の変化は、溶媒群と比較して有意差はなく、また用量依存性も認められなかったことから、本薬によるものではないと申請者は考察している。

すべての本薬群で、呼吸深度及び呼吸数の軽度の増加が認められた。加えて、9.84mg/kg 群では、最大吸気流量、最大呼気流量及び 1 分間換気量の軽度の増加、9.84 及び 31mg/kg 群では、溶媒群と比較して有意な呼吸数の一過性増加が認められた。本薬投与前後の比較において認められた呼吸器系の変化は軽度であり、また用量依存性も認められなかったことから本薬投与によるものではないと申請者は考察している。

また、カニクイザルの 39 週間反復投与毒性試験（070-087 試験）では、本薬の心血管系（RR、PR、QRS、QT、QTc の間隔、QT dispersion、心拍数、血圧）、呼吸器系（呼吸数）及

び中枢神経系（一般症状）への影響が検討されているが、本薬投与に伴う変化は認められなかつた。

＜機構における審査の概略＞

機構は、EGFR陽性のヒト結腸癌細胞株DLD-1及びHT-29皮下移植マウスを用いた*in vivo*試験の検討において、本薬による増殖抑制効果が認められており、EGFR陽性結腸癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 薬効に影響を及ぼす因子について

(1) EGFR 発現量について

機構は、本薬の腫瘍増殖抑制作用と腫瘍細胞の EGFR 発現量との関係について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

以下に示す理由より、EGFR 発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用には明確な相関性はないと考える。

- RR0201-10 試験では、EGFR 陰性のヒト結腸腺癌細胞株 IMC480rz に対して本薬は腫瘍増殖抑制作用を示さなかったことから、腫瘍細胞上の EGFR 発現は本薬が腫瘍増殖抑制作用を示すための条件と考える（3.1 薬理試験に関する資料「1）（4）腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。
- RR0201-14 試験では、EGFR 低発現の腫瘍についても対照群と比較して本薬群は増殖を有意に阻害した（3.1 薬理試験に関する資料「1）（4）腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。
- EGFR 発現量が異なるヒト癌細胞において、本薬の腫瘍増殖抑制作用は EGFR の発現量と相関しないとの報告がある（Mol Cancer Ther 2006; 5: 104-113）。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている試験成績より、EGFR 発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用の関係について明確な結論を導くことはできない。しかしながら、RR0201-10 試験では、EGFR 高発現の腫瘍では低発現の腫瘍と比較して低濃度から腫瘍増殖抑制作用が認められており、EGFR 発現量は本薬の薬効発現における重要な因子の可能性があると考える。

(2) EGFR 遺伝子変異について

機構は、本薬の感受性と EGFR 遺伝子変異との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

受容体キナーゼ領域における EGFR 変異は、非小細胞肺癌で報告され、EGFR 変異のタイプによって受容体シグナル伝達が質的に異なる（Science 2004; 305: 1163-1167）。本薬は EGFR キナーゼドメインに変異を有する非小細胞肺癌細胞株では野生株より EGFR 阻害活性が低いことが報告されていたが（J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1185-1194）、近年、EGFR キナーゼドメインに変異を有する腫瘍モデルにおいて本薬の有効性も報告されている（J Biol Chem 2006; 281: 40183- 40192、Clin Cancer Res 2007; 13: 1540-1551）。一方、結腸・直腸癌では EGFR キナーゼ領域の変異は極めて稀であるとの報告（N Engl J Med 2004; 351: 2833）があることから、EGFR キナーゼ領域に変異を有する結腸・直腸癌細胞を用いて特別な検討を行うことは計画していない。

機構は、今般の申請適応疾患である結腸・直腸癌では EGFR キナーゼ領域の変異は極めて稀である可能性はあるが、検討される人種等十分な検索はできていないと考える。EGFR キナーゼ領域の変異が本薬の薬効発現に影響する可能性について、更なる検討を行うことが望ましいと考える。

(3) 耐性について

機構は、本薬に対する耐性化獲得の機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の主な作用機序は、EGFR シグナル伝達経路の阻害であるが、PI3K/Akt、RAF/MEK/ERK 又は JAK/STAT のような重要なシグナル伝達経路が、EGFR 以外の経路（HER2 や HER3 の活性化等）を介して活性化されることで EGFR 阻害作用に対して耐性を獲得することが最近のデータから示唆されている（Oncogene 2008, *in press*、Cancer Res 2007; 67: 8240-8247）。したがって、EGFR 非依存的シグナル伝達により EGFR 阻害薬に対して耐性となると考えている。なお、本薬の耐性化獲得機序について、以下の検討を開始している。

- ・ 本薬耐性 A431 細胞と母細胞株 A431 の遺伝子発現プロファイルの違いをマイクロアレイ解析により検討する。
- ・ ウエスタンブロット法及びプロテインアレー法により、本薬耐性 A431 細胞と母細胞株 A431 のシグナル伝達経路関連タンパク（EGFR チロシンキナーゼ、EGFR 以外の受容体チロシンキナーゼ、Src ファミリーチロシンキナーゼ等）の遺伝子発現及びそのリン酸化状態を検討する。

機構は、以下のように考える。

本薬の耐性化獲得の機序については、現時点では研究途上であり、明確とはなっていないと考える。申請者が検討予定としている本薬に対する耐性化獲得機序の解明に向けた検討結果を含め、今後新たに得られた情報については、適切に医療現場へ提供する必要があると考える。なお、EGFR のダウンレギュレーションと本薬に対する耐性化との関係については、現時点では申請者より明確な説明は得られておらず、確認中である。

また、機構は、評価資料として提出されたイリノテカン耐性腫瘍に対する本薬及びイリノテカンの単独又は併用投与の影響に関する検討（3.1 薬理試験に関する資料「1）（4）腫瘍増殖抑制作用」の項参照）について、申請者が設定した「イリノテカン耐性腫瘍」の定義の妥当性は極めて乏しく、当該検討で用いられた試験系は、イリノテカン耐性腫瘍に対する本薬の効果を評価できる適切な系ではないと考える。「イリノテカン耐性腫瘍」に対する本薬の有効性については、今後検討を行い、明らかにする必要があると考える。

3) 創傷治癒遅延について

申請者は、本薬は EGFR を介して内皮細胞での血管新生を直接阻害することが示唆されていると説明している。

機構は、本薬の創傷治癒に及ぼす影響について考察するとともに、創傷治癒遅延について注意喚起する必要性について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

EGFR が創傷治癒において重要な役割を果たすと考えられているため、EGFR 阻害剤は創傷治癒遅延に関連する可能性があるとの懸念がある。現時点では、本薬の創傷治癒に及ぼす影響に関する非臨床データはないが、本薬は頸部郭清術後の創傷治癒に重大な影響を与えないことが示唆する臨床データが報告されている（Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 220、Ann Oncol 2005; 16: vi13-vi19）。以上より、現時点では創傷治癒遅延について注意喚起する必要はないと考えるが、使用成績調査等で、当該事象が収集された場合には評価検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

3.2 薬物動態試験に関する資料

＜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、カニクイザル及びラットで検討されている。血清中本薬濃度は、カニクイザル単回及び反復投与試験では表面プラズモン共鳴法にて、ラット単回及び反復投与試験では直接競合ELISA法にて、またカニクイザル生殖発生毒性試験及

び製剤処方変更がPKに及ぼす影響の検討ではサンドイッチELISA法にて測定された。

1) 吸収

(1) 単回投与

雌雄のカニクイザルに本薬 7.5、24 又は 75mg/kg を単回静脈内投与した際の血清中本薬濃度が測定された。血清中本薬濃度から算出した PK パラメータを下表に示す。C_{max} は投与量にほぼ比例して増加した。また、投与量の増加とともに、クリアランス (CL) は低下し、消失相半減期 (t_{1/2}) は延長した。75mg/kg 群の AUC_{inf/Dose} 比は 7.5mg/kg 群に比べて雄では 1.9 倍、雌では 2.4 倍高かった。定常状態の分布容積 (V_{ss}) はいずれの投与群においても小さく、投与量の違いによる影響は認められなかった。PK パラメータに性差は認められなかった、と申請者は説明している。

	7.5mg/kg		24mg/kg		75mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (μg/mL)	166	175	949	936	2300	2460
C _{max} /Dose ([μg/mL]/[mg/kg])	22	23	40	39	31	33
t _{max} (h) *	1	1~4	1	1~12	1~4	1
t _{1/2} (h)	64	74	97	112	163	160
AUC _{last} (μg·h/mL)	10933	8854	61113	65523	200753	213637
AUC _{inf/Dose} ([μg·h/mL]/[mg/kg])	1619	1354	2623	2877	3149	3187
CL (mL/h/kg)	0.6	0.8	0.4	0.3	0.3	0.3
V _{ss} (mL/kg)	61	76	50	48	67	64

3 例の平均値、* : 範囲

雌雄のラットに本薬 17、50 又は 200mg/kg を単回静脈内投与した際、血清中本薬濃度は 14 日間の試験期間中に C_{max} の約 10~23%まで低下した。本試験では血清試料採取の過誤により十分な PK 解析はできなかつたが（算出された PK パラメータは C_{max} のみ）、血清中本薬濃度は用量に依存して上昇した、と申請者は説明している。

(2) 反復投与

雌雄のカニクイザルに本薬を週 1 回 39 週間反復静脈内投与した際の血清中本薬濃度が測定された。投与量（初回/2 回目以降）は、12/7.5mg/kg、38/24mg/kg 又は 120/75mg/kg とされた。本薬投与開始後 4、13、26 及び 39 週における PK パラメータを下表に示す。

	4 週		13 週		26 週		39 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
12/7.5mg/kg (雌雄各 3 例)								
C _{max} (μg/mL)	308	270	236	230	231	177	242	192
C _{max} /Dose ([μg/mL] / [mg/kg])	41.1	36.0	31.5	30.7	30.8	23.6	32.3	25.6
t _{1/2} (h)	77.4	57.2	60.4	49.9	68.9	50.1	64.0	50.9
AUC _{last} (μg·h/mL)	16500	11800	11800	8800	10700	9570	10900	9320
AUC _{last/Dose} ([μg·h/mL] / [mg/kg])	2190	1580	1570	1170	1420	1280	1460	1240
CL (mL/h/kg)	0.490	0.638	0.690	0.855	0.788	0.784	0.706	0.807
V _{ss} (mL/kg)	50.3	49.2	55.3	56.9	70.0	54.7	60.3	58.7
38/24mg/kg (雄 3 例、雌 2 例)								
C _{max} (μg/mL)	901	1080	921	434	950	857	757	943
C _{max} / Dose ([μg/mL] / [mg/kg])	37.5	44.8	38.4	18.0	39.6	35.8	31.6	39.3
t _{1/2} (h)	58.5	93.8	72.4	77.6	70.2	64.2	58.6	71.7
AUC _{last} (μg·h/mL)	46100	59100	39700	47100	41500	44300	31600	47000
AUC _{last/Dose} ([μg·h/mL] / [mg/kg])	1920	2460	1650	1965	1730	1850	1320	1960
CL (mL/h/kg)	0.521	0.411	0.620	0.551	0.656	0.543	1.82	0.515
V _{ss} (mL/kg)	40.9	52.9	61.7	66.5	57.2	51.8	79.9	51.4
120/75mg/kg (雌雄各 5 例)								

	4週		13週		26週		39週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (μg/mL)	2910	3640	2630	2240	3170	—	—	—
C _{max} / Dose ([μg/mL] / [mg/kg])	38.8	48.5	35.1	29.9	42.3	—	—	—
t _{1/2} (h)	206	127	206	110	141	—	—	—
AUC _{last} (μg·h/mL)	216000	229000	172000	154000	168000	—	—	—
AUC _{last} / Dose ([μg·h/mL] / [mg/kg])	2880	3050	2300	2050	2250	—	—	—
CL (mL/h/kg)	0.358	0.347	0.448	0.507	0.457	—	—	—
V _{ss} (mL/kg)	100	59.3	143	77.7	83.8	—	—	—

平均値、—：採血せず、C_{max}：投与開始後 1.1 時間の血清中濃度

血清中本薬濃度は、投与開始後 1.1 時間（投与終了直後）に最高値を示し、C_{max} は投与量に比例して上昇した。投与後 168 時間の血清中本薬濃度は C_{max} の約 1/9～1/4（平均）であり、見かけの t_{1/2} は投与間隔（1 週間）に比べ短いことが示唆された。血清中本薬濃度は、投与 4、13、26 及び 39 週目で類似し、本薬を週 1 回 4 週以上投与しても蓄積せず、投与 4 週目で定常状態に達する、と申請者は説明している。

12/7.5mg/kg 群と 38/24mg/kg 群との比較の結果、AUC は投与量にほぼ比例して上昇し、t_{1/2} は類似した。一方、上記の二群に比べて、120/75mg/kg 群では AUC/Dose 比及び t_{1/2} は高値を示し、CL は最大約 1/2 低値を示した。また、12/7.5mg/kg 及び 38/24mg/kg 群の V_{ss} は 40.9～79.9mL/kg であり、本薬は血管内に分布することが示唆されたが、120/75mg/kg 群の V_{ss} (59.3～143mL/kg) は上記の二群の値に比べて若干大きかった。120/75mg/kg 群の V_{ss} が高値を示した理由は不明であるが、投与群間の V_{ss} の差に意義があるとは考えられない、と申請者は述べている。

妊娠カニクイザルに妊娠 20 日から 48 日まで本薬を週 1 回静脈内投与し、最終投与後の母動物の血清中本薬濃度が測定された。投与量(初回/2 回目以降)は 12/7.5mg/kg、38/24mg/kg 又は 120/75mg/kg とされた。母動物血清中の本薬の C_{max} は全用量範囲で投与量に比例して上昇し、また AUC は 12/7.5～38/24mg/kg の用量範囲で投与量比以上に上昇し、38/24～120/75mg/kg では投与量に比例して増加した（下表）。

最終投与後の母動物血清中本薬の PK パラメータ

	12/7.5mg/kg (9 例)	38/24mg/kg (8 例)	120/75mg/kg (7 例)
C _{max} (μg/mL)	258±63.1	776±196	2510±346
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	18,100±8,410	73,700±20,600	213,000±102,000
t _{1/2} (h)	43.7±20.2	93.4±38.8	87.1±36.9

平均値±標準偏差

雌雄のラットに本薬 2.5、10 又は 40mg/kg を週 2 回 4 週間静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。その結果、血清中本薬濃度は投与量の増加に従い上昇し、4 週間の試験期間中に本薬の蓄積は認められなかった、と申請者は説明している。

2) 分布

本薬の非臨床試験に適切な動物種であると申請者が説明するカニクイザルにおいて、本薬の組織分布は検討されていない。

妊娠カニクイザルに本薬を 12/7.5、38/24 又は 120/75mg/kg の用法・用量で妊娠 20 日から 48 日まで週 1 回静脈内投与し、最終投与後 24 時間の羊水及び胎児血清中本薬濃度が測定された。羊水中本薬濃度の範囲は 2.49～12.6μg/mL で、120/75mg 群で最高値を示したものの、投与量に依存して上昇しなかった。胎児血清中本薬濃度は、12/7.5 及び 120/75mg/kg 群でそれぞれ 22.0 及び 24.1μg/mL であった。最終投与後 24 時間ににおける母動物血清中本

薬濃度に対する羊水中又は胎児血清中本薬濃度の比は0.3～15%であった。

3) 代謝・排泄

本薬の代謝及び排泄に関する検討について、申請者は、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成12年2月22日付医薬審第326号)を参考に、実施しなかったと説明している。

4) 薬物動態学的相互作用の検討

非臨床試験において薬物動態学的相互作用は検討されていない。

5) 緩衝液の異なる製剤の同等性／同質性試験

本薬の製剤開発過程において、緩衝液としてリン酸緩衝生理食塩液を用いる製剤(PBS製剤)から、グリシン-クエン酸-Tween-緩衝生理食塩液を用いる製剤(GCTS製剤)に変更されている(2.品質に関する資料「(5) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)」の項参照)。

雌のカニクイザルにPBS製剤又はGCTS製剤として本薬7.5mg/kgを単回静脈内投与した際の血清中本薬濃度が測定された。血清中本薬濃度から算出したPKパラメータを下表に示す。両製剤のAUC_{inf}及びC_{max}に有意差は認められなかったことから(Student's t-test:p>0.05)、製剤処方の変更はカニクイザルにおける本薬のPKに影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

	PBS 製剤	GCTS 製剤
C _{max} (μg/mL)	217 ± 28	211 ± 18
AUC _{last} (μg·h/mL)	8401 ± 1264	8181 ± 952
AUC _{inf} (μg·h/mL)	8570 ± 1289	8315 ± 1055
t _{1/2} (h)	34.9 ± 4.9	33.0 ± 7.0
CL (mL/h/kg)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
V _d (mL/kg)	44.6 ± 7.2	43.1 ± 7.3
V _{ss} (mL/kg)	45.2 ± 5.8	45.7 ± 3.3

平均値±標準偏差(8例)

6) 免疫原性に関する検討

カニクイザルを用いた反復投与試験(3.2薬物動態に関する資料「(2)反復投与」の項参照)における抗セツキシマブ抗体陽性率は13.6%(3/22例)であった(機構注:試験報告書では、抗セツキシマブ抗体が持続的に認められた1匹のみを陽性例とし、陽性率4.5%(1/22例)と記載されているが、本申請資料の概要では、抗セツキシマブ抗体が1時点で認められた1例及び休薬期間中に認められた1匹を併せて抗体陽性率が算出されている。)。このうち1例では血清中本薬の見かけの消失時間が約1週間から数時間に顕著に短縮したが、他の抗セツキシマブ抗体陽性例ではPKへの影響は認められなかった。

妊娠カニクイザルを用いた反復投与試験(3.2薬物動態に関する資料「1)(2)反復投与」の項参照)では、抗セツキシマブ抗体は33.3%(12/36例)に認められたが、本薬の曝露量は、抗セツキシマブ抗体陽性例と同一投与群の陰性例において同程度であった。

<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、カニクイザルを用いて本薬の組織分布が検討されるべきであったと考えるが、非臨床における本薬のPKは概ね評価されているものと考える。

1) カニクイザル反復投与試験におけるV_{ss}について

機構は、カニクイザル反復投与試験の V_{ss} について（3.2 薬物動態に関する資料「(2) 反復投与」の項参照）、用量間の差に意義があるとは考えられないと考察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。

当該試験は 1 群あたり雌雄各 2~5 例の検討であり、また、 V_{ss} の個体間変動は大きかった（相対標準偏差は 3.6~87.4%）。7.5、25 及び 75mg/kg 群の V_{ss} はそれぞれ 49~70、41~78 及び 59~143mL/kg とばらつきが大きいことから、75mg/kg 群の V_{ss} (59~143mL/kg) が 7.5 及び 25mg/kg 群に比べ若干大きい値を示したことに意義があるとは考えられなかった。ただし、当該データを基に V_{ss} の用量依存性に関して明らかな結論を下すことはできず、推測の域を出ないものと考えられた。

機構は、提示された反復投与試験成績からは、 V_{ss} の用量間の比較・考察は困難であり、申請者自身が説明するように、 V_{ss} の用量間の差に関する申請者の考察は推測の域を出ないと考える。

2) カニクイザル単回及び反復投与試験における CL について

機構は、カニクイザルの単回及び反復投与試験において、高用量群において CL の低下が認められた理由について、想定される機序も含めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

投与量の増加に伴って CL が低下する現象は、モノクローナル抗体医薬品において広く知られており、標的を介した消失過程の飽和によることが示唆されている。また、抗体の消失には、抗体とその標的分子の結合によって生じるものが含まれることから、カニクイザルにおいて本薬の CL が低下したことは、高用量において本薬と EGFR との結合が飽和し、標的分子との結合を介した消失が飽和したことを強く示唆している。EGFR に対する本薬の結合は特異的で飽和のある消失メカニズムであり、本薬-EGFR 複合体は内在化された後、リソソームで分解される又は EGFR が細胞表層で再利用されることが報告されている (J Clin Pharmacol 2008; 48: 267-278、Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies in Drug Development Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2006)。

機構は、回答を了承した。

3) カニクイザルを用いて本薬の組織分布を検討しなかった理由について

申請者は、本薬の非臨床の検討において適切な動物種はカニクイザルであると説明している（3.1 薬理試験に関する資料「(1) 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対する結合の種特異性」の項参照）。

機構は、カニクイザルを用いて本薬の組織分布を検討しなかっ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。

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成 12 年 2 月 22 日付 医薬審第 326 号) では、「標識タンパク質を用いた際に、臓器中の放射活性濃度及びオートラジオグラフィーのデータの解釈は、*in vivo* での代謝が速いことや放射標識結合が不安定なことから困難なこともある。」と記載されている。また、担癌ヌードマウスを用いて本薬のマウス型抗体 (M225) の分布が検討されているものの (J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1616-25)、カニクイザルでは利用可能な腫瘍モデルが確立されていないため、腫瘍組織への分布を検討しなかった。

以上の理由から、カニクイザルを用いた本薬の組織分布を検討する試験を実施しなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬は主に血管内に分布すると考えられ、また、ヒトにおける安全性プロファイルは一定の評価がなされていると考えられることから、現時点で本薬の組織分布を検討する非臨床試

験の実施が必須であるとは考え難い。しかしながら、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成12年2月22日付医薬審第326号)でも言及されているように、①適切な動物種における組織分布試験の結果は、臨床使用時の潜在的な毒性発現の予測等において有益であると考えられること、②標識タンパク質を用いた際のデータの解釈が困難となるか否かについては、当該タンパク質の活性及び生物学的性質を非標識体と比較することで予め判断可能と考えられることから、少なくとも本薬の開発段階においては、非標識体と同等の活性及び生物学的性質を有する放射標識体が入手可能か否か等の実施可能性を十分吟味した上で、カニクイザルを用いた本薬の組織分布の評価の可否が判断されるべきであったと考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 単回静脈内投与試験 (試験番号 HWA2525-101、HWA2525-102、54165)

マウス静脈内投与試験 (投与量 0、300mg/kg、1群雌雄各 5例) では、対照群 (0mg/kg 群) の 6/10 例 (試験 3 日目 5 例、16 日目 1 例)、300mg/kg 群の 4/10 例 (試験 3 日目 3 例、16 日目 1 例) が死亡した。また、再試験 (0、282mg/kg、1群雌雄各 8 例) では、対照群 (0mg/kg 群) の 3/16 例 (すべて試験 16 日目)、282mg/kg 群の 3/16 例 (すべて試験 16 日目) に死亡した。いずれの死亡動物も、一般状態や剖検所見等に異常は認めなかった。

ラット静脈内投与試験 (0、17、50、200mg/kg、1群雌雄各 15 例) では、50mg/kg 群の雌 1/15 例 (試験 14 日目)、200mg/kg 群の雄 1/15 例 (試験 7 日目) が死亡したが、いずれの死亡動物も一般状態所見、剖検所見等に特記する事項は認められなかった。

マウス及びラットの死亡は、すべて死亡日当日に行われた採血後に認められており、申請者は本薬投与との関連はないと考察している。

以上より、概略の致死量はマウス静脈内投与試験では 282mg/kg 超、ラット静脈内投与試験では 200mg/kg 超と判断されている。

2) 反復静脈内投与試験

(1) ラット 4 週間静脈内投与試験 (試験番号 54167)

ラット 4 週間静脈内投与試験 (0、2.5、10、40mg/kg、1群雌雄各 15 例) では、本薬は 15 分かけて週 2 回、最長 28 日間 (計 8 回) 静脈内投与された。対照群 (0mg/kg 群) では 2 例、40mg/kg 群では 1 例が瀕死あるいは死亡したが、いずれも本薬との関連はないと考えられ、無毒性量は 40mg/kg/回と判断された。

本試験では、イムノプロット法により抗セツキシマブ抗体が測定され、すべての用量群で抗セツキシマブ抗体が検出された (抗セツキシマブ抗体陽性率: 2.5mg/kg 群 8/32 例、10mg/kg 群 4/30 例、40mg/kg 群 2/30 例)。

なお、動物種の組織切片標本に対する本薬の結合特性が免疫染色法により検討され、カニクイザル及びヒトの組織では本薬の染色像が確認されたが、げっ歯類の組織では染色像が確認されてなかつたことを踏まえて (「3.1 薬理試験に関する資料 (1) 上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に対する結合の種特異性」の項参照)、申請者は、げっ歯類は本薬に反応性を示さず、本薬の毒性評価はカニクイザルが適切な動物種と考え、以降の反復投与毒性試験はカニクイザルで実施されている。

(2) サル 39 週間静脈内投与試験 (試験番号 070-087)

カニクイザル 39 週間静脈内投与試験では、対照群 (0mg/kg 群、雌雄各 5 例)、低用量群 (初回 12mg/kg、2 回目以降 7.5mg/kg、雌雄各 3 例)、中用量群 (初回 38mg/kg、2 回目以降 24mg/kg、雌雄各 3 例)、高用量群 (初回 120mg/kg、2 回目以降 75mg/kg、雌雄各 5 例) が設定された。本薬の用法は週 1 回投与とされ、投与時間は初回は 2 時間かけて、2 回目以降は

1時間とされた。なお、高用量群の雌では、すべての個体で中等度から重度の皮膚毒性が認められたため、雌のみ投与は25~28週目まで一時中止し、全身状態が改善した29週から投与が再開された。

高用量群では重度の皮膚毒性に加えて死亡・瀕死動物5/10例（5例の内訳は雄2例、雌3例）が認められたため、高用量群は雌雄ともに36週で投与を終了し、雄1例が剖検された。高用量の残り雌雄各2例は9週間の休薬後、45週で剖検された。対照群、低用量群及び中用量群は、雌雄それぞれ3例を投与39週で剖検し、また対照群は雌雄それぞれ2例を6週間の投与休止後の45週に剖検された。

死亡・切迫殺屠例は、摂餌量及び体重減少を伴い一般状態の衰弱等が認められ、本薬投与により誘発された皮膚疾患が原因で潰瘍性皮膚炎や敗血症が死因と考えられた。

生存例での一般状態所見として、皮膚の落屑、発疹、皮膚炎等の皮膚病変、被毛の菲薄化、結膜炎及び眼の痂皮、発赤又は腫脹は直接的な影響、体重減少又は増加抑制、軟便、下痢は二次的な続発性変化として認められた。

血液学的検査ではプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、血液生化学的検査では γ -グルタミルトランスフェラーゼの増加、アルブミンの減少及びアルブミン/グロブリン比の低下が認められた。

剖検で膝窩リンパ節及び腎臓重量の増加、病理組織学的検査で腎臓の慢性間質性炎症等が認められた。また肝臓では、類洞拡張、多巣性壞死が認められ、類洞に細菌が確認された個体もあったことから、これらの所見は細菌感染による二次的反応と考えられた。また、リンパ節、腎臓、骨髄、脾臓に対する影響も、皮膚炎症に伴う細菌感染による二次的反応と考えられた。

休薬後も、血液生化学的パラメータの変化、皮膚病変、膝窩リンパ節肥大・過形成、腎臓の慢性間質性炎症等は完全には回復しなかった。

無毒性量は、低用量（初回12mg/kg、以降7.5mg/kg）を週1回）未満と判断されている。本試験での抗セツキシマブ抗体測定では、投与期間中に中用量群で2例、休薬期間中に高用量群で1例の抗セツキシマブ抗体が検出され、陽性率は13.6%（3/22例）であった。

3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかつた。哺乳動物細胞を用いるin vitro染色体異常試験はEGFRを発現していない細胞を用いることより、本薬の薬理作用から適切な試験系でないと判断され、実施されていない。

4) 生殖発生毒性試験

（1）サル胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号 DN04030）

妊娠カニクイザル生殖発生毒性試験では、対照群（0mg/kg、22例）、低用量群（初回12mg/kg、2回目以降7.5mg/kg、22例）、中用量群（38/24mg/kg、22例）、高用量群（120/75mg/kg、22例）が設定された。本薬の用法は週1回（妊娠20、27、34、41、48日）、計5回投与とされ、投与時間は初回投与では2時間、2回目以降は1時間とされた。

流産、胚・胎児死亡は、対照群では4/22例、低用量群では3/22例、中用量群では6/22例、高用量では7/22例に認められた。母動物の一般状態所見として、本薬群で皮膚の落屑等の皮膚病変、眼瞼の腫脹、円背位、搔痒、鼻汁等が認められ、投与期間中及び休薬期間における傷害の程度とその持続時間は、用量依存性が認められた。

母動物では投与期間中の体重減少、摂餌量減少が認められたが、胎児の平均体重、外表異常等は認められず、無毒性量は、母動物の一般毒性については低用量（12/7.5mg/kg）未満とされ、母動物の生殖能及び胎児については中用量及び高用量群で流産又は胚・胎児死亡が認められたことから低用量（12/7.5mg/kg）と判断されている。

本試験での抗セツキシマブ抗体の測定では、用量依存的に増加し高用量（120/75mg/kg）で40%であったが、投与群間で有意な差はなかった。

なお、本試験では対照群 1 例と初回投与前 2 例で抗セツキシマブ抗体が「偽陽性」として検出されたが、当該動物への誤投与や免疫原性検査での測定操作上のミスはなかったこと、及び試験の信頼性で問題となる事項は認められなかつたことを申請者は確認していると説明している。したがつて、対照や初回投与前に「偽陽性」と判定された個体が認められてゐるが、抗体検査の判定基準を検出限界付近まで可能な限り低く設定されたことに起因する可能性もあることから、本試験から得られた本薬の生殖発生毒性、並びに母動物及び胎児への曝露評価には影響を及ぼさないと考えられている。

当該試験で、流産及び胚・胎児死亡が認められたことから、本薬の妊娠への適用は不適切と考えられ、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

(2) その他

サル 39 週間静脈内投与試験（試験番号 070-087）において、精子検査やテストステロン測定及び性周期について検討された。雄動物では、本薬投与による変化は認められなかつた。また、雌動物では、不整月経又は無月経がみられ、性周期が障害されることが示されたが、投与前の性周期は未検討なため、本薬との関連は不明とされている。

5) 局所刺激性試験（試験番号 T15386、T15509、T15510、T16015）

ウサギを用いて 3 種のリン酸緩衝生理食塩液製剤 (IS、CS-US 及び PS6) とグリシン-クエン酸-Tween-緩衝生理食塩液製剤同じ試験デザイン（静脈内、動脈内、静脈周囲、筋肉内、皮下投与）で局所刺激性が検討された。その結果、リン酸緩衝生理食塩液製剤の一部で耳の発赤、静脈拡張が認められたが、実生産製剤であるグリシン-クエン酸-Tween-緩衝生理食塩液製剤での忍容性は良好であった。いずれも全身毒性は認められなかつた。

<機構における審査の概要>

機構は、皮膚等に発現した病変と、他の組織における病変との関連性について説明を求めた。

申請者は、本薬の免疫組織化学的検討（試験番号 PAI IM748）において、カニクイザル由來の角化及び非角化上皮（皮膚の表皮組織、扁桃粘膜、食道粘膜等）の EGFR に本薬が結合していることが示された。また、これらの組織では程度の違いはあるものの、サル 39 週間静脈内投与試験において皮膚や粘膜に何らかの変化が認められ、本薬の毒性標的器官と考えられた。一方、同試験において他の組織（唾液腺、肝臓）においても本薬の結合が認められたが、これらの器官の病理組織学的検査では本薬の EGFR シグナル伝達阻害を介した直接的な変化は観察されなかつた。また、皮膚病変を認めた動物では、膝窩リンパ節の肥大等、炎症性変化による反応と考えられる所見が認められた。加えて、リンパ節、肝臓、腎臓、骨髓及び脾臓において感染による所見や、肝臓及び腎臓において黄色ブドウ球菌が検出された事実からも二次的な所見と考えられた。

以上のことから、毒性試験において表層上皮（皮膚及び粘膜）が、本薬の毒性標的器官として認識され、それ以外の臓器器官については、皮膚等の損傷に伴う感染による二次的反応と考えられる。

機構は、本薬の毒性評価において、免疫学的検討からヒト組織と同様な陽性反応が見られたカニクイザルを試験に用いたことは妥当と考える。また、カニクイザルで認められた毒性は、本薬の薬理作用（EGFR）の発現と一致し、それを上回る全身性への影響は低いと考えられた。

4. 臨床試験に関する資料

4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) セツキシマブの定量法

ヒト血清中のセツキシマブの定量は、①表面プラズモン共鳴（SPR）法、又は②EGFR 細胞外ドメイン若しくは精製 EGFR と HRP 標識ウサギ抗ヒト IgG を用いた ELISA 法により行われた。

2) 抗セツキシマブ抗体の定量法

ヒト血清中の抗セツキシマブ抗体（HACA）の定量は、double antigen radiometric assay 法又は ELISA 法により行われた。なお、これらの測定法は、試料中の遊離セツキシマブによる影響を受けると考えられるため、試料中セツキシマブ濃度も併せて測定された。

3) EGFR の検査法

すべての臨床試験において、海外で市販されているEGFR検査キット（DakoCytomation社製、EGFR pharmDx™）を用いて、被験者から得られた腫瘍組織におけるEGFR発現の有無が確認された。

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、 固形癌患者を対象とした国内外の臨床試験において、本薬単独投与又は塩酸イリノテカンドとの併用投与について検討された。なお、イリノテカンド以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与における本薬のPKに関する資料が、参考資料として提出された。

1) 単独投与

(1) 国内第I相試験（試験番号 EMR62202-026）

EGFR陽性の 固形癌患者 30例を対象に、本薬を週1回静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。用量は、初回投与/2回目以降の投与でそれぞれ 100/100、250/250、400/250 又は 500/250mg/m²（以上、2回目投与は15日目）若しくは 400/250mg/m²（2回目投与は8日目）とされ、初回及び2回目以降それぞれ 120 分及び 60 分かけて投与された。本薬初回投与後の PK パラメータを下表に示す。

投与量 (mg/m ²)	100	250	400	500	400*
C _{max} (μg/mL)	49 ± 8.5	157 ± 31.9	287 ± 37.9	397 ± 83.6	298 ± 30.5
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	3469 ± 583	12132 ± 2300	25823 ± 6525	34817 ± 11498	29213 ± 6431
t _{1/2} (h)	54 ± 17	74 ± 12	101 ± 31	111 ± 19	106 ± 24
CL (L/h/m ²)	0.029 ± 0.005	0.021 ± 0.004	0.016 ± 0.005	0.017 ± 0.009	0.014 ± 0.003
V _{ss} (L/m ²)	2.22 ± 0.47	2.42 ± 0.37	2.14 ± 0.38	2.22 ± 0.44	2.08 ± 0.40

平均値±標準偏差（6例）、*2回目投与が8日に実施されたコホート

投与量と C_{max} 及び AUC_{0-∞}との間に線形性が認められた（機構注：AUC_{0-∞}は用量に比例した上昇ではないと考える。）。CL は 100～250mg/m² では用量の上昇に伴い低下し、400mg/m² 以上の用量では一定であった。V_{ss} は用量に依存した変化を示さず、血管容積と同程度であった。

(2) 海外第I相試験（試験番号CA225-004）

EGFR陽性の 固形癌患者40例（PK解析対象は39例）を対象に、本薬を静脈内投与した際の血清中本薬濃度が検討された。用法・用量は、50、100、250、400又は500mg/m²を120分以上かけて静脈内投与し、21日間休薬後、250mg/m²を週1回60分以上かけて静脈内投与することとされた。本薬初回投与後のPKパラメータを下表に示す。

投与量 (mg/m ²)	50	100	250*	400	500
C _{max} (μg/mL)	19.9 ± 8.1	54.7 ± 22.6	122.8 ± 26.7	210.8 ± 56.6	268.4 ± 78.4
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	795 ± 443	2377 ± 874	10388 ± 4231	19508 ± 6795	34052 ± 15128
t _{1/2} (h)	28 ± 8	40 ± 13	58 ± 16	73 ± 14	145 ± 86

投与量 (mg/m ²)	50	100	250*	400	500
CL (L/h/m ²)	0.084 ± 0.045	0.047 ± 0.020	0.028 ± 0.014	0.022 ± 0.006	0.018 ± 0.009
V _{ss} (L/m ²)	3.1 ± 1.1	2.5 ± 0.9	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.4

平均値±標準偏差 (8例、* : 7例)

血清中本薬濃度は投与開始後約3時間でC_{max}に達した後、徐々に低下した。C_{max}は用量比より僅かに高く上昇し、AUC_{0-∞}は用量比以上に上昇した。CLは50～500mg/m²において用量の上昇に伴い約1/4に低下した。V_{ss}は用量に依存した変化を示さず、また、本薬の細胞外間隙への分布は少ないと考えられた、と申請者は説明している。

(3) 海外第I相試験 (試験番号CA225-005)

EGFR陽性の固体癌患者39例 (PK解析対象は34例) を対象に、CA225-004試験と同一の用法・用量にて本薬を静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。また、各被験者の正常皮膚及び腫瘍組織を試料とし、定量的な免疫組織化学法により、EGFR、活性化EGFR (p-EGFR)、細胞周期マーカー (Ki67、p27) 及びシグナル伝達マーカー [MAPK及び活性化MAPK (p-MAPK)] が検討された。本薬初回投与後のPKパラメータを下表に示す。

投与量 (mg/m ²)	50	100	250	400*	500
C _{max} (μg/mL)	22.8 ± 2.1	48.5 ± 7.4	143.4 ± 19.2	228.9 ± 65.3	245.6 ± 63.1
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	858 ± 271	3038 ± 655	11812 ± 3656	24620 ± 9555	24740 ± 8259
t _{1/2} (h)	26 ± 7	45 ± 11	68 ± 12	98 ± 21	95 ± 24
CL (L/h/m ²)	0.066 ± 0.030	0.034 ± 0.008	0.023 ± 0.006	0.019 ± 0.010	0.022 ± 0.008
V _{ss} (L/m ²)	2.4 ± 0.3	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.3	2.7 ± 1.2	3.1 ± 0.7

平均値±標準偏差 (7例、* : 6例)

C_{max}は400mg/m²まで用量に比例して上昇し、500mg/m²では400mg/m²と同程度であった。AUC_{0-∞}は400mg/m²まで用量比以上に上昇し、500mg/m²では400mg/m²と同程度であった。CLは100～500mg/m²において同程度であった。50mg/m²のCLが他の用量に比べて高値を示した点について、申請者は、50mg/m²投与例において投与96時間以降、定量可能な試料が得られなかつたことによると説明している。

また、薬力学的検討結果は以下のとおりであった。

- EGFR タンパクレベルは、250～500mg/m²においてベースライン時より低下し、その低下は 400mg/m² で最も大きかった。一方、50 及び 100mg/m² では、EGFR タンパクレベルは僅かに上昇した。
- 皮膚及び腫瘍組織のシグナル伝達及び細胞周期マーカーに及ぼす本薬単回投与の薬力学的効果は変動が大きく、結論は得られなかった。
- 薬力学的効果において、皮膚と腫瘍組織との間に明らかな相関は認められなかった。

2) イリノテカン併用投与

(1) 海外第I相試験 (試験番号EMR62202-012)

EGFR陽性の固体癌患者14例 (PK解析対象は13例) を対象に、本薬とイリノテカンを静脈内投与した際の血清中本薬濃度、イリノテカンとその代謝物 (活性代謝物SN-38及びそのグルクロン酸抱合体SN-38G) の血漿中濃度が検討された。被験者は以下の2群に割り付けられた。

	1週目	2週目	3週目	4週目
A群：6例	塩酸イリノテカン 350mg/m ²	本薬400mg/m ²	本薬250mg/m ²	塩酸イリノテカン 350mg/m ² 本薬250mg/m ²
B群：8例 (PK解析対象は7例)	本薬400mg/m ²	本薬250mg/m ²	本薬250mg/m ²	本薬250mg/m ² 塩酸イリノテカン

				350mg/m ²
--	--	--	--	----------------------

1 及び 4 週目の本薬及びイリノテカンの PK パラメータ（下表）より、両薬剤の薬物動態学的相互作用は認められなかった。

		イリノテカン（6例）			本薬（7例）		
		1週目 (単独)	4週目 (本薬併用)	4週目/1週目 (%) * 4週目/1週目 (%) *	3週目 (単独)	4週目 (イリノテカン併用)	4週目/3週目 (%) *
C _{max} (ng/mL)	平均値 (SD) 中央値 範囲	8129 (2882) 7071 5150～13407	6783 (1293) 6474 5095～8799	90 (29) 87 48～127	153 (38) 138 112～225	162 (43) 168 115～225	106 (11) 104 87～122
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	平均値 (SD) 中央値 範囲	42792 (22277) 33064 24651～77637	39051 (16852) 37598 20366～69746	96 (22) 97 65～126	13039 (4783) 12874 6234～19019	14923 (5029) 16183 8918～22386	117 (14) 118 102～143
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	平均値 (SD) 中央値 範囲	44243 (23683) 33857 24820～80875	40394 (18365) 38251 20515～74046	96 (21) 98 64～123	—	—	—
t _{1/2} (h)	平均値 (SD) 中央値 範囲	9.8 (2.6) 9.9 6.8～12.9	9.8 (2.0) 9.4 6.9～12.4	102 (16) 102 75～124	119 (42) 100 82～188	117 (32) 106 85～173	107 (38) 103 51～167
CL (L/h/m ²)	平均値 (SD) 中央値 範囲	9.7 (4.2) 10.4 4.3～14.1	10.0 (4.3) 9.2 4.4～17.1	107 (26) 99 81～151	0.020 (0.006) 0.019 0.013～0.027	0.018 (0.007) 0.015 0.011～0.028	91 (8) 92 80～103
V _{ss} (L/m ²)	平均値 (SD) 中央値 範囲	83 (21) 82 57～117	85 (15) 84 68～105	106 (21) 109 71～130	2.07 (0.55) 1.95 1.33～2.82	1.89 (0.55) 1.89 1.11～2.48	92 (13) 93 67～106

*患者毎の比の平均値、SD: 標準偏差

また、イリノテカンの代謝物の PK について、申請者は以下のように説明している。

SN-38 については濃度測定されたサンプル数が少なく、多くの試料が定量限界付近であったために未変化体に比べてばらつきが大きかったことから、信頼できる解析結果が得られなかつたが、本薬は SN-38 の PK に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。また、SN-38G については分析法の再現性が不十分であったことから、PK 解析に含めなかつた。

3) 母集団薬物動態解析

(1) 結腸・直腸癌等の癌腫を対象とした母集団薬物動態（試験番号RAIMC00100）

結腸・直腸癌等を対象とした 19 の臨床試験の血清中本薬濃度（906 例、8388 点）に基づき、母集団薬物動態（PPK）解析が実施された。年齢、性別、人種、体重、体表面積、クリアチニクリアランス（CL_{cr}）、アルブミン、ビリルビン、ALT、AST、併用療法、肝機能、腎機能、腫瘍縮小効果（治験責任医師判定、独立委員会判定）、皮膚発疹及び EGFR 染色強度等を共変量として検討した結果、本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量は認められなかつた。なお、本薬の CL は男性に比べて女性で約 27% 低下することが示唆されたが、この違いはデータのばらつきの範囲内であり、臨床的に意味のある変化ではないと考えられ、性別に基づく用量調節は必要ないと申請者は説明している。

(2) 頭頸部癌を対象とした母集団薬物動態（試験番号RAIMC625004）

頭頸部癌を対象とした 9 つの臨床試験の本薬濃度（446 例、2866 点）に基づき、PPK 解析が実施された。年齢、性別、体重、体表面積、CL_{cr}、ビリルビン、ALT、AST、併用療法、肝機能、腎機能、EGFR 染色強度及び本薬製造工程が共変量として検討された結果、体表面積は CL 及び V1（中心コンパートメントの分布容積）に対して、また、本薬製造工程は CL に対して影響を及ぼす共変量であったが、いずれも臨床的に意味のある変化では

ないと考えられる、と申請者は説明している。

なお、参考資料として、本薬単独投与、抗悪性腫瘍剤又は放射線療法と併用投与した海外臨床試験成績が提出された。

参考資料を含めた複数の海外臨床試験成績を併せた本薬初回投与時のPKパラメータ（下表）について、申請者は以下のように考察している。

- ・ 投与量と平均 C_{max} との間に線形性 ($r^2=0.98$) が認められた。
- ・ 平均 $AUC_{0-\infty}$ は $20\sim100\text{mg}/\text{m}^2$ では用量比以上に上昇し、非線形性を示した。
- ・ CLは $200\text{mg}/\text{m}^2$ 以下では用量の上昇に伴って低下し、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の用量ではほぼ一定であった。
- ・ 平均 V_{ss} は投与量に依存して変化せず、血管容積と同程度であった。

	20mg/m ²	50mg/m ²	100mg/m ²	200mg/m ²	250mg/m ²	300mg/m ²	400mg/m ²	500mg/m ²
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例 数 13	28	56	14	14	4	89	24
	平均値 8.69	21.79	47.79	102.36	133.10	133.25	193.80	275.71
	標準偏差 4.19	5.14	13.61	29.37	24.77	47.66	47.30	79.85
	中央値 9.00	22.00	46.52	102.00	130.76	132.00	191.00	257.28
	範 囲 3.00~19.00	10.38~32.63	17.00~104.11	53.00~167.00	81.16~170.17	79.00~190.00	92.00~327.03	155.37~498.00
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	例 数 10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値 343	982	2885	9923	11100	16311	20493	30820
	標準偏差 228	436	1046	3226	3870	3786	7564	12174
	中央値 257	958	2839	9578	9966	17295	19028	27452
	範 囲 133~866	333~1929	1144~7522	4683~17015	4504~18477	11265~19388	9412~48039	13858~57118
$t_{1/2}$ (h)	例 数 10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値 33.27	31.45	44.76	79.83	62.70	90.45	91.12	116.73
	標準偏差 29.18	9.83	12.42	19.63	14.50	13.75	31.61	66.00
	中央値 21.39	32.71	42.96	76.26	59.05	88.22	84.16	98.80
	範 囲 14.74~106.66	12.20~57.91	21.50~95.26	51.19~117.53	46.30~90.30	77.28~108.07	41.39~213.38	33.58~330.00
CL ($\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$)	例 数 10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値 0.079	0.063	0.039	0.020	0.026	0.019	0.022	0.019
	標準偏差 0.039	0.033	0.015	0.010	0.011	0.005	0.008	0.008
	中央値 0.078	0.052	0.034	0.020	0.025	0.018	0.021	0.018
	範 囲 0.023~0.150	0.026~0.150	0.013~0.087	0.000~0.042	0.014~0.055	0.015~0.027	0.008~0.042	0.009~0.036
V_{ss} (L/m^2)	例 数 10	27	52	14	14	4	87	23
	平均値 2.81	2.61	2.48	2.31	2.40	2.52	2.78	2.76
	標準偏差 1.09	0.84	0.87	1.05	0.58	0.49	0.81	0.70
	中央値 2.42	2.32	2.31	2.33	2.30	2.66	2.57	2.80
	範 囲 1.87~5.09	1.69~5.20	1.51~5.95	0.00~5.05	1.70~4.20	1.82~2.93	1.18~6.19	1.52~4.20

4) 薬力学的検討

海外臨床試験（CA225-005、IMCL CP02-9608 及び EMR62202-028 試験）において、本薬の薬力学的検討が実施された。なお、CA225-005 試験における検討結果は「1) (3) 海外第 I 相試験」の項に記載した。

(1) 海外第 I 相試験（試験番号IMCL CP02-9608、参考資料）

EGFR陽性の頭頸部癌患者12例を対象に、本薬とシスプラチニン（CDDP）を併用した際のEGFR結合及び機能が検討された。用法・用量は、本薬を初回/2回目以降の投与で100/100、400/250又は500/250mg/m²毎週静脈内投与し、CDDPを3週毎に1回100mg/m²静脈内投与することとされ、腫瘍組織が投与前、本薬初回投与後24時間及び3回目投与前24時間に採取された。その結果、本薬によるEGFRの飽和は投与量に依存し、結合率は10~95%であった。ま

た、EGFRチロシンキナーゼ活性は100/100mg/m²群の2/3例で検出限界以下に低下しており、機能的に飽和していると申請者は考察している。

(2) 海外第I相試験（試験番号EMR 62 202-028、参考資料）

EGFR陽性の転移性結腸・直腸癌患者 49例を対象に、本薬を初回/2回目以降の投与で400/250、250/250又は350/350mg/m²静脈内投与し、皮膚生検（49例）を投与前、1、3及び6週目に、腫瘍生検（3例）を投与前及び6週目に実施された。皮膚及び腫瘍試料において、EGFR、p-EGFR、MAPK、p-MAPK、p-Stat3、p27^{kip1}、Ki67、VEGF及びアポトーシスマーカー（Bcl2、BclXl、cleaved caspase-3）が解析され、腫瘍試料については上記に加えて、p-Akt、PTENも解析された。

p-EGFR及びp-MAPKは1週目以降減少したが、p-Stat3は6週目に増加した。皮膚試料においては、その他のマーカーに有意な変動は観察されず、VEGF及びアポトーシスマーカーは非常に低レベルで変化を評価できなかった。腫瘍試料は3例と少なく、本薬治療との相関性を検討できなかった。当該薬力学マーカーと皮膚発疹又は腫瘍応答との相関を示す成績は得られなかった。

以上の薬力学的検討結果は患者数が比較的少なく、探索的な検討であったため、データは慎重に解釈しなければならない、と申請者は説明している。

5) 抗セツキシマブ抗体

抗セツキシマブ抗体（HACA）の発現は、本薬が複数回投与された試験で投与開始前と投与後の試料を有する1,553例において検討された。その結果、HACA発現率は3.3%（51/1,553例）であり、申請用量（初回/2回目投与で400/250mg/m²）で実施された臨床試験では2.9%であった。化学療法又は放射線療法との併用がHACA発現に及ぼす影響は認められなかった。

HACA陽性例の2例にアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現したが、HACAの発現と相関しなかった。

抗セツキシマブ応答が明らかに亢進した2例（IMCL CP02-9503試験、症例番号003104及び001106、HACA最高値はそれぞれ4,670及び6,516ng/mL）について、本薬の生物活性に対するHACAの中和能力が評価された。その結果、当該症例の血清と本薬をインキュベートした際の細胞増殖阻害活性は本薬単独添加と同程度であったことから、当該症例で認められたHACAは本薬のEGFR結合能に干渉せず、中和抗体でないことが示唆された、と申請者は説明している。

一方、HACAが血清中本薬のPKに影響を及ぼす可能性が検討された結果、HACAが認められた51例中2例（IMCL CP02-9923試験：症例番号035728、IMCL CP02-9608試験：症例番号001102）において、HACA活性の上昇に伴い、血清中本薬濃度は低下した。このうち1例（症例番号035728）については、①予測されたトラフ濃度（約60μg/mL）への到達時間の遅延がみられていること、②本薬濃度の低下は当該試験における変動範囲内であったこと、③HACAレベルは陽性閾値を僅かに超えた程度であったことから、本薬濃度の低下はHACAのみが原因ではない可能性がある、と申請者は説明している。また、もう1例（症例番号001102、投与量は100mg/m²）では、中程度のHACA（227～340ng/mL）が認められ、HACA発現後の本薬のC_{max}はHACA発現前値の約33%であり、本薬治療に対して腫瘍縮小効果を示さなかった。

6) 薬物動態学的相互作用

併用した化学療法及び放射線療法が本薬のPKに影響を及ぼす可能性が、PPK解析法を用いて評価された。その結果、イリノテカン、CDDP、カルボプラチニン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はフルオロウラシル（5-FU）の併用は本薬のPKに影響を及ぼさないことが示された、と申請者は説明している。

7) 日本人と欧米人のPKに関する申請者による考察

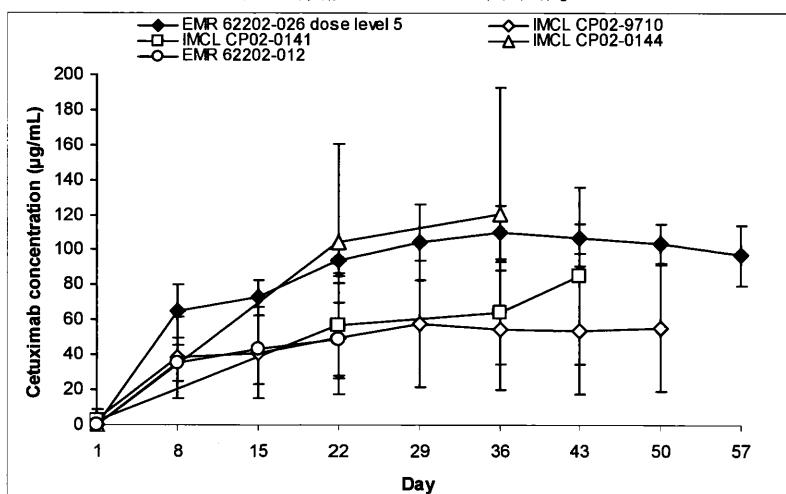
本薬単独投与後の血清中本薬の平均 C_{max} は、100及び250mg/m²では日本人と欧米人とで類似し、400及び500mg/m²では欧米人に比べて日本人で僅かに高かった。両民族の平均AUC_{0-∞}はいずれの用量においても同程度であった。 $t_{1/2}$ 及びCLは両民族で類似し、ともに投与量に依存した変化が認められた。 V_{ss} は投与量の影響を受けず、両民族ともに本薬は主に血管内に分布すると考えられた。また、日本人及び欧米人の安全性プロファイルは類似していることから、申請された初回用量400mg/m²を投与した際に日本人の C_{max} が若干高値を示したが、安全性の問題を増大させることはないと考えられる。

日本人及び欧米人における初回投与時のPKパラメータの比

	日本人(EMR62202-026試験)／欧米人(CA225-004及び-005試験)の平均値の比(%)				
投与量 (mg/m ²)	100	250	400	500	400*
C_{max} (μg/mL)	94.6	117.9	131.4	153.9	136.2
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	129.2	109.3	119.0	117.2	134.6
$t_{1/2}$ (h)	128.3	117.9	120.6	91.3	126.2
CL (L/h/m ²)	70.7	80.8	76.2	85.0	66.7
V_{ss} (L/m ²)	92.9	100.8	79.0	72.3	76.8

* EMR62202-026試験において、2回目投与が8日目に実施されたコホート

本薬を申請用法・用量(400mg/m²初回投与後、250mg/m²週1回投与)にて投与した際の平均トラフ濃度は、日本人及び欧米人で類似していた(下図)。



平均値±標準偏差、EMR62202-026 投与量レベル5:日本人、EMR62202-012及びIMCL CP02-9710、-0141、-0144: 欧米人

<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

申請された初回用量(400mg/m²)における C_{max} 及びAUC_{0-∞}は、欧米人に比べて日本人で高値を示している(4.2 臨床薬理に関する資料「7) 日本人と欧米人のPKに関する申請者による考察」の項参照)。

機構は、欧米人及び日本人における本薬初回投与後の安全性を比較し、日本人患者において、本薬投与開始後初期に留意すべき点について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験(EMR62202-026試験)及び海外試験(CA225-004及びCA225-005試験)にて初回用量400mg/m²の用量レベルに登録された被験者において、本薬初回投与後1週間に観察された有害事象を集計した[下表参照。本薬2回目投与日が試験間で異なっているため(国内試験:8又は15日目、海外試験:21日目)、投与後1週間までを解析対象とした]。なお、

海外試験では加療を要しない臨床検査値異常及び重篤な有害事象以外の臨床検査値異常は含めず、国内臨床試験では Grade 2 以下の臨床検査値異常は有害事象としなかった。当該 3 試験における人口統計学的特性は類似していた。

	EMR62202-026 試験 (12 例)	CA225-004 試験 (8 例)		CA225-005 試験 (8 例)	
		例数	%	例数	%
Pts with any AEs	有害事象	12	100	5	63
Pts with any drug-related AEs	本薬に関連のある有害事象	11	92	4	50
Grade 3/4 AEs	Grade 3/4 の有害事象	0	0	2	25
Serious AEs (SAEs)	重篤な有害事象	0	0	0	0
Nausea	嘔気	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	2	17	0	0
Diarrhea	下痢	2	17	1	13
Stomach discomfort	胃不快感	2	17	0	0
Chelitis	口唇炎	2	17	0	0
Pyrexia	発熱	10	83	1	13
Chills	悪寒	0	0	1	13
Fatigue	疲労	2	17	0	0
Asthenia	無力症	0	0	3	38
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	8	0	0
Anorexia	食欲不振	1	8	0	0
Headache	頭痛	5	42	2	25
Lethargy	嗜眠	4	33	0	0
Dyspnea	呼吸困難	1	8	1	13
Cough Increased	咳嗽増加	0	0	1	13
Dermatitis acneform	ざ瘡様皮膚炎	7	58	0	0
Rash	発疹	3	25	1	13
Maculopapular Rash	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0
Acne	ざ瘡	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1	8	0	0
Allergic Reaction	アレルギー反応	0	0	1	13
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0
Abdominal Pain	腹痛	0	0	1	13
Back Pain	背部痛	0	0	1	13
Chest Pain	胸痛	0	0	0	0
Neck Pain	頸部痛	0	0	0	0
Sweating	発汗	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	1	13
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0

本薬初回投与後 1 週間に認められた有害事象及び本薬に関連する有害事象の発現頻度は、国内試験及び海外 CA225-005 試験では類似したが、海外 CA225-004 試験では他の 2 試験と比べて低かった。国内試験における有害事象は原疾患や本薬投与において典型的なものであり、既知の安全性プロファイルと一致していた。発熱の発現頻度が海外試験に比べて国内試験で高かった理由は、国内試験では初回投与後 3 週間入院するよう規定されており、外来で実施された海外試験より高頻度にモニタリングされたことによると考えられる。

以上より、海外試験と比べて、国内試験で有害事象の発現頻度の上昇及び重症化はなく、日本人患者においても、海外で留意すべき点を考慮した使用が妥当と考える。なお、本薬 250mg/m² 投与時の曝露量は日本人と欧米人で類似していることから、申請用法・用量（400mg/m² 投与後、250mg/m² の週 1 回投与）における本薬の曝露量は日本人と欧米人とで類似すると考える。

機構は、以下のように考える。

提示された国内外の臨床試験の症例数は少なく、試験間の有害事象の発現に関する比較・考察には限界があることから、欧米人に比べて日本人で本薬曝露量が高値を示した400mg/m²投与初期の安全性については、全例調査方式による製造販売後調査において慎重な検討を行う必要があると考える。また、上記の3試験では、日本人においてのみ特に注意を要する有害事象は示されていないと考えるが、発熱の発現頻度の国内外の差異がモニタリングの頻度の違いによるものかは不明であり、当該事象の発現に留意すべきと考える。

2) HACA が本薬の PK に及ぼす影響について

機構は、HACA陽性例と陰性例における本薬の血清中濃度推移、PKパラメータを比較し、HACAが本薬のPKへ及ぼす影響について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

HACA存在下又は非存在下での本薬のPKパラメータを、母集団薬物動態データベースを用いて推定した結果（下表参照）、本薬のPKはHACAの存在によって変化しないと判断した。

欧米人結腸・直腸癌患者の PPK 解析により得られた PK パラメータ

	V2 (L)	V1 (L)	V _{max} (μg/h)	K _m (ng/mL)	intrinsic CL (L/h)
HACA 陰性 (878 例)	最小値 0.839	0.798	1.788	9.321	0.0151
	平均値 4.557	4.027	5.001	95.420	0.0596
	中央値 4.495	4.153	5.191	86.932	0.0589
	最大値 14.702	11.667	12.128	747.670	0.309
HACA 陽性 (28 例)	最小値 2.586	1.984	2.813	21.687	0.0232
	平均値 4.602	4.020	5.176	100.083	0.0597
	中央値 4.509	4.149	5.367	85.349	0.0559
	最大値 10.376	4.895	9.109	397.890	0.1297

欧米人頭頸部癌患者の PPK 解析により得られた PK パラメータ

	CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)
HACA 陰性 (133 例)	最小値 0.0143	2.646	1.247
	平均値 0.0354	3.701	1.912
	中央値 0.0356	3.687	1.822
	最大値 0.0595	5.120	10.148
HACA 陽性 (13 例)	最小値 0.0251	2.780	1.223
	平均値 0.0391	3.772	1.657
	中央値 0.0384	3.652	1.736
	最大値 0.0643	5.404	1.925

また、HACA 陽性前後の血清中本薬濃度が測定された 10 例のトラフ濃度の結果からは、HACA 陽性前後で血清中本薬濃度に一定の変化は認められなかった。

なお、本薬の PK は試験間で類似したこと、HACA 陽性例と陰性例の多くで複数バッチの本薬が投与されていること、及び HACA 陽性例は様々な臨床試験、患者集団、対象癌腫及び併用療法で観察されことから、試験間で HACA 発現頻度が異なった原因是特定できない種々の要因によるもので、本薬の特定のロットとの関連はないと考える。

機構は、HACA による本薬の中和が検討された IMCL CP02-9503 試験の 2 例（4.2 臨床薬理に関する資料「4) 抗セツキシマブ抗体」の項参照）以外に、HACA による本薬の中和が検討されていないか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

中和試験に用いた大腸癌 DiFi 細胞は本薬に感受性が高いため、中和試験実施の可否は主に血清中本薬濃度に依存している。血清中本薬濃度を試験系に影響しない 2nmol/L 未満に高倍率で希釈する必要があるため、HACA 濃度が 1,000ng/mL 以上の試料のみ中和試験が実施可能であり、IMCL CP02-9503 試験の 2 例以外に 1 例（IMCL CP02-9813 試験、症例番号

061-321) の試料が対象とされた。IMCL CP02-9813 試験の 1 例の試料では、本薬の抗増殖活性が部分的に消失し、本症例の HACA は中和能力を有している可能性が示された。なお、本症例の腫瘍縮小効果は「安定」(機構注：「SD」) と判定され、本症例の HACA の中和能力は臨床転帰に対しては限定的な影響である可能性が示された。

機構は、以下のように考える。

HACA 発現後に本薬濃度が大きく低下し、本薬の腫瘍縮小効果が得られなかつた症例も認められているが (4.2 臨床薬理に関する資料「4) 抗セツキシマブ抗体」の項参照)、当該症例では、申請用量よりも低い $100\text{mg}/\text{m}^2$ が投与されており、本薬の腫瘍縮小効果が認められなかつた理由は HACA によるものか否か結論できないと考える。PPK 解析等の結果において、HACA 陽性による本薬 PK の著しい変化は認められていないと考えるもの、一部の試料において検討された中和試験の結果、本薬に対する中和能力を有する HACA の発現も示唆されていることから、HACA の発現と有効性との関係については必ずしも明確な情報は得られていないと考える。

機構は、製造販売後において、医療機関から HACA 測定の依頼があった場合の対応について申請者に照会中である。

3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、日本人患者において本薬と併用される可能性の高い抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用の可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

今般の承認申請は、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした単独投与及びイリノテカンとの併用投与であり、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与は想定していないため、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用した場合の薬物動態学的相互作用の検討は、現在予定していない。日本人患者において、本薬とイリノテカンとの薬物動態学的相互作用は検討しなかつたが、欧米人患者に本薬とイリノテカンを併用投与した際、本薬とイリノテカンのPKは単独投与時と大きく異ならなかつたこと (「2) イリノテカン併用投与」の項参照)、及び本薬のPKプロファイル及び安全性プロファイルは日本人患者と欧米人患者で類似していたことから、日本人患者においても本薬とイリノテカンとの薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考える。

なお、本薬とイリノテカンとの薬物動態学的相互作用を検討した海外臨床試験 (EMR62202-012試験) では、代謝物SN-38及びSN-38GのPKについては評価できなかつたが (4.2 臨床薬理に関する試験成績「2) イリノテカン併用投与」の項参照)、モノクローナル抗体である本薬はイリノテカンの代謝に関与する酵素を阻害しないため、イリノテカンとの薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、これまでに提出された臨床試験成績より、本薬とイリノテカンとの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、本薬の有効性に関する臨床試験成績より、現時点では本薬の単独投与のみが推奨されると考えられるが (「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料「2) 有効性について」の項参照)、本薬とFOLFIRI等の他の抗悪性腫瘍剤 (イリノテカンを含む) との併用にあたっては、本薬の有効性に関する臨床試験成績を十分理解するとともに、イリノテカン以外の抗悪性腫瘍剤で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べきと考える。

なお、欧州規制当局からの要求に基づき実施された、本薬とイリノテカンの薬物動態学的相互作用に関する特別調査の結果を示すよう照会中である。

4) 本薬曝露と有効性及び安全性との関係

機構は、本薬の曝露量 (C_{\max} 、AUC) と有効性及び安全性 (有害事象) との関係についてそれぞれ説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

申請用法・用量が投与された結腸・直腸癌患者（EMR62202-007、IMCL CP02-0141、IMCL CP02-9923 試験）を対象に、本薬曝露と有効性との関係について PPK 解析を用いて検討した結果、奏効例（PR）及び非奏効例（SD、PD）と本薬の曝露（最大 CL で代替）との関連は示されず、本薬曝露と腫瘍縮小効果に明らかな関係は認められなかった。また、安全性に関しては、本薬の主な有害事象である皮疹の発現の有無を共変量として PPK データセットに含めたが、最終モデルでは皮疹は統計学的に有意な共変数として確認されなかつたため、PK との関連は認められなかつた。

以上より、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連性は示されなかつた。

機構は、承認申請された初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ の投与スケジュールにおける本薬の曝露量の個体間変動の範囲内では、曝露量と有効性及び安全性との関係は現時点では明確ではないものと理解し、回答を了承した。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された試験成績の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験（1 試験）、海外第Ⅱ相試験（5 試験）、海外第Ⅲ相試験（2 試験）の計 8 試験の成績が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅰ相試験（1 試験）、海外パイロット試験（1 試験）、海外第Ⅰ相試験（8 試験）、海外Ⅰ/Ⅱ相試験（8 試験）、海外第Ⅲ相試験（3 試験）の成績が提出された（下表参照）。

結腸・直腸癌患者における単独投与

区分	試験名 (実施地域)	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
評価	IMCL CP02-0141 (海外)	II	CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ 投与期間：PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで	57 例	奏効割合
評価	IMCL CP02-0144 (海外)	II	CPT-11、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ 投与期間：PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで	346 例	奏効割合
評価	NCIC CTGCO.17/ CA225-025 (海外)	III	フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有し、かつ CPT-11 及び L-OHP の治療歴を有する、又は適応とならない EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ 投与期間：PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで、臨床的 PD が認められるまで、標的病変に標準的放射線療法が必要となるまで	本薬群： 287 例 BSC 群： 285 例	全生存期間
評価	EMR62202-026/C A225-024 (国内)	I	EGFR 陽性の固形癌（結腸・直腸癌 29 例、肺癌 1 例）	初回 $100\sim500\text{mg}/\text{m}^2$ 2 回目以降 $100\sim250\text{mg}/\text{m}^2$	30 例	安全性
参考	EMR62202-028 (海外)	I	標準治療が不応となった EGFR 陽性の結腸・直腸癌	初回 $250\sim400\text{mg}/\text{m}^2$ 2 回目以降 $250\sim350\text{mg}/\text{m}^2$	49 例	安全性

CPT-11：塩酸イリノテカノ、L-OHP：オキサリプラチン

結腸・直腸癌患者における CPT-11 併用投与

区分	試験名 (実施地域)	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
評価	EMR62202-049 /CA225-259 (国内)	II	CPT-11 の治療歴を有し、かつ L-OHP とフッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ CPT-11：2 週間毎に $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 回投与後に 3 週間休薬又は $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を 4 回投与後に 3 週間休薬 投与期間：PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで	39 例 (15 例は継続投与試験に移行)	奏効割合
評価	EMR62202-501 (海外)	II	CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬：初回 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$	1,147 例	12 週目の無増悪

区分	試験名 (実施地域)	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
				CPT-11 : 3週間に毎に350mg/m ² 、2週間に毎に180mg/m ² 、125mg/m ² /週を4週間投与後に3週間休薬 投与期間: PD又は耐容性のない毒性が発現するまで		率
評価	IMCL CP02-9923 (海外)	II	CPT-11 の治療歴を有するEGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11 : 3 週間毎に 350mg/m ² 又は 125 mg/m ² /週を 4 週間投与後に 3 週間休薬 投与期間: PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで	138 例	奏効割合
評価	EMR62202-007 (海外)	II	CPT-11 の治療歴を有するEGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11 : 3 週間毎に 350mg/m ² 、2 週間に毎に 180 mg/m ² 、125mg/m ² /週を 4 週間投与後に 3 週間休薬 投与期間: PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで	本薬/CPT-11併用群: 218 例 本薬単独群: 111 例	奏効割合
評価	EMR62202-025/ CA225-006 (海外)	III	L-OHP とフッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有するEGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250 mg/m ² /週 CPT-11 : 3 週間間隔に 350 mg/m ² (70歳以上又はECOG PS2、過去に骨盤部又は腹部に放射線照射を受けた被験者は、3 週間間隔に 300 mg/m ²) 投与期間: PD 又は耐容性のない毒性が発現するまで	本薬/CPT-11併用群: 648 例 CPT-11 単独群: 650 例	全生存期間

CPT-11: 塩酸イリノテカノン、L-OHP: オキサリプラチニ

結腸・直腸癌患者における抗悪性腫瘍剤併用投与（実施地域はすべて海外）

区分	試験名	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
参考	IMCL CP02-0038	探索	IV期の結腸直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250mg/m ² /週 CPT-11 125mg/m ² LV 20mg/m ² 5-FU 500mg/m ²	30 例	IFL 併用時の安全性
参考	EMR62202-009	I / II	EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250mg/m ² /週 CPT-11 80mg/m ² 、LV 500mg/m ² 、5-FU 1500/2000mg/m ²	61 例	5-FU/LV/CPT-11併用時の安全性
参考	EMR62202-018	II	EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250mg/m ² /週 FOLFOX4療法	43 例	奏効割合
参考	EMR62202-021	I / II	EGFR 陽性の結腸・直腸癌	本薬: 初回 400mg/m ² 、2回目以降 250mg/m ² /週 FOLFOX4療法	49 例	FOLFOX4 併用時の安全性
参考	CA225-014	III	CPT-11 治療歴を有するEGFR 陽性の結腸・直腸癌	FOLFOX4 療法 ± 初回 400mg/m ² 、2 回目以降 250mg/m ² /週	102 例	全生存期間

CPT-11: 塩酸イリノテカノン、L-OHP: オキサリプラチニ、5-FU: フルオロウラシル、LV: ホリナート、FOLFOX4: 5-FU/LV持続静注と L-OHP の併用

結腸・直腸癌以外の固形癌患者（実施地域はすべて海外）

区分	試験名	相	対象	用法・用量 (併用抗悪性腫瘍剤の記載 は省略)	症例数	主な評価項目
参考	CA225-004	I	進行癌	初回 50~500mg/m ² 22日目以降 250mg/m ²	40例	—
参考	CA225-005	I	進行癌	初回 50~500mg/m ² 22日目以降 250mg/m ²	39例	—
参考	EMR62202-012	I	EGFR 陽性の固形癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	14例	—
参考	IMCL CP02-9401	I	EGFR 陽性の固形癌	5~100mg/m ²	13例	—
参考	IMCL CP02-9605	I	EGFR 陽性の乳癌	50~400mg/m ²	12例	—
参考	IMCL CP02-9608	I	EGFR 陽性の頭頸部扁平上皮癌	初回 100~500mg/m ² 2回目以降 100~250mg/m ²	12例	—
参考	IMCL CP02-9502	I b/II a	EGFR 陽性の固形癌	5~200mg/m ²	17例	—
参考	IMCL CP02-9503	I b/II a	非小細胞肺癌又は頭頸部癌	5~400mg/m ²	22例	—
参考	IMCL CP02-9504	I b/II a	前立腺癌	初回 20~400mg/m ² 2回目以降 20~300mg/m ²	36例	—
参考	IMCL CP02-9607	I b/II a	頭頸部扁平上皮癌	初回 100~500mg/m ² 2回目以降 100~250mg/m ²	16例	—
参考	IMCL CP02-9709	I b/II a	頭頸部扁平上皮癌	初回 200~400mg/m ² 2回目以降 200~250mg/m ²	4例	—
参考	EMR62202-008	I / II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	52例	—
参考	IMCL CP02-9710	II	腎細胞癌	初回 400~500mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	54例	—
参考	IMCL CP02-9813	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	21例	—
参考	IMCL CP02-9814	II	脾癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	41例	—
参考	IMCL CP02-9816/ CP02-9816C	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	139例	—
参考	EMR62202-011	II	EGFR 陽性の非小細胞肺癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	85例	—
参考	EMR62202-016	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	103例	—
参考	EMR62202-001	II	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	96例	—
参考	EMR62202-003	II	上咽頭癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	60例	—
参考	IMCL CP02-9815/ EMR62202-006	III	頭頸部扁平上皮癌	初回 400mg/m ² 2回目以降 250mg/m ²	本薬/放射線併用群 208例 放射線群 212例	—
参考	ECOG E5397	III	頭頸部癌	1 コース目 200mg/m ² 2 コース目以降 125mg/m ²	116例	—

提出された各臨床試験成績の概略を以下に示す。なお、結腸・直腸癌患者を対象とした各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象、及び結腸・直腸癌以外の癌腫患者を対象とした海外臨床試験成績は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 IMCL CP02-0141 試験、公表論文 J Clin Oncol 2004; 22: 1201-8、実施期間 2001年4月～2002年10月、評価資料)

塩酸イリノテカン (CPT-11) 投与後に PD となった転移性結腸・直腸癌を対象（目標症例数 40 例）に、本薬単独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非盲検非対

照試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされ、過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が点滴静注された。

本試験では、140 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 105 例であった。EGFR 陽性例のうち 61 例が組み入れられ、未投与の 4 例を除く 57 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合は 14.3%（95%信頼区間：[4.0%, 32.7%]）であった。

安全性について、生存調査の期限（20■年■月■日）までに 46 例（80.7%）が死亡した。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡及び最終投与後 30 日以内の死亡は各 7 例（12%）であった。最終投与後 30 日以内に死亡した 7 例の死因の内訳は、病勢進行 5 例、原疾患由来の合併症 1 例及び合併症 1 例であり、本薬投与に関連する死亡は報告されていない。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-0144 試験、公表論文 J Clin Oncol 2006; 24: 4914-21、実施期間 20■年■月～継続中<20■年■月時点>、評価資料）

転移巣に対する化学療法（2 レジメン以上、CPT-11、オキサリプラチン（L-OHP）及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む）に PD 又は不耐容、又は術後補助化学療法終了後 6 カ月以内に再発した後、転移巣に対する化学療法（1 レジメン以上、CPT-11、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む）に PD 又は不耐容となった、EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 250 例）に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 40 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされ、過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が点滴静注された。

本試験では、516 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 480 例であった。EGFR 陽性例のうち 350 例が組み入れられ、このうち治験薬が投与された 346 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合は 11.6%（95%信頼区間：[8.4%, 15.4%]）であった。

安全性について、本薬の最終投与から 30 日以内に 79 例（23%）の死亡が認められた。死因の内訳は、病勢進行 64 例、有害事象 13 例（無呼吸 4 例、敗血症 2 例、肝不全 2 例、肺水腫・肺障害 1 例、敗血症・低血圧・無呼吸・肺炎 1 例、心停止 1 例、腸管穿孔 1 例、急性脳症候群 1 例）及び不明 2 例であった。有害事象で死亡した 13 例のうち、本薬との因果関係が否定できないものは肺水腫・肺障害 1 例であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 NCIC CTG CO.17/CA225-025、公表論文 N Engl J Med 2007; 357: 2040-2048、実施期間：2003年■月～20■年■月、評価資料）

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有し、CPT-11 を含む治療及び L-OHP を含む治療が無効又は適応とならない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 500 例）に、BSC 単独と BSC に本薬を上乗せする本薬群と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比較試験が海外 58 施設で実施された。

本薬は週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。なお、過敏症予防のため本薬投与前には塩酸ジフェンヒドラミン 50mg が投与された。

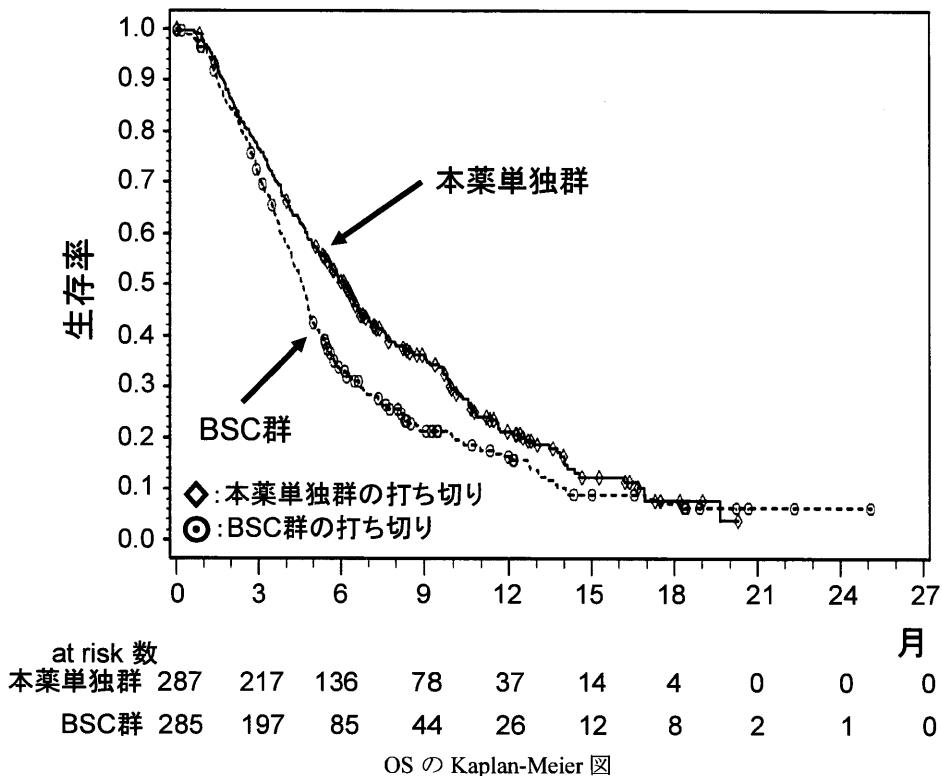
本試験では、1,241 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 981 例であった。EGFR 陽性例のうちランダム化された 572 例（本薬群 287 例、BSC 群 285 例）が有効性解析対象とされた。本薬群 288 例（本薬が投与された BSC 群 1 例を含む）、BSC 群 274 例（BSC 未施行 6 例及び本薬が投与された BSC 群 5 例を除く）計 562 例が安全性解析対象

集団とされた。

有効性について、主要評価項目の全生存期間（Overall Survival: OS）の中央値はBSC群4.6カ月、本薬群6.1カ月であり、有意差が認められた（ $p=0.0046$ 、ECOG Performance Statusを層とした層別log-rank検定）。

OSに関する解析結果

	BSC群 285例	本薬群 287例
死亡数 (%)	234例 (82.1%)	222例 (77.4%)
生存期間中央値	4.6カ月	6.1カ月
P値		0.0046
ハザード比		0.766 (95%信頼区間: [0.637, 0.921])



副次評価項目の無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）の中央値は本薬群及びBSC群で各々1.9カ月及び1.8カ月であり、ハザード比は0.68であった（ $p<0.0001$ 、ECOG Performance Statusを層とした層別log-rank検定）。奏効割合は本薬群6.6%、BSC群0%、奏効期間は本薬群で5.52カ月であった。

治験期間中の死亡は、本薬群224/288例（77.8%）、及びBSC群227/274例（82.8%）に認められた。死因は、本薬群では腫瘍関連死219例、その他5例、BSC群では腫瘍関連死225例、その他2例であった。本薬最終投与後30日以内の死亡は、本薬群では59/288例（20.5%）であった。死因の内訳は、結腸・直腸癌58例、その他（血栓症・塞栓症・呼吸困難）1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

4) 国内第I相試験（試験番号 EMR62202-026/CA225-024、41st, ASCO Annual Meeting 2005, Abst 3209、実施期間 20■年■月～20■年■月、評価資料）

EGFR陽性の進行性固形癌患者を対象（目標症例数各群6例、計30例）に、本薬単独投与の安全性及び忍容性を検討する目的の非盲検非対照試験が国内2施設で実施された。

用法・用量は、本薬を $100\text{mg}/\text{m}^2$ (投与量レベル 1)、 $250\text{mg}/\text{m}^2$ (投与量レベル 2)、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (投与量レベル 3)、又は $500\text{mg}/\text{m}^2$ (投与量レベル 4) 単回点滴静注後、第 2 週目は休薬し、第 3 週以後は $250\text{mg}/\text{m}^2$ (初回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 投与群は 2 回目以降も $100\text{mg}/\text{m}^2$) を週 1 回点滴静注され、投与量レベル 5 として初回 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 週目以後は $250\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回点滴静注することとされた。

本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は投与量レベル 3 の 1 例 (3.3%) に認められた。当該症例の死因は、進行性の肺転移による呼吸不全によるもので、本薬との因果関係は否定された。また、本薬最終投与後 30 日以後の死亡は 6 例 (投与量レベル 1、2、4、5：各 1 例、投与量レベル 3：2 例) で、いずれも病勢進行によるものとされた。

重篤な有害事象は 3 例 (10.0%) 5 件 (Grade 1 の切迫排便、Grade 1 の尿意切迫及び Grade 4 の尿管閉塞の 1 例 (投与量レベル 4)、Grade 3 の肺炎 1 例 (投与量レベル 4)、Grade 4 の呼吸不全 1 例 (投与量レベル 3)) が報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。

DLT 評価期間中に DLT の報告はなく、最高用量の投与量レベル 5 でも MTD に達しなかった。

5) 海外第 I 相試験 (試験番号 EMR62202-028、公表論文 41st ASCO Annual Meeting, 2005 Abst 3632、実施期間 20■年■月～20■年■月、参考資料)

標準治療が不応となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 50 例) に、本薬のレジメンの違いが皮膚の EGFR とそのシグナル伝達に及ぼす影響を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回 (A 群 初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、B 群 初回投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 、C 群 初回投与量 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 、維持投与量 $350\text{mg}/\text{m}^2$) 点滴静注とされた。なお、過敏症予防のため本薬投与前には塩酸ジフェンヒドラミン 50mg 又は同効薬剤が投与された。

本薬が 1 回以上投与された 49 例 (A 群 14 例、B 群 18 例、C 群 17 例) のうち、clinical cut off 日 (20■年■月■日) までの死亡例は 39 例 (A 群 13 例、B 群 14 例、C 群 12 例) であった。死因は病勢進行 37 例及び原疾患に関連した合併症 2 例 (敗血症及び急性呼吸窮迫症候群) であり、本薬との因果関係は否定された。

6) 国内第 II 相試験 (試験番号 EMR62202-049/CA225-259、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月、評価資料)

CPT-11 の治療で PD となり、かつフッ化ピリミジン系薬剤と L-OHP の治療歴を有する EGFR 陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 38 例) に、本薬と CPT-11 併用投与の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回 (初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$) 点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は毎週投与法 (1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 3 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す) 又は 2 週間間隔投与法 (1 回 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 週間間隔で 3 回点滴静注し、その後 3 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す) とされた。過敏症予防のため、すべての被験者に対して本薬投与 30～60 分前に H1 受容体拮抗薬 (塩酸ジフェンヒドラミン経口剤 50mg 等) を投与することとされた。

本試験では EGFR 検査用の検体が提出された 46 例のうち、EGFR 陽性は 44 例 (95.7%) であった。このうち選択基準に合致した 39 例が登録され、本薬が投与された。なお、本試験終了後に 15 例 (38.5%) が継続投与試験に移行した。

有効性について、39 例の腫瘍縮小効果 (判定委員会評価による RECIST に基づく最良総合効果) は CR 0 例、PR 12 例、SD 13 例、PD 14 例、NE 0 例であり、主要評価項目の奏効割合 (CR 及び PR) は 30.8% (95% 信頼区間 : [17.0%, 47.6%]) であった。

安全性について、本試験において、本薬初回投与後 60 日以内又は本薬最終投与後 30 日以

内の死亡例は認められなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-501、公表論文 14th European Cancer Conference,

2007 Abst 3025 他、実施期間 20■年■月～20■年■月<生存期間の cut off 日：20■

年■月>、評価資料）

直前の CPT-11 を含む治療で PD となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 1,000 例）に、本薬と CPT-11 併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 197 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注とされた。CPT-11 は毎週投与法（1 回 125mg/m²、1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）、2 週間間隔投与法（1 回 180mg/m²、2 週間間隔で 3 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）又は 3 週間間隔投与法（1 回 350mg/m²、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）とされた。なお、CPT-11 は PD となった前治療と同じ用法・用量とされた。

本試験では、1,690 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 1,471 例であった。EGFR 陽性例のうち 1,166 例が組み入れられ、本薬が投与された 1,147 例（CPT-11 每週併用群 93 例、2 週間間隔併用群 670 例、3 週間間隔併用群 356 例、その他の併用群 28 例）が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である本薬投与開始 12 週後における無増悪率は 61%（95% 信頼区間：[58%, 64%]）であった。CPT-11 の用法・用量別の無増悪率の内訳は、毎週投与法 61%、2 週間間隔投与法 61%、3 週間間隔投与法 61%、その他の投与法 47% であった。

本試験において、clinical cut off 日（20■年■月■日）までの死亡は 833/1,147 例（72.6%）に認められ、このうち本薬又は CPT-11 の最終投与後 30 日以内の死亡は 151/1,147 例（13.2%）であった。151 例の死因の内訳は、病勢進行 36 例、症状の悪化 75 例、原疾患由来の合併症 16 例、合併症 15 例であった。死亡のうち本薬と関連のある事象は肺塞栓症 1 例、CPT-11 と関連ある事象は腎不全・脱水、下痢、有熱性骨髓無形成・敗血症性ショック、好中球減少性敗血症・脱水・全身健康状態低下各 1 例、及び不明 4 例であった。

8) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-9923、公表論文なし、実施期間 1999 年 10 月～2002 年 2 月、評価資料）

CPT-11 投与により SD 又は PD の転移性結腸・直腸癌患者を対象（独立評価委員会(IRC)により PD と判定された患者を IRC PD 群と定義、目標症例数：IRC PD 群 55 例、non-IRC PD 群 55 例）に、本薬と CPT-11 併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 27 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は毎週投与法（1 回 125mg/m²、1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）、又は 3 週間間隔投与法（1 回 350mg/m²、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）とされた。なお、CPT-11 は、PD となった前治療と同じ用法・用量とされ、過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）を点滴静注された。

本試験では、401 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 292 例であった。EGFR 陽性例のうち 139 例が組み入れられ、未投与の 1 例を除く 138 例（IRC PD 群 83 例、non-IRC PD 群 55 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合（95% 信頼区間）は IRC PD 群 13.3%（95% 信頼区間：[6.8%, 22.5%]）であった。このうち non-IRC PD 群 55 例の奏効割合は 18.2%（95% 信頼区間：[8.0%, 28.4%]）であった。

本試験において、生存調査のカットオフ日（20■年■月■日）までに、138 例中 126 例

が死亡し、このうち本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 12 例、最終投与後 30 日以内（フォローアップ時（20■年■月■日）まで）の死亡は 19 例であった。最終投与後 30 日以内に死亡した 19 例の死因の内訳は、病勢進行 16 例、原疾患由来の合併症 2 例及び合併症 1 例であり、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。

9) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-007、公表論文 N Engl J Med 2004; 351: 337-45、実施期間 2001 年 7 月～2002 年 11 月<生存期間 cut off 日 2003 年 1 月>、評価資料）

CPT-11 を含む治療に不応となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数：単独群 100 例、併用群 200 例）に、本薬単独と本薬及び CPT-11 の併用投与の奏効割合を検討することを目的としたランダム化非盲検試験が海外 56 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は毎週投与法（1 回 125mg/m²、1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）、2 週間間隔投与法（1 回 180mg/m²、2 週間間隔で 3 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）又は 3 週間間隔投与法（1 回 350mg/m²、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）とされた。過敏症予防のため、すべての症例に対し、本薬投与前にテスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が投与された。

本試験では、577 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 474 例であった。EGFR 陽性例のうちランダム化された 329 例（本薬単独群 111 例、本薬/CPT-11 併用群 218 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象とされた。ITT 集団のうち未投与例（併用群）2 例を除いた 327 例（本薬単独群 115 例（本薬/CPT-11 併用群に割り付けられたが、有害事象（重度の過敏症）のため本薬のみ投与された 4 例が本薬単独群に加えられた。）、本薬/CPT-11 併用群 212 例）が安全性解析対象とされた。

なお、本薬単独群で PD となった場合、本試験の第二部では任意で CPT-11 との併用が可能とされ、単独群 111 例中 PD となった 91 例のうち 54 例が第二部に移行し、CPT-11 との併用投与が行われた。

有効性の主要評価項目である IRC による奏効割合は、本薬単独群及び本薬/CPT-11 併用群において各々 10.8%（95%信頼区間：[5.7%, 18.1%]）及び 22.9%（95%信頼区間：[17.5%, 29.1%]）であった。また、各群の奏効割合の差は 12.1%（95%信頼区間：[4.1%, 20.2%]）であった（p=0.0074；Fisher の直接確率検定、p=0.0069；割付け時の層別因子である Karnofsky Performance Status 及び前治療で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）

IRC 評価による奏効割合

症例数		最良総合効果 (n (%))					奏効割合 (%) [95%信頼区間]
		CR	PR	SD	PD	NE	
併用群	218	0	50 (22.9)	71 (32.6)	68 (31.2)	29 (13.3)	22.9 [17.5, 29.1]
単独群	111	0	12 (10.8)	24 (21.6)	59 (53.2)	16 (14.4)	10.8 [5.7, 18.1]

安全性解析対象 327 例（本薬単独群 115 例、本薬/CPT-11 併用群 212 例）において、生存調査のデータカットオフ日（2003 年 1 月 31 日）までの死亡は 214 例（本薬単独群 77 例、本薬/CPT-11 併用群 137 例）であった。死因の内訳は本薬/CPT-11 併用群では病勢進行 121 例、原疾患由来の合併症 9 例、合併症 2 例、CPT-11 関連（下痢・脱水・腎不全）1 例、及び不明 4 例、本薬単独群では病勢進行 70 例、原疾患由来の合併症 4 例、及び合併症 3 例であった。上記の死因のうち本薬との因果関係が否定できないものは、本薬/CPT-11 併用群及び本薬単独群ともに認められなかった。なお、治験薬の初回投与後 60 日以内の死亡は、本薬単独群 11 例、本薬/CPT-11 併用群 19 例、最終投与後 30 日以内の死亡は本薬単独群 20 例、本薬/CPT-11 併用群 29 例であった。

10) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 EMR62202-025/CA225-006、公表論文 14th European Cancer

Conference, 2007 他、実施期間 2003 年 5 月～20■ 年 ■ 月 <cut off 日：20■ 年 ■ 月>、評価資料)

CPT-11 の治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤及び L-OHP による一次治療が無効となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 1,300 例）に、本薬及び CPT-11 併用投与と CPT-11 単独投与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比較試験が海外 221 施設で実施された。

本試験では 2 回の中間解析が実施された。1 回目の中間解析は安全性を評価することを目的に 400 例が組み入れられた時点で実施された。2 回目の中間解析は有効性と安全性を評価することを目的に 800 例が組み入れられ、そのフォローアップが少なくとも 6 週間経過した時点で実施された。有意水準の調整には O'Brien-Fleming のアルファ消費閑数が用いられ、2 回目の中間解析及び最終解析時の有意水準（両側）はそれぞれ 0.000852、0.0497 とされた。

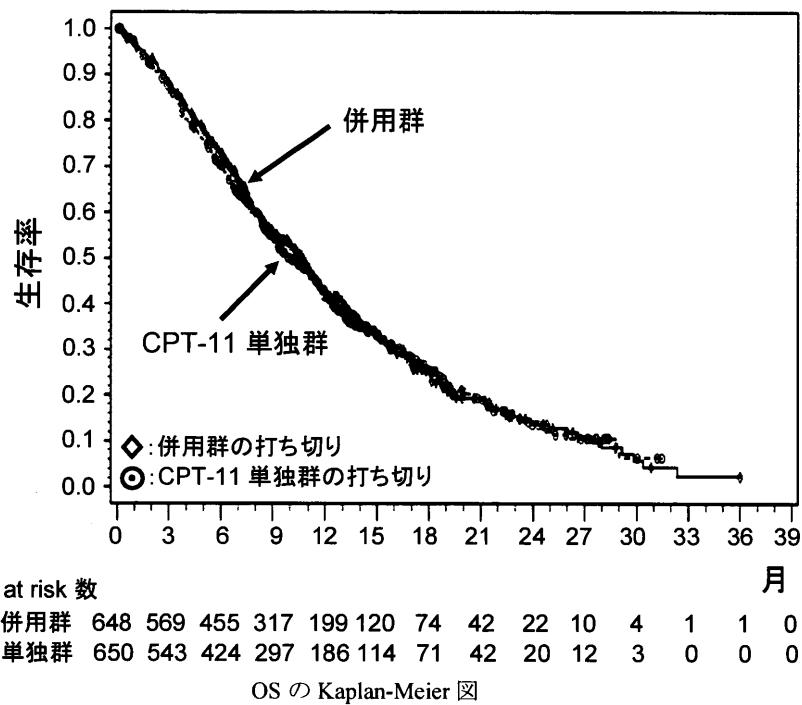
用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注とされた。また、CPT-11 の用法・用量は 3 週間間隔投与法（1 回 350mg/m²、3 週間間隔で 2 回点滴静注を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。）で、本薬投与 60 分後に投与された。なお、過敏症予防のため本薬投与前には塩酸ジフェンヒドラミン 50mg 又は同効薬剤が投与された。また、CPT-11 は 70 歳以上若しくは ECOG PS が 2 又は過去に骨盤部又は腹部の放射線療法を受けた被験者は 300mg/m² が投与された。

本試験では、1,587 例で EGFR のスクリーニング検査が実施され、EGFR 陽性は 1,410 例であった。EGFR 陽性例のうちランダム化された 1,298 例（CPT-11 単独群 650 例、本薬/CPT-11 併用群 648 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、本薬又は CPT-11 が投与された 1,267 例（CPT-11 単独群 629 例、本薬/CPT-11 併用群 638 例。）が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目の OS の中央値は CPT-11 単独群 9.99 カ月、本薬/CPT-11 併用群 10.71 カ月であり、有意差は認められなかった（p=0.975、ECOG Performance Status を層とした層別 log-rank 検定）。

OS に関する最終解析の結果

	CPT-11 単独群 650 例	本薬/CPT-11 併用群 648 例
死亡数 (%)	429 例 (66.0%)	445 例 (68.8%)
MST	9.99 カ月	10.71 カ月
両側有意水準		0.0497
P 値		0.7115
ハザード比		0.975 (95.03%信頼区間：[0.854, 1.114])



副次評価項目の PFS の中央値は、CPT-11 単独群 2.56 カ月及び、本薬/CPT-11 併用群 3.98 カ月であり、ハザード比は 0.692 であった。 $(p < 0.0001)$ 、ECOG Performance Status を層とした層別 log-rank 検定)。奏効割合は CPT-11 単独群 4.2%、本薬/CPT-11 併用群 16.4%、奏効期間は CPT-11 単独群 5.49 カ月、本薬/CPT-11 併用群 5.72 カ月であった。

安全性について、本薬又は CPT-11 の最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬/CPT-11 併用群 57 例、CPT-11 単独群 40 例であった。死因の内訳は、本薬/CPT-11 併用群では腫瘍関連死 37 例 (5.8%)、本薬/CPT-11 の毒性 5 例 [消化器毒性、本薬/CPT-11 等に関連のある毒性 (死因となった毒性は特定されていない)、下痢・心不全・腎不全、血液量減少性ショック、下痢・腎不全]、その他 11 例 (急性骨盤腹膜炎からの敗血症による多臓器不全、敗血症性ショック、肺塞栓症、手術・外因性の肝性昏睡、心代償不全、死因不明、消化管閉塞、肺炎、ニューモシスティス感染、敗血症・嚥下性肺炎・脳血管発作・転移性結腸直腸癌、肺塞栓症) 及び不明 4 例であった。CPT-11 単独群では、腫瘍関連死 29 例、CPT-11 の毒性 2 例 (白血球減少症・敗血症性腎不全、発熱性好中球減少症)、その他 7 例 (大腿骨骨折及び低血圧のための入院先で死亡、敗血症、穿孔性腹膜炎、臨床症状の悪化、偽性腸閉塞・結腸癌、病勢進行・好中球減少性敗血症、病勢進行) 及び不明 2 例であった。上記のうち、本薬又は CPT-11 の毒性と判断された症例以外に、本薬/CPT-11 併用及び CPT-11 単独と因果関係を否定できないものは、各々 2 例 (ニューモシスティス感染、不明 [突然死]) 及び 6 例であった。

11) 海外探索試験 (試験番号 IMCL CP02-0038、公表論文なし、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月、参考資料)

臨床病期IV期の結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 20 例) に、本薬と IFL 療法との併用時の安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回 (初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$)点滴静注とされ、IFL 療法 (CPT-11 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 点滴静注、LV $20\text{mg}/\text{m}^2$ 急速静注、5-FU $500\text{mg}/\text{m}^2$ 急速静注) は週 1 回 4 週間投与後、2 週間休薬された。なお、過敏症予防のためすべての被験者に対し、塩酸ジフェンヒドラミン 50mg が静注された後、テスト用量として本薬 20mg (初回投与量の一部) が点滴静注された。

本試験には 30 例が組み入れられ、全例に本薬が投与された。本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例認められた。当該症例は 68 歳の男性で、151 日後（本薬最終投与 8 日後）に敗血症のため死亡した。敗血症と本薬との因果関係は否定された。

本試験は、承認申請時には 20■ 年 ■ 月カットオフデータが提出されていたが、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点での試験継続中であった 2 例についての追跡調査の結果が提出された。

1 例は 2 サイクル目で PR と評価され、3 サイクル時点での評価が確定した。本被験者は 19 サイクル目で大動脈後結節（retrocaval node）が新規に認められ、病勢進行のために中止されるまで 28 カ月間試験が継続された。もう 1 例は 1 サイクル目で PR と評価され、2 サイクル時点での評価が確定した。本症例は 19 サイクル後にその他の理由（Pathologic confirmation of no evidence of disease）により治療を中止するまで 30 カ月試験が継続された。

12) 海外第 I / II 相試験（試験番号 EMR62202-009、公表論文 Ann Oncol 2005; 17: 450-6、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月 <生存調査のカットオフ日：20■ 年 ■ 月>、参考資料）

EGFR 陽性の進行性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数第 I 期 6～12 例、第 II 期 34 例）に、本薬と 5-FU/LV 及び CPT-11 との併用における有効性、安全性、及び忍容性を検討する目的の非盲検試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、7 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注、5-FU は第 I 期では 1,500mg/m² 又は 2,000mg/m²、第 II 期では 1,500mg/m² を 24 時間持続点滴静注、CPT-11 は 80mg/m²、LV は 500mg/m² とされた。なお、過敏症反応が起きないことを確認するため、すべての症例に対し、本薬投与前にテスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が静注された。

本試験には、61 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。

本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、病勢進行 1 例が認められ、本薬との関連性は否定された。

13) 海外第 II 相試験（試験番号 EMR62202-018、公表論文 J Clin Oncol 2007; 25: 5225-32、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月、参考資料）

EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 40 例）に本薬と FOLFOX 療法の併用における有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注、L-OHP は day1 に 85mg/m²、5-FU は day 1 及び 2 に 400mg/m² 急速静注後 600mg/m² が 22 時間かけて持続静注され、LV は day 1 及び 2 に 200mg/m² 投与された。

本薬が投与された 43 例のうち、データカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに 16 例が死亡した。死因は病勢進行 15 例、肺炎 1 例であり、肺炎と本薬との因果関係は否定された。

14) 海外第 I / II 相試験（試験番号 EMR62202-021、公表論文 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2006 Abst O-019 他、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月 <生存調査の cut off 日：20■ 年 ■ 月>、参考資料）

EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数第 I 期 6～12 例、第 II 期 28 例）に、本薬と FUFOX 療法との併用における有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、5 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降は維持投与量 250mg/m²）点滴静注された。FUFOX 療法は、5-FU（低用量 1,500mg/m² 又は高用量 2,000mg/m²）、LV 500mg/m²、L-OHP 50mg/m² を週 1 回、4 週間投与後、1 週間休薬とされた。

本試験では 49 例に本薬が投与され、3 例が本薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。死因は病勢進行 2 例、不明 1 例であった。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は、病勢進行 1 例のみ、データカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに 19 例が死亡し、死因は病勢進行 17 例、不明 2 例であった。

15) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 CA225-014、公表論文 Abstract and presentation at ASCO GI 2008、実施期間 2003 年 3 月～20■ 年 ■ 月、参考資料）

CPT-11 を含む治療後に PD となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 1,100 例）に、FOLFOX4 療法への本薬上乗せ効果を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外 46 施設で実施された。

用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとされ、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）点滴静注された。L-OHP は day1 に 85mg/m²、5-FU は day1 及び 2 に 400mg/m² 急速静注後 600mg/m² が 22 時間かけて持続静注され、LV は day1 及び 2 に 200mg/m² 投与された。なお、過敏症予防のためすべての被験者に対し、塩酸ジフェンヒドラミン 50mg（又は同効薬剤）を静注後、本薬が点滴静注された。

本試験は、L-OHP が結腸・直腸癌の一次治療として米国で承認されたため、組入れの継続ができなくなったことを理由に 102 例で組入れ終了とされた。

本薬又は FOLFOX4 療法が投与された 100 例のうち、本試験では FOLFOX4 療法群で 3/51 例（5.9%）、本薬併用群で 4/49 例（8.2%）が本薬又は FOLFOX4 療法の最終投与後 30 日以内に死亡した。死因の内訳は本薬併用群では病勢進行 2 例、その他（急性呼吸窮迫症候群、腸管閉塞）2 例、FOLFOX4 群では病勢進行 3 例であった。このうち本薬併用と因果関係が否定できないものは、本薬併用群の腸管閉塞 1 例であった。治験薬投与例の死亡は、本薬併用群 36 例（73%）、FOLFOX4 群 33 例（65%）で、死因は本薬併用群で病勢進行 33 例、急性呼吸窮迫症候群 1 例、腸閉塞 1 例、不明 1 例、FOLFOX4 群で病勢進行 32 例、心障害 1 例であった。

また、参考資料として結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（6 試験）、海外第 I b/II a 相試験（5 試験）、海外第 I / II 相試験（1 試験）、海外第 II 相試験（8 試験）、及び海外第 III 相試験（2 試験）が提出されたが、結腸・直腸癌患者と特段異なる本薬の安全性プロファイルは現時点において認められないものと判断した（4.4 臨床試験で認められた有害事象等の項参照）。

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

今回、国内第 II 相試験成績（EMR62202-049/CA225-259）と欧米で結腸・直腸癌の承認申請に用いた主な臨床試験成績に基づき、2007 年 1 月 31 日に本薬の承認申請が行われた。

機構は、承認申請後に追加提出された、化学療法の前治療歴を有する EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした二つの海外第 III 相試験（EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025）、及び化学療法の治療歴のない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、5-FU/LV 持続静脈内投与に CPT-11 が併用される FOLFIRI 療法に本薬を上乗せする本薬/FOLFIRI 併用群と FOLFIRI 群を比較した海外第 III 相試験（EMR62202-013）は、本薬の結腸・直腸癌患者に対する有効性を評価する上で重要な位置付けの試験成績であると考えた。

しかしながら、申請者は、EMR62202-013 試験の主要評価項目として設定された PFS の成績を基に作成された総括報告書を提出するが、20■ 年第 ■ 四半期に得られる予定の OS に関する成績が得られた後に未治療例に対する本薬の臨床的位置付けについて考案すべきであるとの理由から、今回の申請臨床データパッケージに EMR62202-013 試験成績を含めないとしている。

機構は、現時点で臨床データパッケージに評価資料として提出されていないこと、及び当該試験成績からの本薬の有効性評価が未評価である旨の申請者の説明を踏まえ、EMR62202-013 試験結果の評価はできない状況である。しかしながら、本試験結果は、9th World Congress on Gastrointestinal Cancer Annual Meeting (Barcelona, Spain June 2007)、14th European Cancer Conference (Barcelona, Spain September 2007 Abstract No: 3001)、43rd ASCO Annual Meeting (Chicago, USA June 2007 Abstract No: 4000) 等で既に公表されていることも踏まえると、本薬の一次治療としての評価は、OS を含めた最終解析結果を踏まえた上で行なう必要はあるものの、主要評価項目である PFS の結果は確認されていることから、申請者が試験の信頼性等を確認した上で可及的速やかに評価資料として提出されるべきであると考える。

以上から、機構は、今般の審査においては、有効性については既治療例を対象とした二つの海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025) を中心に評価を行い、国内第Ⅱ相試験 (EMR62202-049/CA225-259 試験) は日本人における安全性と有効性を補完するものと位置付けて評価を行う方針とした。

なお、本薬の一次治療としての使用については、EMR62202-013 試験成績を用いて欧州では 20[■] 年 [■] 月にドイツ Merck KGaA により承認申請が行われており、また、米国では 20[■] 年第 [■] 四半期に予定される EMR62202-013 試験の副次評価項目である OS の成績を踏まえて ImClone Systems Inc により承認申請される予定であると申請者は説明している。

2) 結腸・直腸癌に対する有効性について

上記「1) 審査方針について」の項に記載したとおり、機構は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者での既治療例に対する本薬の有効性を示す重要な試験は二つの海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025) であると考え、有効性についてはこれらを中心に評価することとした。

機構は、提出された臨床試験成績について以下の検討を行った結果、NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験より、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の三次治療における本薬単独投与の有効性が示されていると判断した。

また、二次治療における本薬の有効性については、EMR62202-025/CA225-006 試験で CPT-11 単独群と本薬/CPT-11 併用群が比較検討された。その結果、本薬/CPT-11 併用群では副次評価項目の奏効割合及び PFS は CPT-11 単独群を上回る成績が得られたが、主要評価項目の OS は、本薬/CPT-11 併用群と CPT-11 単独群の群間で有意差が認められなかった。したがって、本薬を CPT-11 と併用した際の有効性は確認されていないと考えた。

さらに、結腸・直腸癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験や海外第Ⅲ相試験では、EGFR 陽性が確認された患者に本薬が投与されていることから、患者選択においては EGFR 検査結果を確認する必要があると考えること、並びに EGFR の検査方法及び EGFR 隆性例に対する本薬の作用発現機序について引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の見解については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(1) 前治療歴別の有効性について

①三次治療としての有効性について

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有し、CPT-11 を含む治療及び L-OHP を含む治療が無効又は適応とならない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、本薬群と BSC 群の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験) では、BSC 群に対する本薬群の OS のハザード比は 0.766 (95% 信頼区間: [0.637, 0.921]) であり、有意差が認められた ($p=0.0046$ 、層別 log-rank 検定)。以上の結果より、機構は、三次治療における本薬単独投与の有効性は示されていると判断した。

しかしながら、国内では本薬単独投与の検討は各種固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験の

みであり、日本人結腸・直腸癌患者における本薬単独投与の有効性は検討されていない。ただし、本薬と CPT-11 併用について検討された国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049/CA225-259 試験）では、三次治療例であることから、日本人結腸・直腸癌患者における本薬の忍容性は CPT-11 併用時にも認められていると考える。また、化学療法が無効となった結腸・直腸癌患者に対する三次治療以後の治療法は確立されていない現状を考え、日本人における三次以後の本薬単独投与治療でも本薬の有効性は期待できると判断した。

②二次治療としての有効性について

・本薬単独投与の有効性

結腸・直腸癌患者における本薬単独投与の有効性及び安全性は、①CPT-11 の治療歴を有し、かつ L-OHP とフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法の治療歴を有する EGFR 陽性患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（EMR62202-007 試験）、②TNM 分類で転移巣を有する臨床病期IV期の患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（IMCL CP02-0141）、③CPT-11、L-OHP、フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（IMCL CP02-0144 試験）で検討された。各試験の有効性の結果は、下表のとおりである。

二次治療又はそれ以降における本薬単独投与の臨床試験成績（有効性解析対象集団）（承認申請時）

試験番号	例数	奏効割合		PFS（月）		OS（月）	
		%（例数）	95%CI	中央値	95%CI	中央値	95%CI
EMR62202-007（単独投与群）	111	10.8（12）	5.7, 18.1	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1
IMCL CP02-0141	57	8.8（5）	2.9, 19.3	1.4	1.3, 2.8	6.4	4.1, 10.8
IMCL CP02-0144	346	11.6（40）	8.4, 15.4	1.4	1.4, 2.1	6.6	5.6, 7.6

・FOLFOX4 併用投与の有効性

CPT-11 を含む治療後に PD となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法への本薬上乗せ効果を検討する目的のランダム化非盲検比較試験の海外第Ⅲ相試験（CA225-014 試験）が実施されたが、L-OHP が結腸・直腸癌の一次治療として米国で承認されたため、患者の組み入れが継続できなくなったことを理由に 102 例で組み入れは終了された。したがって、本薬の FOLFOX4 への上乗せ効果について検証的な成績は得られていない。

・CPT-11 との併用投与の有効性

結腸・直腸癌患者における本薬と CPT-11 との併用投与の有効性及び安全性は、①CPT-11 で PD となり、L-OHP とフッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性患者を対象とした国内第Ⅱ相試験、②CPT-11 を含む治療に不応となった EGFR 陽性患者を対象とした海外 EMR62202-007 試験、③CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の進行性患者を対象とした（IMCL CP02-9923 試験）、④CPT-11 の治療歴を有する EGFR 陽性の転移性患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（EMR62202-501 試験）において各々検討された。各試験の有効性の結果は、下表のとおりである。

本薬/CPT-11 併用投与の臨床試験成績

試験番号	例数	奏効割合		PFS（月）		OS（月）	
		%（例数）	95%CI	中央値	95%CI	中央値	95%CI
国内							
EMR62202-049/CA225-259	39	30.8（12）	17.0, 47.6	4.1	2.7, 5.1	-	-
海外							
EMR62202-007（併用投与群）	218	22.9（50）	17.5, 29.1	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	15.2（21）	9.7, 22.3	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
EMR62202-501	1,147	-	-	3.3	3.0, 3.9	9.2	8.6, 9.8

・本薬単独投与と CPT-11 併用投与との有効性の比較

海外第Ⅱ相試験（EMR62202-007）では、本薬単独投与と本薬/CPT-11 併用投与との有効性が探索的に比較された。

本薬単独群と本薬/CPT-11 併用群の奏効割合の差（95%CI）は、ITT 集団（IRC 評価）では 12.1%（4.1, 20.2%）であり、IRC-PD 集団では 11.1%（0.2, 22.0%）であった。

ITT 集団における TTP 中央値は本薬/CPT-11 併用群では 4.1 カ月、及び本薬単独群では 1.5 カ月であり、ハザード比（95%信頼区間）は 0.54（0.42, 0.71）であった（ $p<0.0001$ 、log rank 検定）。IRC-PD 集団における TTP 中央値は本薬/CPT-11 併用群では 4.0 カ月、及び本薬単独群では 1.5 カ月であり、ハザード比は 0.52（95%信頼区間：[0.37, 0.73]）であった（ $p<0.0001$ 、log rank 検定）。

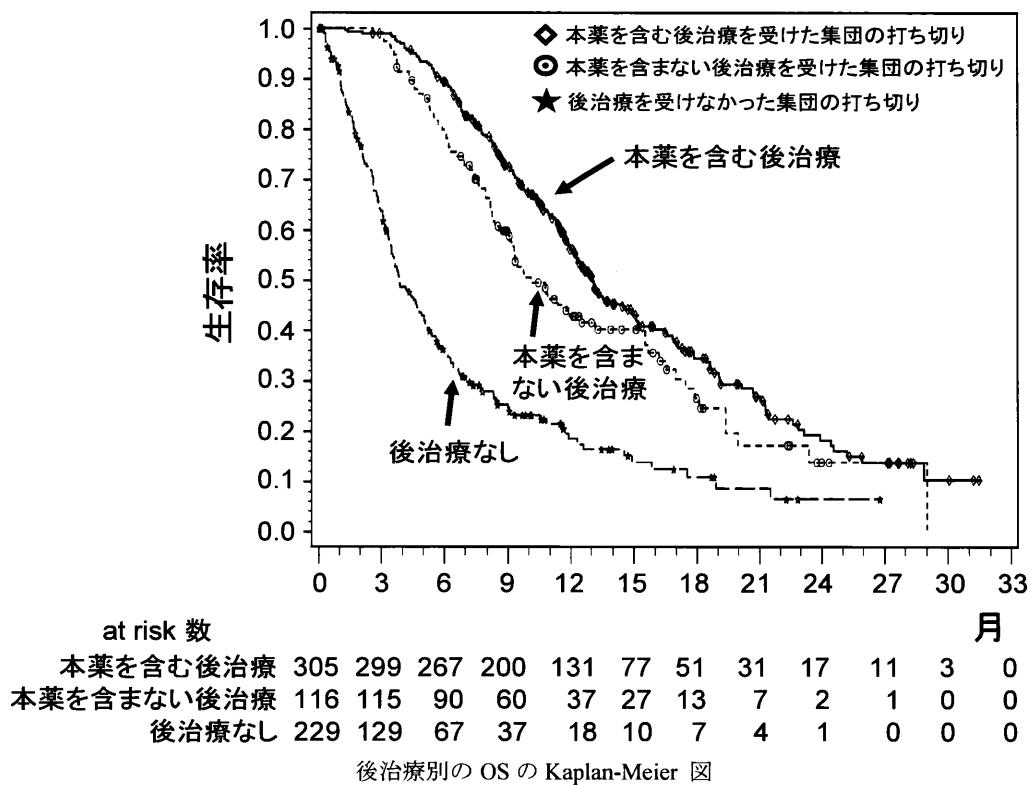
以上の結果から、本薬単独投与と比較し、本薬/CPT-11 併用投与に有効性が期待され、海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006）が開始された。

海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006）は、CPT-11 の治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤及びL-OHP による一次治療が無効となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、本薬/CPT-11 併用投与と CPT-11 単独投与との二次治療での有効性及び安全性を検討することを目的とした試験である。本薬/CPT-11 併用群と CPT-11 単独群の OS 中央値はそれぞれ 10.71 カ月、9.99 カ月であり、有意差は認められなかった（ $p=0.7155$ 、層別 log-rank 検定）。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006）において、主要評価項目の OS に有意差が認められなかった理由として下記の解析・考察を行っている。

EMR62202-025/CA225-006 では、担当医師の判断により CPT-11 単独群の 46.9%、本薬/CPT-11 併用群の 11.3% の症例に対して、後治療として本薬単独投与又は本薬/CPT-11 併用投与が行われた。この後治療に起因する交絡の可能性を考え、探索的な解析を行った。

CPT-11 単独群で、後治療として本薬を単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬と併用投与した症例 305 例と後治療として本薬を含まない抗悪性腫瘍薬を投与した症例 116 例の OS の中央値を算出した結果、本薬を含む後治療が施行された症例の方がやや長かった（それぞれ 13.04 カ月 [95%CI : 12.16, 14.95]、10.12 カ月 [95%CI : 9.00, 13.17]）。また、後治療を施行しなかった症例（229 例）の OS の中央値は 3.88 カ月 [95%CI : 3.45, 4.93] であった。後治療別の OS の Kaplan-Meier 曲線は、下図のとおりである。



また、副次評価項目である PFS（中央値）は、本薬/CPT-11 併用群において有意な延長が認められた（本薬/CPT-11 併用群 3.98 カ月 vs. CPT-11 単独群 2.56 カ月、ハザード比 0.692 [95%CI : 0.617, 0.776]、 $p<0.0001$ ；層別 log-rank 検定）。

以上から、主要評価項目である OS では本薬/CPT-11 併用群と CPT-11 単独群に有意差が認められなかったものの、これは後治療の影響が考えられること、PFS 及び奏効割合は群間で有意差が認められたことより、CPT-11 の治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤と L-OHP による一次治療が無効となった転移性結腸・直腸癌患者に対する本薬の二次治療としての臨床的位置付けは示されていると考える。

機構は、本薬の二次治療としての有効性を以下のように考える。

米国及び EU では、本薬/CPT-11 併用投与は CPT-11 を含む化学療法に不応となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌を效能・効果として承認されている。ただし、米国及び EU の承認時点では EMR62202-025/CA225-006 試験は実施中であったため、当該試験成績は提出されていなかった。

海外 EMR62202-025/CA225-006 試験では、本薬/CPT-11 併用群の奏効割合が CPT-11 単独群の約 4 倍（本薬/CPT-11 群 16.36%、CPT-11 単独群 4.15%）であり、PFS の中央値に有意差が認められている。また、海外 EMR62202-007 試験では、本薬/CPT-11 併用投与の奏効割合は本薬単独投与よりも高い傾向が認められている。国内 EMR62202-049/CA225-259 試験では、日本人における本薬/CPT-11 併用投与の忍容性は確認されている。また、NCCN ガイドラインでは（4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料「4）本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）、CPT-11 を含む化学療法に不応となった EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者に対する二次治療として CPT-11 と本薬を併用することは標準的治療として位置付けられている。

しかしながら、海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006）で、二次治療における CPT-11 への本薬の上乗せ効果が主要評価項目である OS で検証されなかった。申請者は、探索的に後治療別の OS を比較しているが、機構は、探索的な当該解析結果から本薬の有効性を評価

することは困難であると考える。したがって、機構は、本薬の二次治療におけるCPT-11への上乗せ効果のエビデンスは示されていないと考える。加えて、二次治療における本薬単独投与の有効性について、CPT-11を含む化学療法に不応となったEGFR陽性の結腸・直腸癌患者を対象とした本薬単独投与と本薬/CPT-11併用の検討（EMR62202-007試験）は、探索的な試験成績にとどまっており、提出された資料からは、二次治療として本薬単独投与を推奨する十分なエビデンスは得られていないと考える。

以上から、機構は、当該領域の現在の国内治療体系は主にFOLFOXレジメンが一次治療として用いられ、二次治療ではCPT-11単独又はCPT-11含有レジメン（FOLFIRI等）が使用されていると認識している。当該治療段階での本薬の使用については、推奨できるエビデンスは得られていないと考える。以上の機構見解については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 日本人における有効性について

海外第III相試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025及びEMR62202-025/CA225-006）における人種別の有効性は下表のとおりである。機構は、有効性の評価対象とした各試験のサブグループ解析から、例数が限られているため明確な比較は困難であるが、アジア人が他の人種に比べて有効性が大きく劣ることはないことを確認した。

人種別有効性（NCIC CTG CO.17/CA225-025試験及びEMR62202-025/CA225-006試験）

	人種	NCIC CTG CO.17/CA225-025			EMR62202-025/CA225-006		
		本薬群	BSC群	ハザード比	本薬/CPT-11併用	CPT-11単独	ハザード比
OS中央値 [95%CI]* (ヶ月)	白人	6.1 [5.4, 6.7] 258例	4.5 [4.1, 4.8] 250例	0.781 [0.643, 0.948]	10.8 [10.05, 11.47] 589例	10.4 [9.26, 11.50] 600例	0.98 [0.85, 1.13]
	黒人	1.8 [1.0, 4.2] 5例	3.6 [0.8, 5.7] 5例	2.149 [0.463, 9.983]	8.6 [6.18, 11.17] 29例	8.2 [4.70, 13.96] 24例	1.02 [0.53, 1.98]
	アジア人	10.1 [4.7, 16.7] 20例	5.1 [4.5, 8.8] 25例	0.700 [0.323, 1.516]	12.2 [4.37, 19.25] 19例	6.4 [5.29, 11.73] 16例	0.57 [0.22, 1.47]
	その他	16.2 [-] 4例	4.7 [2.3, 12.7] 5例	0.000 [0.000, -]	7.9 [5.95, -] 11例	9.3 [2.92, 18.50] 10例	0.91 [0.27, 3.01]
PFS中央値 [95%CI]* (ヶ月)	白人	1.9 [1.8, 2.1] 258例	1.8 [1.8, 1.9] 250例	0.678 [0.565, 0.813]	4.0 [3.35, 4.21] 589例	2.6 [2.17, 2.69] 600例	0.70 [0.62, 0.79]
	黒人	1.2 [1.0, 1.6] 5例	1.8 [0.8, 3.1] 5例	7.206 [0.766, 67.82]	2.8 [2.60, 5.09] 29例	1.7 [1.41, 2.69] 24例	0.51 [0.28, 0.92]
	アジア人	2.3 [1.8, 4.7] 20例	2.1 [1.6, 4.2] 25例	0.706 [0.368, 1.353]	2.6 [1.58, 5.42] 19例	2.5 [1.25, 3.98] 16例	0.60 [0.29, 1.25]
	その他	5.5 [2.0, -] 4例	1.9 [1.6, 2.3] 5例	0.104 [0.012, 0.939]	3.9 [1.48, 4.99] 11例	1.9 [1.38, 3.91] 10例	0.62 [0.23, 1.64]
奏効割合	白人	6.59% 17/258例	0% 0/250例	-	16.98% 100/589例	4.33% 26/600例	-
	黒人	0% 0/5例	0% 0/5例	-	6.90% 2/29例	0% 0/24例	-
	アジア人	10.0% 5/20例	0% 0/25例	-	15.79% 3/19例	0% 0/16例	-
	その他	0% 0/4例	0% 0/5例	-	9.09% 1/11例	10.00% 1/10例	-

*:Kaplan-Meier法による推定

また、各試験における奏効割合は下表のとおりである。

海外第II相試験（EMR62202-007）の結果からは、本薬/CPT-11併用群がCPT-11単独群に比べて奏効割合が高いことが示された（併用群 22.9%[95%CI; 17.5%, 29.1%]及び単独群 10.8%[95%CI; 5.7%, 18.1%]、群間差 12.1%[95%CI; 4.1%, 20.2%]、p=0.0074; Fisherの直接確率検定、p=0.0069; 層別CMH検定）。

海外CPT-11併用第III相試験（EMR62202-025/CA225-006）の結果からは、前記のように、CPT-11単独群に比べて、本薬/CPT-11併用群が約4倍の奏効割合を示している。海外第II相臨床試験（EMR62202-007、IMCL CP02-9923）の奏効割合もEMR62202-025/CA225-006の結

果と大きく異なる成績であった（下表）。

各試験における最良総合効果と奏効割合（ITT 集団）

	試験名	（%）					症例数	奏効割合 [95%CI] (%)
		CR	PR	SD	PD	NE		
併用群	EMR 62202-049 / CA225-259	0	30.8	33.3	35.9	0	39	30.8 [17.0-47.6]
	EMR62202-007	0	22.9	32.6	31.2	13.3	218	22.9 [17.5-29.1]
	IMCL CP02-9923	0	13.3	39.8	34.9	12.0	83	13.3 [6.8-22.5]
	EMR62202-025/CA225-006	1.4	15.0	45.1	26.9	11.7*	648	16.36 [13.59-19.44]
単独群	EMR62202-007	0	10.8	21.6	53.2	14.4	111	10.8 [5.7-18.1]
	IMCL CP02-0141	0	14.3	25.0	53.6	7.1	28	14.3 [4.0-32.7]
	IMCL CP02-0144	0	11.6	31.8	46.2	10.4	346	11.6 [8.4-15.4]
	NCIC CTG CO.17/CA225-025	0	6.6	29.3	46.3	17.8*	287	6.6% [4.0-10.2]
対照群	EMR62202-025/CA225-006 (CPT-11 単独群)	0.2	4.0	41.7	37.4	16.8*	650	4.15% [2.75-5.99]
	NCIC CTG CO.17/CA225-025 (BSC 群)	0	0	10.2	54.4	35.4	285	0

* : 未投与、評価不能、不明を含む

本薬/CPT-11 併用について検討された国内第Ⅱ相試験（EMR 62202-049 / CA225-259）の奏効割合は 30.8%[95%CI; 17.0%, 47.6%] であり、海外臨床試験で得られた奏効割合よりもやや高かった。

機構は、国内外の臨床試験の奏効割合の違いが認められた理由について、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

奏効割合は、前化学療法のレジメン数、種類が影響を与えるため、前化学療法歴（CPT-11 及び L-OHP）がほぼ同様であった海外第Ⅱ相試験 EMR62202-007 と比較することが適切と考える。両試験の有効性の結果は、症例数と奏効割合に対する 95%信頼区間の重なりを考慮した場合、日本人と外国人における本薬/CPT-11 併用における奏効割合が同程度であることを示している。

機構は以下のように考える。

前記のように、海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006）において、副次評価項目の奏効割合は CPT-11 単独群に比べて本薬/CPT-11 併用群で約 4 倍（16.36%（106/648 例）[95%CI: 13.59%, 19.44%] vs. 4.15%（27/650 例）[95%CI: 2.75%, 5.99%]）、 $p < 0.0001$ ； CMH 検定）高値を示したもの、本薬の CPT-11 への上乗せによる OS の延長が示されなかったことを踏まえると、本薬/CPT-11 併用の奏効割合が日本人患者と外国人患者では同程度であるという申請者の回答を踏まえても、日本人において本薬/CPT-11 併用投与が OS の延長に寄与するとは考え難い。以上から、機構は、日本人においても、本薬の CPT-11 への上乗せ効果については不明であると判断した。

3) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象には、infusion-related reaction、発疹、皮膚障害、心毒性（うつ血性心不全）、間質性肺疾患（ILD）、消化管障害、低マグネシウム血症を含む電解質異常、血栓・塞栓症、創傷治癒遅延、眼障害（角膜炎）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申請者が実施している安全性に関する情報収集の結果等、新たに得られた情報は、国内の医療現場に対して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する。

(1) infusion-related reaction

国内 EMR62202-049/CA225-259 試験では「infusion-related reaction」（本薬投与当日に発現した発熱、呼吸困難及び悪寒含む。）は、初回投与時に 12.8% (5/39 例、すべて発熱)、初回投与を含む全投与時には 23.1% (9/39 例、発熱 8 例、悪寒及び呼吸困難 1 例) の症例に発現したが、Grade 3 以上の事象は認めなかった。

海外第Ⅱ相試験では、「過敏症反応（該当する COSTART 用語：アレルギー反応、アナフィラキシー様反応）」は、EMR62202-007 及び IMCL CP02-9923 試験の本薬/CPT-11 群で 3.7% (13/350 例)、EMR62202-007 及び IMCL CP02-0141 試験の本薬単独群で 5.8% (10/172 例)、IMCL CP02-0144 試験で 7.5% (26/346 例) に報告され、これらの事象が認められた症例のうち、各々 10 例、9 例、22 例で本薬との因果関係が否定されなかった。

また、EMR62202-501 試験では、「infusion-related reaction」（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、アナフィラキシー様ショック、薬物過敏症、低血圧（以上、発現時期不問）、急性心筋梗塞、急性呼吸不全、狭心症、無呼吸、気管支閉塞、気管支痙攣、心不全、心肺不全、悪寒、間代、痙攣、チアノーゼ、呼吸困難、安静時呼吸困難、呼吸困難増悪、労作性呼吸困難、てんかん、異常高熱、過敏症、低酸素症、注入に伴う反応、意識消失、心筋梗塞、心筋虚血、起坐呼吸、発熱、呼吸窮迫、呼吸不全、ショック、突然死、失神（以上、本薬初回投与日発現のみ））は、15.4% (177/1,147 例) に発現し、うち 27 例 (2.4%) が Grade 3 以上の事象とされた。「infusion-related reaction」が発現した 177 例のうち発現時期不明の 52 例を除く 125 例では、事象発現までの時間（中央値）は 107 分で、74 例 (59.2%) が本薬投与 3 時間以内に発現した。

海外 EMR62202-025/CA225-006 試験の本薬/CPT-11 群では、「infusion-related reaction」は CPT-11 群よりも多く認められた (8.5% (54/638 例) vs. 4.3% (27/629 例))。

海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験では、「過敏症反応」（アレルギー反応、アナフィラキシー様反応、又は投与初日に発現するアレルギー反応、アナフィラキシー様反応、発熱、悪寒、悪寒及び発熱、呼吸困難）は、本薬群のみに 20.1% (58/288 例) 発現し、うち 13 例 (4.5%) が Grade 3 以上とされた。

機構は、上記の結果から以下のように考える。キメラ抗体製剤の投与に伴うアレルギー反応の発現は高率であり、ヒト/マウスキメラ抗体のリツキシマブ（遺伝子組換え）（平成 13 年 4 月 24 日付衛研発第 2458 号リツキサン注 10mg/mL 審査報告書）は、抗アレルギー薬の前投与後に投与していることを踏まえると、本薬においても同様の処置を適切に行い、また、投与開始初期では、アナフィラキシーショック等に備え、緊急時に対応できる管理下で投与する必要があると考える。

(2) 発疹、皮膚障害

EGFR を標的とした既存の薬剤では、正常皮膚の EGFR も標的となると考えられ、重篤な皮膚障害が多く発現することが知られている。EGFR チロシンキナーゼを主な標的としたゲフィチニブ及びエルロチニブでも、皮膚障害が高頻度に発現している（平成 14 年 5 月 9 日付衛研発第 2685 号イレッサ錠 250 審査報告書、平成 19 年 7 月 18 日付タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg 審査報告書）。

固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（EMR62202-026/CA225-024）では、本薬を週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²）投与された 6 例全例に「皮膚および皮下組織障害（SOC）」が認められ、その内訳は、ざ瘡様皮膚炎 (5 例、83.3%)、皮膚乾燥 (4 例、66.7%)、皮膚反応 (3 例、50.0%)、発疹 (2 例、33.3%)、及びそう痒症 (1 例、16.7%) であった。これらの 15 件の有害事象の転帰は、3 件が回復、4 件が継続していたが治療されず、8 件が治療された。投与量レベル 4 (初回投与量 500mg/m²、2 週目休薬後、第 3～8 週にかけて週 1 回 250mg/m² 投与) の 1/6 例で、本薬投与 1 週目に Grade 3 のざ瘡様皮膚炎が発現した。

国内 EMR62202-049/CA225-259 試験では、「ざ瘡様皮疹」(ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、発疹、丘疹) は 38/39 例 (97.4%) に発現した。この内訳は、ざ瘡 (34 例、87.2%)、発疹 (24 例、61.5%)、皮膚乾燥 (20 例、51.3%)、そう痒症 (18 例、46.2%)、ざ瘡様皮膚炎 (3 例、7.7%)、丘疹 (1 例、2.6%) であり、Grade 3 以上はざ瘡 2 例 (5.1%) であった。転帰は、「ざ瘡様皮疹」が発現した 27/38 例 (71.1%) が未回復、11/38 例 (28.9%) が本薬最終投与前に回復した。

海外臨床試験では、「ざ瘡様皮疹 (該当する MedDRA 用語：ざ瘡、膿疱性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、毛包炎、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹、そう痒性皮疹、皮膚剥離、皮膚色素過剰、毛細血管拡張症、乾燥症)」に分類される有害事象の発現状況は、EMR62202-501 試験では 75.5% (866/1,147 例)、及び EMR62202-025/CA225-006 試験の本薬/CPT-11 群では 82.9% (529/638 例) であった。このうち Grade 3 以上の事象は各々 13.3% (153/1,147 例)、及び 8.8% (56/638 例) に認められた。CPT-11 単独群の「ざ瘡様皮疹」は 15.3% (82/629 例) 及び、Grade 3 以上は 0.5% (3/629 例) であり、「ざ瘡様皮疹」の発現率は本薬/CPT-11 群で高かった。

また、NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験における皮膚毒性 (NCI-CTC Version 2.0、発疹/落屑) の発現状況は、本薬群 88.5% (255/288 例) 及び、BSC 群 16.1% (44/274 例) であり、Grade 3 以上の皮膚毒性は各々 11.8% (34/288 例)、及び 0.4% (1/274 例) であった。また、本薬群では 3 例が重篤と判断され、1 例が投与中止に至った。

国内 EMR62202-049/CA225-259 試験の「ざ瘡様皮疹」の発現時期 (中央値) は 7.0 日 (範囲 1~31 日) であった。また、本薬初回投与後から 1 週間以内に「ざ瘡様皮疹」が発現した症例は EMR62202-501 試験では 26.4% (229/866 例)、EMR62202-025/CA225-006 試験の本薬/CPT-11 群では 30.0% (149/496 例) であり、比較的投与早期からの発現が認められた。

機構は、本薬投与中の有害事象として高率に認められる皮膚毒性は注意すべき事象であることから、本事象発現時には減量・休薬を含めた適切な対応を行うこと、及び必要に応じて皮膚科を受診するよう患者を指導することを医療現場に注意喚起を行うことが必要と考える。さらに、皮膚毒性を理由に減量して投与を再開した時にも重度の皮膚障害が再度発現している症例が認められる (4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料「6) 用法・用量について」の項参照) ことから、投与再開時には本薬投与の必要性を検討し、細心の注意が必要と考える。

(3) 心毒性 (うつ血性心不全)

国内 EMR62202-049/CA225-259 試験では、心不全に該当する有害事象は発現していない。海外 EMR62202-025/CA225-006 試験では、心毒性は、本薬/CPT-11 併用群及び CPT-11 群で各々 5.0% (32/638 例) 及び 2.5% (16/629 例) 発現し、このうち Grade 3 以上の事象は各々 1.8% (12/638 例) 及び 1.1% (7/629 例) であった。心毒性関連の死亡は、本薬/CPT-11 群のみに 2 例 (心不全、突然死) 認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験では、心血管関連事象は本薬群及び BSC 群で各々 39.2% (113/288 例) 及び 32.5% (89/274 例) に発現し、このうち Grade 3 以上の事象は各々 10.1% (29/288 例) 及び 11.7% (32/274 例) であった。心血管関連事象による死亡は、本薬群のみに 1 例認められた (血栓塞栓症 [肺塞栓症]) が、本薬との因果関係は否定された。

米国添付文書では、警告欄に「放射線療法及び ERBITUX で治療した頭頸部扁平上皮癌患者の 2% (4/208 例) に心肺停止又は突然死が発現したが、放射線療法単独で治療した患者 212 例には発現しなかった。致死的事象は ERBITUX の最終投与後 1~43 日以内に発現した。冠動脈疾患、うつ血性心不全、及び不整脈の既往を伴う頭頸部癌患者において、放射線療法と ERBITUX を併用する場合は注意すること。本事象の病因は不明であるが、ERBITUX による治療中及び治療後に、血清マグネシウム、カリウム、及びカルシウムを含む血清電解質を厳重にモニターすることが推奨される。」との記載がある。

機構は、米国における本薬の頭頸部扁平上皮癌に対する適応症が承認される際に、米国食品医薬品局（FDA）から製造販売後の検討事項（post-marketing commitment）の一つとして、心筋梗塞、うつ血性心不全及び不整脈に関する市販後安全性調査を要請された経緯、及びその後の対応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。

頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外 IMCL CP02-9815/EMR 62202-006 試験において、本薬/放射線併用群で認められた突然死の症例が放射線単独群に比較して、治療群間に明らかな不均衡（本薬/放射線併用群 4 例、放射線単独群 1 例）が認められる懸念があるとの意見が FDA から示された。ImClone Systems 社は 20[■] 年の安全性データベースに基づく心血管系有害事象に関する第一年次報告書を 20[■] 年に FDA に提出し、20[■] 年の第二年次報告書は、20[■] 年 1 月に FDA に提出する予定である。20[■] 年の臨床試験データにおける検索結果は以下のとおりである。

20[■] 年及び 20[■] 年に実施された各 15 及び 24 の IND 臨床試験において、計 2,773 例及び 2,298 例の患者が本薬単独投与、又は化学療法及び放射線療法、若しくはそのいずれかとの併用が行われ、20[■] 年中には 7/15 の試験が完了し、20[■] 年には 8/24 の試験が完了した。これらの試験に組み入れられた患者のうち、20[■] 年には 29 例に致死的な心血管系有害事象の発現が認められた。これらの症例の内訳は 23 例（心肺停止 10 件、心停止 3 件、心筋梗塞 2 件、心不全、心虚血、心代償不全、大動脈狭窄、呼吸困難〔うつ血性心不全の可能性あり〕及び低血圧並びに原因不明による突然死及び死亡各 1 件）は本薬投与患者であり、6 例は治験実施計画書の規定に基づき本薬未投与患者であった。20[■] 年に実施した 24 の IND 臨床試験において、第一年次報告書提出後に、新規に認められた致死的な心血管系有害事象計 27 件のうち、20 件（心筋梗塞 6 件、心停止 4 件、心肺停止 4 件、心不全・心肺不全 2 件、心房細動、上室性頻脈、心筋炎及び原因不明の死亡各 1 件）は本薬投与患者であり、7 例は治験実施計画書の規定に基づき本薬未投与患者であった。

市販後自発報告及び資料報告データにおける検索では、各適応症に対して本薬単独、又は化学療法及び放射線療法若しくはそのいずれかとの併用が施行された患者のうち、2006 年には計 6 件の致死的な心血管系有害事象（心筋梗塞 3 件、心停止 2 件及び心肺停止 1 件）、2007 年には計 7 件（心筋梗塞又は急性心筋梗塞 3 件、心肺停止 2 件、心室性頻脈 1 件、突然死 1 件）の致死的な心血管系有害事象の市販後自発報告がなされた。米国における 2006 年及び 2007 年の致死的な心血管系有害事象の市販後自発報告の割合は各々 0.028%（21,517 例中 6 例）及び 0.026%（23,553 例中 6 例）と推定された。

また、申請者は、以下の理由から、致死的な心血管系有害事象の推定報告率に増加は認められなかつたが、今後も進行中の安全性調査及び FDA の製造販売後の検討事項（Post-Marketing Study Commitment）の一環として、致死的な心血管系有害事象報告に関して綿密な監視を継続する予定であると説明している。

- ・ 20[■] 年中に試験を完了したランダム化比較試験の安全性データの解析から、致死的な心血管系に関連する事象及び突然死の発現率は、本薬群と対照群で同様であることが示され、本薬の曝露と致死的な心血管系に関連する事象との間に明らかな用量相関性は認められなかつたこと。
- ・ 直接の死因は腫瘍の進行に起因する場合が多かつたこと。
- ・ 2004 年 2 月 12 日に本薬が米国で承認されて以来、死亡の転帰を辿る心血管系有害事象計 17 件が米国市販後報告システムから報告されており、本薬が投与されたと推定される 63,061 例の患者数に基づくと、米国における致死的な心血管系有害事象の市販後の累積自発報告の割合は 0.027%（17/63,061 例）であること。

機構は、海外と同様、国内においても心血管系有害事象は製造販売後調査で綿密な監視を行う必要があると考える。

（4）呼吸器障害、ILD

EGFR チロシンキナーゼを主な標的としたゲフィチニブ及びエルロチニブにおいて、ILD の発症が日本人における安全性上の懸念とされている（平成 14 年 5 月 9 日付衛研発第 2685 号イレッサ錠 250 審査報告書、平成 19 年 7 月 18 日付タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg 審査報告書）。

海外 EMR62202-025/CA225-006 試験では、呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類された重篤な有害事象は、本薬/CPT-11 群 4.1%（26/638 例）及び CPT-11 群 3.0%（19/629 例）に発現し、このうち Grade 3 以上の事象は各々 3.1%（20/638 例）及び 2.1%（13/629 例）であった。呼吸器毒性関連の死亡は本薬/CPT-11 群に 1 例（呼吸不全）認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験では、呼吸器関連有害事象は本薬群 61.1%（176/288 例）及び BSC 群 52.6%（144/274 例）に発現し、このうち Grade 3 以上の事象は各々 17.7%（51/288 例）及び 14.6%（40/274 例）であった。呼吸器関連有害事象による死亡は、各群とも 1 例ずつ認められた（ともに呼吸困難）。本薬群の 1 例が本薬最終投与 6 日後に血栓症/塞栓症及び呼吸困難により死亡したが、当該事象は責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

海外 IMCL CP02-0144 試験の 1 例が、びまん性肺胞障害及び肺水腫による呼吸不全で死亡したが、当該事象は本薬との因果関係が否定されなかった。

国内 EMR62202-049/CA225-259 試験では、28.2%（11/39 例）に呼吸障害に分類される有害事象が発現し、このうち Grade 3 以上の事象は肺炎の 1 例であった。本症例は胸部画像診断において肺線維症（Grade 1）が認められたため、本薬 12 回投与後に試験中止とされた。中止後に治験責任医師が本症例の全胸部 CT 画像を再評価した結果、本薬投与前から肺線維症を合併していたと評価された。治験責任医師によって、本薬との因果関係は否定されなかった。

転移性結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験において、ILD として検索された有害事象の発現状況は下表のとおりである。

結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験において ILD として検索された有害事象の発現状況

試験番号	本薬が投与された群	对照群
EMR62202-026*	0%（0/30 例）	—
EMR62202-049/CA225-259*	2.6%（1/39 例）	—
EMR62202-007**	0%（0/327 例）	—
IMCL CP02-0141**	0%（0/57 例）	—
IMCL CP02-0144**	0%（0/346 例） †	—
IMCL CP02-9923**	1.5%（2/138 例）	—
EMR62202-501*	0.3%（3/1,147 例）	—
EMR62202-025/CA225-006*	0%（0/638 例）	0.2%（1/629 例）
NCIC CTG CO.17/CA225-025 †	0%（0/288 例）	0.4%（1/274 例）
計	0.2%（6/3,010 例）	—

* MedDRA でコーディングした試験

** COSTART でコーディングした試験

† NCI-CTC でコーディングした試験

‡ COSTART PT で特定された事象はないが、MedDRA PT で“間質性肺疾患”に該当する事象が 1 例（症例番号：04-01#）認められた。

PSUR6 のデータ集積期間（2006 年 12 月 1 日～2007 年 11 月 30 日）に市販後の症例報告（自発報告、文献、当局報告）として、転移性結腸・直腸癌患者 24 例に重篤な ILD が報告された。その内訳は、MedDRA PT の ILD 20 例、肺臓炎 3 例、肺線維症 1 例であった。

機構は、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験において ILD を発現した症例の背景を確認したところ、申請者は以下のように回答した。

ILD の発現時期

試験	年齢	性別	主な既往歴／合併症	初回投与から ILD 診断日までの日数	ILD 発現までの本薬投与回数	転帰
IMCL CP02-9923	72	白人・男	肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、石綿肺症、脱毛症、右上腹部痛、胸やけ、関節炎、虫垂切除、扁桃摘出、アデノイド切除	217 日 (Grade 2 の呼吸困難及び Grade 3 の肺線維症 (肺線維症の悪化))	30 回	本薬最終投与から 78 日後に原疾患の悪化のため死亡 (肺線維症は未回復)
IMCL CP02-9923	62	白人・男	気管支炎、両下葉の線維化肺疾患、咳嗽、労作性の息切れ、胆石、化学療法による下痢、外傷性の慢性右足首の疼痛、トリフルオペラジンによる軽度の振戦、体重減少、目眩、貧血、口唇単純ヘルペス、統合失調症、うつ病、左肋骨の切除、虫垂切除術	49 日 (Grade 3 の肺線維症)	6 回	本薬最終投与から 108 日後に原疾患の悪化のため死亡
EMR62202-049/CA225-259	71	男	便秘、胆石症、高尿酸血症、不眠症、高血圧、脳性麻痺	43 日 (肺線維症)	胸部画像診断実施 (43 日目、肺線維症の指摘) までに 7 回、治験中止時までに更に 5 回	肺線維症は不变
EMR62202-501	46	女	—	109 日 (Grade 3 の肺臓炎)	18 回	回復
EMR62202-501	64	男	—	90 日 (両側肺臓炎)	12 回	回復
EMR62202-501	67	男	—	66 日 (Grade 1 の肺臓炎)	10 回 (事象発現から中止まで更に 2 回)	本薬最終投与から 44 日後に原疾患の悪化により死亡

なお、海外 IMCL CP02-9923 試験の 72 歳の症例は、217 日目に肺線維症と診断されたが、本事象発現後も 224 日目、237 日目と 2 回にわたり本薬/CPT-11 が投与され、244 日目に原疾患の病勢進行のため治験が中止され、最終投与 78 日後に死亡した。死亡時点では肺線維症は未回復であった。

機構は、現在得られている海外の臨床試験及び製造販売後調査の結果からは、本薬が ILD の発症に関する明確なデータは得られていないとする申請者の見解は概ね了承可能と考えるが、ILD や呼吸器関連有害事象に関しては、発現症例の人種及び人種間の発現率の違いは申請者に照会中である。本薬の薬理作用と ILD との関連性に関するデータはないと申請者は説明しているが、EGFR チロシンキナーゼを主な標的としたゲフィチニブ及びエルロチニブでは日本人における ILD 発現の懸念があること、本薬の日本人における安全性情報は限定的であることから、ILD に関しては製造販売後において引き続き関連情報を収集し、慎重に検討すべき項目と考える。また、報告のあった症例では、女性より男性に多く発現し、発現時期の幅はあるものの、早い場合には 6 回目投与から発症していることを医療現場に情報提供する必要があると考える。さらに、呼吸器に関連する症状が急激に発現又は悪化した場合には、本薬投与を中断し、直ちにその症状を精査し、ILD 確認後は本薬による治療を中止し、適切な処置を行うことを注意喚起する必要があると判断した。

(5) 消化管障害

海外EMR62202-025/CA225-006試験において、最も高率の有害事象は下痢であり、本薬/CPT-11併用群及びCPT-11単独群では各々81.2%（518/638例）及び71.9%（452/629例）であった。また、Grade 3以上の下痢も各々28.8%（184/638例）及び16.2%（102/629例）であり、本薬/CPT-11併用群に多く認められた。本薬/CPT-11併用群及びCPT-11単独群では重篤な有害事象は各々11.9%（76/638例）及び9.4%（59/629例）、投与中止に至った有害事象は各々7.5%（48/638例）及び3.5%（22/629例）であり、これらの事象の内訳でも、下痢は最も多く、また本薬/CPT-11併用群の方が発現率が高かった。

海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験では、下痢は本薬群 38.9%（112/288 例）、BSC 群 20.1%（55/274 例）であった。また、本薬群において、治験薬等の毒性により死亡した 5/638 例のうち、3 例が消化管障害（消化器毒性 1 例、下痢・心不全・腎不全 1 例、及び下痢/腎不全 1 例）を発現していた。

国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049/CA225-259）では、胃腸障害は 38/39 例（97.4%）に発現し、このうち 11/39 例（28.2%）が Grade 3 以上とされた。10%以上に発現した事象は、下痢 30 例（76.9%）、口内炎 24 例（61.5%）、悪心 23 例（59.0%）、嘔吐 14 例（35.9%）、便秘 11 例（28.2%）、腹痛 9 例（23.1%）、上腹部痛 4 例（10.3%）であった。このうち重篤な事象としてイレウス、イレウス及び食欲不振が各 1 例に認められた。

国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049/CA225-259試験）では、下痢（水様便）のある患者並びに腸管痙攣及び腸管閉塞の患者は除外されていたが、進行性の結腸・直腸癌では、腫瘍による腸管閉塞が少なからず認められるため、機構は、消化管障害を有する症例に対する本薬の安全性について説明をもとめ、申請者は以下のように回答した。

海外NCIC CTG CO.17/CA225-025試験においてGrade 3の腸閉塞を有する患者が組み入れられた。当該症例は本薬12回投与後に病勢進行により本薬投与が中止され、本薬最終投与後18日目に病勢進行により死亡した。死亡時点で腸閉塞は未回復であった。また、海外IMCL CP02-0141試験の2例、IMCL CP02-0144試験の7例、EMR62202-007試験の2例、IMCL CP02-9923試験の4例、EMR62202-501試験の11例の計26例は、消化管障害（腸閉塞20例、イレウス5例、消化管閉塞1例）が認められたが、本薬投与は継続された。このうち23例は回復したが、1例は未回復、1例は継続中、1例の転帰は死亡であった。さらに、2003年12月1日から2008年2月15日までに市販後自発報告として結腸・直腸癌患者9例及び子宮頸部癌患者1例の計10例（イレウス3例、腸閉塞5例、機械的イレウス1例、麻痺性イレウス1例）で消化管障害が認められ、このうち7例では本薬投与が中止された。投与が継続された患者のうち1例は、イレウスを発現したが本薬投与は継続された。また、胃腸管閉塞発現後に本薬投与が再開された症例2例のうち、1例は麻痺性イレウスを発現した2週間後に問題なく本薬が再投与され、もう1例はイレウスを発現した7ヵ月後に本薬が再投与された。

以上より、本薬投与により消化管障害が発現又は悪化させるという結論には至らない。

機構は、回答を了承したが、国内臨床試験では本薬/CPT-11併用投与で下痢が多くの症例で認められていること、及び海外臨床試験では本薬群において、本薬又はCPT-11等の毒性により死亡した5/638例のうち、3例が消化管障害（消化器毒性1例、下痢・心不全・腎不全1例、及び下痢/腎不全1例）を発現していたことから、製造販売後も消化器障害については引き続き注意は必要と考える。

(6) 低マグネシウム血症、電解質異常

海外比較試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025、ECOG E5397、CA225-014）で得られた血清マグネシウム値の成績から、本薬が血清マグネシウム値を低下させる可能性が明らかになり、2005年9月に欧州 Summary of Product Characteristics（製品概要）に低マグネシウム血症が追記された。

国内 EMR62202-026/CA225-024 試験では、Grade 3 の低ナトリウム血症が 1 例に認められた。また、国内 EMR62202-049/CA225-259 試験では、Grade 3 以上の代謝及び栄養障害のうち電解質異常は、低リン酸血症 2/39 例 (5.1%) 低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、及び高カリウム血症が 1/39 例 (2.6%) 発現し、うち低マグネシウム血症の 1 例 (2.6%) が Grade 4 とされた。

機構は、本薬の薬理作用と低マグネシウム血症の関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

24 時間尿検査及びマグネシウム静脈内投与負荷試験より、抗 EGFR 抗体投与による低マグネシウム血症は腎性のマグネシウム喪失によるものであることが示唆されている (Lancet Oncol 2007; 8; 387-394)。また、EGF が TRPM6 を活性化し、マグネシウム再吸収を促進することが明らかとなった。さらに、本薬は *in vitro* の細胞モデル (TRPM6 導入 HEK293 細胞)において EGF に惹起される TRPM6 の活性化を阻害することが示されている (J Clin Invest 2007; 117; 2260-2264)。

以上から、抗 EGFR 抗体が尿細管細胞の EGFR を阻害した結果、遠位尿細管曲部における TRPM6 によるマグネシウム再吸収が阻害され、腎性のマグネシウム喪失が生じることが、低マグネシウム血症の発生機序の一つと考えられる。なお、低マグネシウム血症は可逆的であり、治療終了後には完全に回復する。

機構は、以下のように考える。

低マグネシウム血症は、テタニー、振戦、発作、筋力低下等の神経筋機能における全身の変化として現れる可能性があるが、血清マグネシウム濃度が 0.5mmol/L (1meq/L; 1.2mg/dL) 以上では、通常無症状である (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw Hill 2005)。ただし、症状の重症度は血清濃度とは関連しない (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw Hill 2005) こと、また、本薬による低マグネシウム血症は可逆的であるとする申請者の回答を踏まえると、低マグネシウム血症に起因する臨床症状の発現状況の観察とともに、本薬投与期間中は血清マグネシウム値の注意深いモニタリングが重要と考える。

(7) 創傷治癒遅延

EGF は肉芽組織の上皮細胞及び間葉細胞の増殖刺激及び遊走刺激の伝達物質としての役割を担うとともに、その受容体である EGFR は血管形成促進を介して創傷治癒に関わる主要なチロシンキナーゼ受容体の一つであると考えられており、EGFR 阻害剤は創傷治癒不良に関連する可能性があると報告されている (Ann Oncol 2003; 14: 1330-1331)。

機構は、本薬投与前に外科的処置を実施した症例の詳細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。

海外 EMR62202-025/CA225-006 において、本薬初回投与前 90 日以内又は治験中に外科的処置が施行された 78 例 (83 件) のうち、8 例に外科処置に関連する可能性のある事象 (直腸出血 3 例、急性胆管炎/胆管閉塞、処置後出血、創合併症/創部分泌、皮下組織膿瘍、血尿/直腸出血各 1 例) が認められ、胆管閉塞以外は回復した。

また、機構は、国内外の臨床試験において (本薬群は週 1 回 (初回投与量 400mg/m²、2 回目以降の維持投与量 250mg/m²) を投与された症例)、創傷治癒遅延に関連する有害事象の発現状況の説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験 (EMR62202-049/CA225-259)、海外試験 (EMR62202-007 試験の単独投与群、IMCL CP02-0141、IMCL CP02-0144 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025) においては創傷治癒遅延に分類された事象の発現はない。

海外 EMR62202-501 試験では、本薬投与例 11/1,147 例 (1.0%) に「処置後出血」が発現

した。このうち 4 例 (0.3%) は Grade 3 以上、5 例 (0.4%) は重篤な有害事象として報告されたが、本薬との関連性は否定された。「処置後出血」を発現した 1 例 (0.1%) は本薬と因果関係が否定されなかった。

海外 EMR62202-025/CA225-006 試験では、本薬/CPT-11 併用群 1/638 例 (0.2%) に Grade 1 の非重篤な「処置後出血」を発現したが、本薬との因果関係は否定された。CPT-11 単独群は、4/629 例 (0.6%) に「処置後出血」を発現し、このうち 1 例 (0.2%) は Grade 3 以上の重篤な有害事象が認められた。また、EMR62202-007 併用療法群及び IMCL CP02-9923 試験において、4/350 例 (1.1%) に「治癒不良」が認められ、うち 2 例 (0.6%) が本薬と関連ありと評価された。

以上から、創傷治癒遅延に該当する有害事象は、上記の海外試験で数例認められたのみで、多くが本薬との因果関係が否定されている。比較試験である海外 EMR62202-025/CA225-006 試験及び海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験では、対照群 (CPT-11 単独群、BSC 群) と比較すると、本薬を含む試験群の創傷治癒遅延が増加することはなかった。したがって、本薬の投与が創傷治癒遅延の発現を増加させる懸念は少ないと考える。

機構は、回答を了承した。

(8) 眼障害（角膜炎）

EGF はヒト涙液中に存在し (Hand Exp Pharmacol 1990; 95: 69-171)、角膜上皮細胞の増殖刺激作用を有している (Acta Ophthalmologica 1992; 70 (suppl) 202: 60-66) ことから、機構は本薬の薬理作用による角膜及び結膜での副作用に注意する必要があると考える。

機構は、本薬投与に伴う眼障害について、臨床試験及び海外製造販売後調査に基づいて、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外製造販売後調査の PSUR には、本薬投与に伴う眼障害は自発報告 1 例 (PSUR4: 癌腫不明患者における角膜炎が 1 例) と臨床試験から 2 例 (PSUR5: 医師主導試験における結腸・直腸癌患者での潰瘍性角膜炎 1 例、頭頸部扁平上皮癌患者での角膜炎 1 例) が報告されている。また、文献報告としては、本薬の再投与により、びまん性点状角膜炎の再発が確認されたという報告 (1 例) がある (Ann Oncol 2007; 18: 961-962)。

機構は、本薬は角膜炎を誘発する可能性を否定できないため、本薬使用時には眼の異常に注意し、異常が認められた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うことを医療現場に注意喚起する必要があると考える。

(9) 長期投与

国内外の臨床試験において、本薬を週 1 回 (初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$) 投与された症例での、長期間投与された症例の投与サイクル数について説明を求め、申請者より提出された以下の内容を機構は確認した。

2008 年 3 月に提出された回答から、国内第 I 相試験 (EMR62202-026/CA225-024) では、本薬は最大 50 回投与されたこと、また、国内第 II 相試験 (EMR62202-049/CA225-259) では本薬が最大 33 回投与され、効果が認められた症例 (最良総合効果が PR 若しくは SD) は継続投与試験 (EMR62202-050/CA225-262) に移行し、継続投与試験も含めた場合では本薬が最大 49 回投与されたことを確認した。海外 EMR62202-007 試験では、本薬は最大 47 回投与された。海外 EMR62202-025/CA225-006 試験の本薬/CPT-11 併用群では最大 98 週間本薬投与が行われた。また、単独投与は、海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験の本薬/BSC 群において最大 60 週間行われていた。

なお、国内第 II 相試験 (EMR62202-049/CA225-259) から継続投与試験 (EMR62202-050/CA225-262) には 15 例が移行し、20 [] 年 [] 月 [] 日にデータ固定が行なわれ、総括報告書は作成中とされている。当該試験では、重篤な有害事象は 1 例 (肺炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

また、機構は、長期投与に伴う本薬の安全性、抗セツキシマブ抗体の発現等の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内 EMR62202-049/CA225-259 試験で認められた有害事象と、継続投与試験に移行した 15 例の有害事象を比較した結果、継続投与試験のみで認められた事象は、Grade 1 の貧血、注射部位疼痛及び鼻前庭炎が各 1 例であり、Grade 3 以上の新たな有害事象は認められなかった。このうち鼻前庭炎以外の事象は本薬投与との因果関係は否定されている。しかしながら、現状では、1 年を超える長期投与時の有害事象に関する成績は国内試験からは得られないと、その蓄積毒性について考察することは困難である。海外 EMR62202-025/CA225-006 試験では、15 例で 1 年を超えて本薬が投与されたが、症例数が少ないために詳細な解析は実施されていない。2003 年 12 月 1 日～2007 年 11 月 30 日までの PSUR 期間中に、本薬を 1 年間以上投与された 27 例の関連事象が報告されているが、発現率は低く、本薬投与期間が 1 年以上と 1 年未満の患者の間で、関連事象の本質的な差異は認められない。しかし、本薬投与との関連性が否定的であるものの溶血性貧血 1 例の報告があり、観察を十分に行う必要がある。抗セツキシマブ抗体は、国内 EMR62202-049/CA225-259 試験から継続投与試験に移行した 15 例のうち本薬投与前及び投与後に 13 例の患者から抗セツキシマブ抗体測定用の検体を採取した。投与後の血中本薬濃度が高いために抗セツキシマブ抗体測定が不可能であった 2 例を除き、抗セツキシマブ抗体はいずれの患者からも検出されなかった。海外 EMR62202-025/CA225-006 試験では、1 例の患者で HACA が陽性であった。以上より、申請者は、本薬の長期投与による蓄積毒性は低く、安全性に対する懸念も少ないものと考察している。

機構は、長期投与、及び抗セツキシマブ抗体の発現と投与期間の関係、及び長期投与のエビデンスは限定されていることから、個々の患者のリスク・ベネフィットを考慮して投与継続の可否を慎重に判断する必要があると考える。また、長期投与に伴う有害事象が発現する可能性は否定できないことから、継続投与中は慎重な観察を行うことが必要であると判断した。なお、機構は、継続投与試験（EMR62202-050/CA225-262）の総括報告書が完成次第、迅速に公表し、医療現場に適切に安全性の情報提供をするよう指示し、申請者は了承した。

なお、現在、機構は本薬の適切な投与期間について申請者の見解を求めている。

4) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

海外第Ⅲ相比較試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025 及び EMR62202-025/CA225-006）の結果は、申請効能・効果である「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する二次治療又はそれ以降の治療体系における本薬単独投与及び本薬/CPT-11 併用投与の位置付けを確立するものである。

機構は、以下のように考える。

海外 NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験成績より、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する三次以後の治療に対して本薬単独投与の有効性が認められると判断し、結腸・直腸癌に対する本薬の抗悪性腫瘍薬としての一定の薬効は検証されているものと判断した。

二次治療では、海外 EMR62202-025/CA225-006 試験において、主要評価項目である OS に有意な延長は認められなかつたため、本薬の CPT-11 への上乗せ効果のエビデンスは乏しい。また、CPT-11 を含む化学療法に不応となった EGFR 陽性の結腸・直腸癌患者を対象とした本薬単独投与と本薬/CPT-11 併用の検討では、当該患者集団における本薬単独投与の位置付けは明確ではなく、かつ第Ⅱ相試験成績に限定されており、本薬を二次治療として推奨するエビデンスも乏しいと考える。また、一次治療については、評価資料として提出されておらず、審査時点における判断はできない。

対象患者の前治療歴及び本薬と併用する抗悪性腫瘍剤に関する情報は、これまでに得られている臨床試験成績を正確に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の見解については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(1) 二次治療及び三次治療について

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米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 作成の結腸癌及び直腸癌の診療ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology™ Colon Cancer version 1. 2008 版 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf <2008年3月>、及び Rectal Cancer version 1. 2008 版、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf <2008年3月>)においては、以下の記載がなされている。

①強力な化学療法に忍容可能な患者での二次治療

一次治療の内容に応じて、FOLFIRI、CPT-11、本薬/FOLFIRI、FOLFOX、カペシタビン/L-OHP、本薬/CPT-11 が、本薬/CPT-11 の併用療法に不耐容の患者に対しては本薬又はパニツムマブ（国内未承認）の単独投与が記載されている。

②強力な化学療法に不耐容の患者での二次治療

状態に応じて強力な化学療法に耐えられる患者における一次治療を実施する、又は対症療法を行なうか、標準的な治療はないことが記載されている。

③強力な化学療法に忍容可能な患者での三次治療

一次及び二次治療の内容に応じて、本薬/CPT-11、本薬/CPT-11 に不耐容の患者に対しては本薬又はパニツムマブ（国内未承認）の単独投与が記載されている。

④強力な化学療法に不耐容の患者での三次治療

状態に応じて強力な化学療法に耐えられる患者における一次治療を実施する、あるいは対症療法を行なうか、標準的な治療はないことが記載されている。また、本薬は CPT-11 含有レジメンと併用又は CPT-11 に不耐容の患者に対しては単独投与する。

NCI-PDQ では、結腸・直腸癌の二次及び三次治療として、IFL と FOLFOX が挙げられており、本薬の EMR62202-007 試験結果も紹介されている (<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page10> <2008年3月>)。

申請者は、結腸・直腸癌の二次治療における本薬の位置付けを以下のように説明している。一次治療として FOLFIRI が選択された患者の二次治療は、海外第Ⅱ相比較試験 (EMR62202-007) 成績より、本薬/CPT-11 が選択可能であり、さらに FOLFOX のような強力な化学療法や CPT-11 が適応とならない患者には、本薬単独投与が二次治療の選択肢となる。また、一次治療として FOLFOX が選択された患者は、二次治療として、「FOLFIRI 又は他の 5FU/LV/CPT-11 併用療法」とともに、一次治療として L-OHP の前治療歴を有する患者を対象としたランダム化試験成績 (J Clin Oncol 2004; 22: 229-237) 及び海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006) の結果を熟知した上で本薬/CPT-11 を選択肢の一つとすべきであると考える。

一次治療として L-OHP の前治療歴を有する患者を対象としたランダム化試験成績

	J Clin Oncol 2004; 22: 229-237	EMR 62202-025/CA225-006	
	FOLFIRI	本薬/CPT-11 併用	CPT-11 単独
生存期間中央値（ヶ月）	—	10.71	9.99
ハザード比	—	0.975	
PFS の中央値（ヶ月）	2.5	3.98	2.56
ハザード比	—	0.692	

また、申請者は、結腸・直腸癌の三次治療における本薬の位置付けを以下のように説明している。

FOLFOX を一次治療とし、二次治療として FOLFIRI を実施した患者、及び FOLFIRI を一次治療とし、二次治療として FOLFOX を実施した患者に対しては、海外第Ⅲ相試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025）の成績から、本薬単独投与が推奨される。海外第Ⅱ相試験（EMR62202-007）の成績から FOLFOX を一次治療とし、二次治療として FOLFIRI を実施した患者では、三次治療として本薬/CPT-11 併用も推奨されるレジメンの一つであるが、CPT-11 の適応とならない症例においては、本薬単独投与が推奨される。

機構は、有効性及び安全性の項で検討したとおり、今回の申請資料を評価した結果、本薬は単独投与として、三次治療における選択肢の一つとして位置付けられるものであり、二次治療としての使用については、本薬単独及び本薬/CPT-11 併用を推奨するエビデンスには限界があると判断している。したがって、二次治療における本薬の有効性及び CPT-11 を含む他の抗悪性腫瘍薬との併用での有効性については、現時点において明確ではなく、本薬の使用を推奨できる根拠は乏しいと考える。

(2) 一次治療例について

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、以下の検討を行った。

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は、延命効果を期待した化学療法を中心とした治療として、従来、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。現在では、FOLFOX、FOLFIRI 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 NCCN 作成の結腸癌及び直腸癌の診療ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology™ Colon Cancer version 1. 2008 版 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf <2008 年 3 月>、及び Rectal Cancer version 1. 2008 版、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf <2008 年 3 月>）では、強力な化学療法に忍容可能な患者での一次療法として、FOLFOX+ベバシズマブ（遺伝子組換え）（BEV）、FOLFIRI+BEV、5FU/LV+BEV、カペシタビン/L-OHP+BEV が推奨されている。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、IFL (+BEV)、カペシタビン (+BEV) が推奨されている。本薬については一次治療での位置付けは記載されていない。

一方、申請者は、化学療法の治療歴のない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本薬/FOLFIRI と FOLFIRI とを比較した海外第Ⅲ相試験（EMR62202-013）の奏効割合、PFS の成績に関し、2007 年 6 月に開催された米国臨床腫瘍学会において報告している（J Clin Oncol 2007; 25 (18S): 164s (Abst#4000)）。しかし、本試験成績については、申請者は主要評価項目として設定された PFS の成績を基に作成された総括報告書を提出するが、20■ 年第■ 四半期に得られる OS に関する成績が得られた後に未治療例に対する本剤の臨床的位置付けについて考察すべきであると考え、今回の申請データパッケージには含めないと説明している。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料「1) 審査方針について」の項で記載したように、機構は、当該試験の評価は行えないため、本薬の一次治療における位置付けは不明であると判断せざるを得ないと考える。

5) 効能・効果について

機構は、以下の検討の結果、本薬の効能・効果を「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定し、一次治療及び二次治療として本薬単独及び他の抗悪性腫瘍剤と

併用した場合の有効性及び安全性に関するエビデンスは乏しいことを注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験で評価対象とした患者の EGFR の発現状況の情報を医療現場に情報提供し、EGFR 検査結果を確認することを注意喚起する必要があると考える。

(1) 適応対象集団について

申請時の効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定されている。

機構は、4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料「3) 臨床的位置付けについて」の項の検討を踏まえ、本薬の有効性は、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において三次治療以後に認められると判断し、効能・効果を「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とし、①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、②一次治療及び二次治療として本薬単独及び他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性に関するエビデンスは乏しい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。

(2) EGFR 発現について

IHC 法にて EGFR 陽性と判定された結腸・直腸癌患者を対象とした試験において、EGFR 陽性腫瘍細胞の割合、染色強度（弱い・中等度・強い）等の EGFR 陽性細胞の状態について分類し、有効性との関係が評価された結果、EGFR 陽性細胞の割合や染色強度と奏効割合との間には明確な相関が認められなかった（J Clin Oncol 2004; 22: 1201-1208、N Engl J Med 2004; 351: 337-345）との報告がなされている。

機構は、提出された臨床試験では IHC 法にて EGFR 陽性と判定された結腸・直腸癌患者が選択されていたことから、IHC 法にて腫瘍組織の EGFR が「陰性」と判定された症例に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

公表論文として、①本薬を使用した症例を後向きに解析し、IHC 法により EGFR が陰性と判定され、かつ CPT-11 を含む前化学療法に不応な結腸・直腸癌患者 16 例（14 例は本薬/CPT-11 併用投与、2 例は本薬単独投与）において、本薬を含む化学療法の奏効割合が 25%（4/16 例）[95%CI : 4,46%] であったとする報告（J Clin Oncol 2005; 23: 1803-1810）、②本薬/CPT-11 を併用投与した結腸・直腸癌患者 20 例中 4 例に奏効が認められ、そのすべてが IHC 法による EGFR 陰性例であったとの報告（Anticancer Drugs 2006; 17: 855-857）、③IHC 法による EGFR の検出の有無は、本薬の有効性の予測因子とはならないとの報告（Clin Colorectal Cancer Suppl 2005; 5: S98-S100）がある。

なお、EGFR が検出されない症例においても、測定系の検出感度の問題（Oncol Rep 2006; 16: 1173-1179）、又は保管中に病理組織標本のタンパク変性が起こり、EGFR の検出感度が低下したために EGFR が検出できなかつた可能性があると考えられ（J Histochem Cytochem 2004; 52: 893-901）、患者の状況（手術時の標本が入手不可能で、新たに生検が必要となる場合等）によっては、本薬治療開始前の EGFR 検査は必ずしも必要ではなく、また陰性例においても本薬投与により腫瘍縮小効果が得られる可能性があると考える。

機構は、EGFR の組織染色強度別及び EGFR 陽性細胞割合別の有効性について、臨床試験成績を用いて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。

本薬の臨床試験における IHC 法を用いた EGFR 測定キットの判定方法は、以下の通りであり、EGFR の染色強度（弱い・中等度・強い）については言及していない。

EGFR 陰性：全ての腫瘍細胞において細胞膜への染色が認められない。

EGFR 陽性：染色態度が連續性、不連続性に関わらず、腫瘍細胞の細胞膜に染色が認められる。

海外の臨床試験で使用された EGFR 検出キットの開発当初は、染色強度や陽性細胞の割合別に半定量的な判定を目的としていたが、海外臨床試験（EMR62202-007）において、EGFR の染色強度が本薬の腫瘍縮小効果に及ぼす影響を検討したところ、「faint/barely」では 20.8% (11/53 例)、「weak to moderate」では 24.7% (22/89 例)、「strong」では 22.7% (17/75 例) と、EGFR 染色強度別の奏効割合に明らかな差が認められなかつたことより、EGFR 染色強度別で投与の可否を判定せず、上記の判定方法を採用した。国内臨床試験（EMR62202-049/CA225-259）においても、奏効割合は EGFR 染色強度が「弱い」(1+) が 31.0% (9/29 例)、「中等度」(2+) が 30.0% (3/10 例) と染色強度別の奏効割合に差は認められず、国内外とともに EGFR の染色強度と本薬の腫瘍縮小効果に明らかな相関が認められないことが示唆されている。

機構は、EGFR 染色強度別の生存との関連について説明を求めたところ、申請者は EGFR 染色強度、EGFR 陽性細胞割合とともに生存期間との相関関係は認められない回答した。

機構は、IHC 法による EGFR 判定と本薬の有効性について以下のように考える。

IHC 法には検出感度の問題点があるものの（Oncol Rep 2006; 16:1173-1179）、本薬は抗 EGFR 抗体であり、また、提出された臨床試験は IHC 法による EGFR 陽性例を対象としていること、及び EGFR 隣性例での本薬の有効性は検討段階であることから、EGFR 陽性例に対して本薬投与を推奨する必要があると判断した。

6) 用法・用量について

機構は以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量は下記の内容で設定することが適切と判断した。ただし、本薬の適正使用の観点からは、本薬は CPT-11 を含む抗悪性腫瘍薬と併用した場合の有効性及び安全性は不明であることを注意喚起するとともに、臨床試験で検討された患者の前治療歴と併用された抗悪性腫瘍剤を含め、現在までに臨床試験で得られているエビデンスの内容・範囲を医療現場に正確に情報提供を行う必要があると考える。

用法・用量：

通常、成人には週 1 回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は $250\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

以上の機構の見解は、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(1) 本薬の減量について

海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025）では、本薬の用法・用量は、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は $250\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間かけて週 1 回点滴静注するの内容で設定され、加えて休薬・減量基準として以下の設定がなされていた。

- ① Grade 3 の皮膚毒性が認められ、Grade 2 以下に回復していない場合は連續 4 回まで休薬可能とし、その事象が Grade 2 以下に回復した場合は、減量せずに投与を再開できる。
- ② Grade 3 の皮膚毒性が 2 回目又は 3 回目に発現した場合は、連續 4 回まで休薬し、その事象が Grade 2 以下に回復した場合は、投与量をそれぞれ $200\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $150\text{mg}/\text{m}^2$ に減量し、その投与量で継続する。

機構は、① Grade 3/4 の皮膚毒性が Grade 2 以下に回復した際に、減量せずに投与を再開した症例、② 2 回目又は 3 回目に発現した Grade 3/4 の皮膚毒性が Grade 2 以下に回復した際に、投与量をそれぞれ 200 又は $150\text{mg}/\text{m}^2$ に減量して投与を再開し、減量後の投与量で継続した

症例について、投与再開後の皮膚毒性の発現状況の説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外 EMR62202-025/CA225-006 試験の本薬/CPT-11 併用群において、Grade 3/4 のざ瘡様皮疹は 52 例（8.2%）に認められ、このうち Grade 4 の 2 例は本薬投与を中止した。52 例のうち、初回発現した Grade 3/4 の皮膚毒性が Grade 2 以下に回復後、減量することなく投与を再開した 24 例では、投与再開後 Grade 3/4 のざ瘡様皮疹を認めなかった。また、ざ瘡様皮疹のために本薬を減量した 7 例は、当該事象が Grade 2 以下に回復後から投与が再開されたが、Grade 3/4 のざ瘡様皮疹を認めず、再開後は投与は継続された。

また、Grade 3/4 のざ瘡様皮疹が 2 回又は 3 回発現したが、本薬を減量することなく投与継続した 5 例のうち、3 例は投与再開後も Grade 3/4 のざ瘡様皮疹は発現しなかった。他の 2 例は、Grade 3/4 のざ瘡様皮疹が 2 回発現した以降、本薬の投与が行われず病勢進行により治験中止となり、もう 1 例は 2 回目の Grade 3/4 のざ瘡様皮疹が発現したときに本薬の減量を行わず、3 回目のざ瘡様皮疹が発現したため当該症例は試験中止となった。

Grade 3/4 のざ瘡様皮疹を発現した 52 例のうち、2 回又は 3 回発現した症例で、本薬の減量を行ったのは 8 例であった。このうち $200\text{mg}/\text{m}^2$ に減量（1 回減量）し、その投与量で継続した症例は 3 例であり、減量後、再度 Grade 3/4 のざ瘡様皮疹は認めなかった。 $150\text{ mg}/\text{m}^2$ に減量（2 回減量）した症例は 5 例であり、うち 3 例はその後 Grade 3/4 のざ瘡様皮疹を認めず投与が継続された。他の 2 例は 2 回目の減量後、再度 Grade 3/4 のざ瘡様皮疹が発現したが、その後本薬の投与は実施されず、病勢進行のため治験が中止となった。

機構は、本薬治療中の有害事象として高頻度に認められる皮膚毒性は注意すべき事象であり、減量して投与を再開した場合にも重度の皮膚障害が再度発現している症例が認められることから、投与再開時には本薬投与の必要性を検討し、細心の注意が必要と考える。

（2）CPT-11 を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用レジメンの臨床開発において、CPT-11 以外の抗悪性腫瘍剤を選択しなかった理由について求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ImClone Systems 社及び外部研究施設により、各種癌腫モデルを用いて本薬と種々の抗悪性腫瘍薬、分子標的薬又は放射線の併用効果の検討が行われた。その結果、各種腫瘍細胞を用いた非臨床薬理試験では CPT-11 以外の抗悪性腫瘍剤との併用において腫瘍増殖抑制の増強が示された。

結腸・直腸癌を対象とした臨床試験では、本薬と IFL (CPT-11、LV 及び 5-FU) との併用投与の探索試験 (IMCL CP02-0038)、5-FU/LV 及び CPT-11 との併用投与の海外第 I / II 相試験 (EMR62202-009)、本薬/FOLFOX4 併用の海外第 II 相試験 (EMR62202-018) 及び海外第 III 相試験 (CA225-014)、本薬/FOLFIRI の海外第 III 相試験 (EMR62202-013) の検討が行われている。

機構は、提出された試験成績からは、本薬を他の抗悪性腫瘍薬と併用することの有効性のエビデンスは審査時点においては乏しいと判断し、CPT-11 を含めた他の抗悪性腫瘍薬との併用は推奨されないと考える。

（3）前投与薬について

海外 EMR62202-501 試験では予防投与薬別の「infusion-related reaction」発現状況が、抗ヒスタミン薬投与群は 25.6% (108/422 例)、抗ヒスタミン薬+コルチコステロイド投与群は 9.6% (67/700 例) であった。

機構は、コルチコステロイドの前投与の必要性と、解熱鎮痛剤の前投与の必要性について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。

EMR62202-501 試験では、抗ヒスタミン薬及び抗ヒスタミン薬+コルチコステロイドの前

投与はそれぞれ 36.8% (422/1,147 例) 及び 61.0% (700/1,147 例) の被験者において行われ、抗ヒスタミン薬+コルチコステロイド投与群では、抗ヒスタミン薬投与群と比較して、全 Grade 及び Grade3/4 の「infusion-related reaction」の発現率は明らかに低かった（抗ヒスタミン薬+コルチコステロイド併用群 Grade3/4 : 1.0% (7/700 例)、抗ヒスタミン薬投与群 Grade3/4 : 4.7% (20/422 例)）。以上から、抗ヒスタミン薬+コルチコステロイド併用の前投与により、本薬による「infusion-related reaction」の発現を減少させることができる可能性が示唆されており、「infusion-related reaction」の発現はほとんどが初回投与時であるため、初回投与前に抗ヒスタミン薬+コルチコステロイドの前投与が必要と考えられ、2 回目以降にも前投与を実施することが望ましいと考える。

機構は、回答を了承し、添付文書等で抗ヒスタミン薬等による予防投与法について注意喚起を行う必要があると考える。

(4) 投与速度について

進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に本薬単独投与の有効性及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験、及び本薬/CPT-11 併用の有効性及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅲ相及び第Ⅱ相試験と国内第Ⅱ相試験では、いずれも本薬の用法・用量は、初回投与量 400mg/m² (投与時間 2 時間)、維持投与量 250mg/m²/週 (投与時間 1 時間) と設定された。

臨床試験では、薬液の注入は輸液ポンプ使用、自然滴下又はシリンジポンプが用いられ、注入速度は 10mg/分を超えないように設定された。また、注射液には製剤関連微粒子が含まれる場合があるため、投与前又は投与中にインラインフィルターによるろ過が行われている。併用治療を行う場合には、本薬投与終了後 1 時間以上経過した後に、CPT-11 又は他の治療が行われた。

2つの海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006 及びNCIC CTG CO.17/CA225-025) では、Grade 1 の過敏症反応/infusion-related reaction が発現した場合は、注入速度を減速 (注入時間を延長) すること、また、Grade 2 の過敏症反応/infusion-related reaction が発現した場合は、Grade 1 以下に改善するまで投与を中断し、回復後、注入速度を減速 (注入時間を延長) して投与することと規定されていた。

機構は、infusion-related reaction を含む過敏症反応が生じ、点滴速度を減速して投与した症例について、減速後の有害事象と投与速度 (中止も含む) の経緯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。

海外EMR62202-025/CA225-006試験の本薬/CPT-11併用群では、Grade 1/2のinfusion-related reactionが35/638例 (5.5%) に認められ、このうち12例ではinfusion-related reaction発現後に投与速度が減速された。この12例のうち1例ではGrade 1/2のinfusion-related reactionが2回発現した。また、infusion-related reactionが発現した35例中23例では、注入速度は減速されなかった。このうち1例は、再度Grade 1/2のinfusion-related reactionが認められたため、本薬投与が中止された。

機構は、infusion-related reaction 発現時の投与速度減速についての検討は十分になされていないものの、infusion-related reaction 発現例では少なくとも臨床試験で規定された対応を講じる必要があると考える。さらに、infusion-related reaction 発現による投与速度の減速後も infusion-related reaction が再発している事例があることから、infusion-related reaction が認められた症例では減速して投与を再開する場合も投与毎の慎重な観察が必要であると考える。

(5) 抗セツキシマブ抗体について

結腸・直腸癌を対象とした臨床試験別の抗セツキシマブ抗体の発現状況は下表の通りである。

結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験における抗セツキシマブ抗体発現状況

試験	併用薬	評価可能例数	抗セツキシマブ抗体発生割合 (n, %)
EMR62202-028	なし	7	0 (0)
IMCL CP02-9923	CPT-11	110	2 (1.8)
IMCL CP02-0038	CPT-11 及び 5-FU/LV	29	0 (0)
IMCL CP02-0141	なし	50	1 (2.0)
IMCL CP02-0144	なし	188	8 (4.3)
EMR62202-007	CPT-11	59	5 (8.5)
EMR62202-009	CPT-11 及び 5-FU/LV	8	0 (0)
EMR62202-018	FOLFOX4	25	0 (0)
EMR62202-021	FUFOX	30	0 (0)
EMR62202-049	CPT-11	10	0 (0)
EMR62202-025/CA225-006	CPT-11	317	1 (0.3)
NCIC CTG CO.17/CA225-025	BSC	55	0 (0)

申請者は、本薬が複数回投与された試験で投与前後の抗セツキシマブ抗体の発現状況について評価可能な1,553例について検討した結果、51例（3.3%）で抗セツキシマブ抗体が陽性となったと説明している。

機構は、抗セツキシマブ抗体の発現時期について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

結腸・直腸癌を含む癌腫患者（頭頸部癌等）を対象とした15試験の抗セツキシマブ抗体陽性例51例を検討した結果、試験によって検体の採取時期が異なっているが、抗セツキシマブ抗体が認められた症例のうち40/51例（78%）の症例では最終検体採取時点で認められ、51例での発現期間の平均値及び中央値は、それぞれ92日及び78日（範囲7～331日）であった。

次に、機構は、抗セツキシマブ抗体の発現の有無と有効性について説明を求めたところ、推奨用量で実施され、かつ、抗セツキシマブ抗体発現と有効性の関連性を評価するのが可能であった9試験の結果を踏まえ、申請者は以下のように回答した。

抗セツキシマブ抗体の発現例においても、本薬投与により有効性（腫瘍縮小効果）は確認できたものの、抗セツキシマブ抗体陽性例が少なく、有効性に関する意味のある検討を行うことは困難であった。また、抗セツキシマブ抗体の発現の有無と安全性については、抗セツキシマブ抗体の発現例51例のうち2例にアレルギー又はアナフィラキシー様反応が認められたが、少數例であるため、抗セツキシマブ抗体の有無との関連性を明確に検討することは困難であった。

以上、抗セツキシマブ抗体の発現率が低かったこと、及び1,000例以上の臨床試験で安全性又は有効性に重大な影響を及ぼさなかったことより、製造販売後の臨床使用に際し、抗セツキシマブ抗体検査を日常的に実施する必要はないと考える。

機構は、抗セツキシマブ抗体の発現と有効性及び安全性の関係については現時点で明確とはされていないため、日常診療下での抗セツキシマブ抗体測定は必須ではないと考えるが、アナフィラキシーショック等の重篤な有害事象の発現例や繰り返し投与後に有効性減弱が認められた症例等では、抗セツキシマブ抗体検査を積極的に実施する必要があると考える。また、抗セツキシマブ抗体の日本人における発現率や、有効性及び安全性に対する影響については、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には適切な情報提供がなされるべきと考える。

8) 製造販売後の検討事項について

承認申請時には、製造販売後調査基本計画書（案）は作成中とされていた。

機構は、製造販売後調査基本計画書（案）を提出するよう指示し、申請者は以下の旨を回答した。

国内外の治験データ及び海外での市販後の使用経験から、以下の安全性検討事項が継続検討課題であり、これらを重点調査項目として調査を実施する予定である。

- 重要な特定されたリスク：重篤な infusion-related reaction、皮膚反応、低マグネシウム血症、電解質障害
- 重要な潜在的リスク：肺症状（肺塞栓症及び ILD）、創傷治療不良、炎症性障害、心臓症状（突然死及び心不全）、腎不全、耳及び迷路障害、可逆性後白質脳症症候群、溶血及び播種性血管内凝固。
- 定期的副作用監視：臨床試験での重篤な有害事象、自発報告による重篤な有害事象、定期的な安全性情報更新、文献報告の検討、及び信号検出を含む。

調査方法は全例調査方式とし、上市後 1 年間の潜在的な本薬使用推定患者数は約 2,400 人となるが、このうち 1 年間の使用成績調査における本薬「施設限定基準」及び、本調査の契約までの期間等を考慮すると登録可能例は 1,800 例である。この症例数は発現率 0.2% 以上の副作用を 95% 以上の確率で検出可能であることから、登録期間は 1 年間とした。また、国内第Ⅱ相試験での無増悪生存期間（中央値）が 4.1 カ月であったことから、標準観察期間は 4 カ月と設定した。

また、使用成績調査における本薬「施設限定基準」として、以下のいずれの条件もみたす医療施設（診療科）を対象とする。

- 治験依頼施設、地域がん診療拠点病院、特定機能病院又は緊急時に十分対応ができる医療施設（ショック等の発現時に十分対応が可能な診療科又は専門医師（麻酔、循環器又は救急等の科若しくは医師）が在籍する施設。
- がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を有する医師（日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、大腸癌研究会等のいずれかの会員）が在籍し、使用成績調査（全例調査）に協力できる医療施設（診療科）。

機構は、本薬の有効性及び安全性に関する上記の検討を踏まえ、本薬の使用にあたっては infusion-related reaction、発疹、皮膚障害、心毒性（うっ血性心不全）、ILD、消化管障害、低マグネシウム血症を含む電解質異常、血栓・塞栓症、創傷治癒遅延、眼障害（角膜炎）に十分に注意する必要があり、また製造販売後調査ではこれらの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。また、各患者の EGFR 発現状況、前治療歴、併用される抗悪性腫瘍剤等についても製造販売後調査で情報収集する必要があると考える。また、本薬が EGFR に対するモノクローナル抗体であり、薬剤設計コンセプトを踏まえると、①EGFR 発現の有無と有効性及び安全性との関係を文献調査を含めて継続的に収集し、②有効性及び安全性の予測因子として活用するために、EGFR 検査方法についてさらに検討する必要があると考える。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

1) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-0141 試験、評価資料）

安全性解析対象集団 57 例（すべて本薬単独投与）全例に有害事象が認められた。このうち全 Grade で発現率 10% 以上の事象又は Grade 3/4 で発現率が 5% 以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
全身障害および投与局所様態		

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
腹痛	17 (30)	6 (11)
過敏症	4 (7)	3 (5)
無力症	31 (54)	5 (9)
悪寒	7 (12)	0 (0)
発熱	26 (46)	0 (0)
頭痛	20 (35)	1 (2)
感染	8 (14)	0 (0)
疼痛	10 (18)	1 (2)
胃腸障害		
食欲不振	17 (30)	1 (2)
便秘	21 (37)	0 (0)
下痢	17 (30)	1 (2)
腸管閉塞	5 (9)	5 (9)
恶心	21 (37)	1 (2)
嘔吐	19 (33)	2 (4)
血液およびリンパ系障害		
貧血	6 (11)	4 (7)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	5 (9)	3 (5)
末梢性浮腫	9 (16)	0 (0)
体重減少	9 (16)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6 (11)	0 (0)
神経系障害		
うつ病	6 (11)	0 (0)
浮動性めまい	7 (12)	1 (2)
不眠症	10 (18)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	6 (11)	0 (0)
呼吸困難	11 (19)	2 (4)
鼻出血	6 (11)	0 (0)
肺塞栓症	3 (5)	3 (5)
鼻炎	6 (11)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	45 (79)	9 (16)
皮膚乾燥	13 (23)	0 (0)
爪の障害	7 (12)	0 (0)
発疹	7 (12)	1 (2)
腎および尿路障害		
尿路感染	6 (11)	1 (2)

本薬と関連する有害事象(副作用)のうち全 Grade で発現率 10%以上の事象又は Grade 3/4 で発現率が 5%以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
全身障害および投与局所様態		
過敏症	3 (5)	3 (5)
無力症	15 (26)	2 (4)
悪寒	6 (11)	0 (0)
発熱	21 (37)	0 (0)

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
頭痛	16 (28)	1 (2)
胃腸障害		
下痢	9 (16)	1 (2)
悪心	12 (21)	0 (0)
嘔吐	7 (12)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	45 (79)	9 (16)
皮膚乾燥	13 (23)	0 (0)

重篤な有害事象は20例(35.1%)に認められ、このうち本薬と関連のある事象は3例(5.3%)であった。内訳は過敏症2例、心房細動1例であった。

臨床検査値異常変動のうちGrade 3/4の事象は以下のとおりであった。

事象名	対象例数	例数 (%)	
		Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン減少	56	4 (7.1)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	52	5 (9.6)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52	1 (1.9)	0 (0)
総ビリルビン増加	52	2 (3.8)	1 (1.9)
血中カリウム減少	54	5 (9.3)	0 (0)
血中ナトリウム減少	53	1 (1.9)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	52	1 (1.9)	0 (0)

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-0144 試験、評価資料）

安全性解析対象集団346例（すべて本薬単独投与）全例で有害事象が認められた。このうち全Gradeで発現率10%以上の事象又はGrade 3/4で発現率5%以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
全身障害および投与局所様態		
腹痛	95 (27.5)	31 (9.0)
無力症	155 (44.8)	31 (9.0)
背部痛	36 (10.4)	9 (2.6)
悪寒	37 (10.7)	0 (0)
発熱	64 (18.5)	2 (0.6)
頭痛	92 (26.6)	7 (2.0)
感染	62 (17.9)	5 (1.4)
疼痛	66 (19.1)	21 (6.1)
胃腸障害		
食欲不振	85 (24.6)	9 (2.6)
便秘	80 (23.1)	10 (2.9)
下痢	94 (27.2)	9 (2.6)
腸管閉塞	23 (6.6)	23 (6.6)
悪心	111 (32.1)	9 (2.6)
口内炎	38 (11.0)	0 (0)
嘔吐	80 (23.1)	13 (3.8)

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
血液およびリンパ系障害 貧血	43 (12.4)	11 (3.2)
代謝および栄養障害 脱水	44 (12.7)	11 (3.2)
未梢性浮腫	39 (11.3)	3 (0.9)
神経障害 不眠症	36 (10.4)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 咳嗽	43 (12.4)	3 (0.9)
呼吸困難	63 (18.2)	26 (7.5)
鼻出血	35 (10.1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害 ざ瘡	288 (83.2)	17 (4.9)
皮膚乾燥	108 (31.2)	2 (0.6)
爪の障害	61 (17.6)	0 (0)
そう痒症	40 (11.6)	0 (0)

本薬と関連する有害事象(副作用)のうち全 Grade で発現率 10%以上の事象又は Grade 3/4 で発現率が 5%以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
全身障害および投与局所様態 無力症	71 (20.5)	7 (2.0)
発熱	36 (10.4)	1 (0.3)
頭痛	72 (20.8)	4 (1.2)
胃腸障害 下痢	44 (12.7)	4 (1.2)
恶心	42 (12.1)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害 ざ瘡	287 (82.9)	17 (4.9)
皮膚乾燥	105 (30.3)	2 (0.6)
爪の障害	57 (16.5)	0 (0)

重篤な有害事象は 128 例 (37%) に認められ、このうち本薬との関連が否定されなかつたのは 19 例 (6%) であった。内訳は、過敏症 5 例、脱水、発熱各 3 例、アナフィラキシー様反応、ろう、低血圧、頭痛・高血圧、敗血症、注射部位反応、低カルシウム血症・筋緊張亢進・低マグネシウム血症各 1 例であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	全投与例：例数 (%)		
	例数	Grade 3	Grade 4
血液学的検査	ヘモグロビン減少	316	8 (2.5)
	白血球減少	316	0 (0)
	血小板減少	316	2 (0.6)
肝機能検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	313	3 (1.0)
	アルブミン減少	310	9 (2.9)

事象名		全投与例：例数 (%)		
		例数	Grade 3	Grade 4
肝機能検査	アルカリホスファターゼ増加	313	45 (14.4)	2 (0.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	313	14 (4.5)	0 (0)
	総ビリルビン増加	312	16 (5.1)	4 (1.3)
	乳酸脱水素酵素増加	281	32 (11.4)	2 (0.7)
腎機能検査	二酸化炭素減少	313	0 (0)	1 (0.3)
	クレアチニン増加	314	2 (0.6)	0 (0)
	カリウム増加	313	2 (0.6)	0 (0)
	カリウム減少	313	5 (1.6)	2 (0.6)
	ナトリウム減少	313	13 (4.2)	2 (0.6)
	尿素窒素増加	314	1 (0.3)	0 (0)
代謝機能検査	カルシウム減少	313	6 (1.9)	3 (1.0)
	血糖増加	306	14 (4.6)	0 (0)
	血糖減少	306	1 (0.3)	0 (0)
	リン酸減少	254	11 (4.3)	0 (0)

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号NCIC CTG CO.17/CA225-025、評価資料）

安全性解析対象集団 562 例 (BSC 群 274 例、本薬群 288 例) のうち有害事象は、BSC 群 251 例 (91.6%) 本薬群 287 例 (99.7%) に認められた。BSC 群又は本薬群で発現率 10% 以上であった各事象の Grade は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)					
	本薬群			BSC 群		
例数	288			274		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
例数	287 (99.7)	171 (59.4)	67 (23.3)	251 (91.6)	139 (50.7)	28 (10.2)
疲労	257 (89.2)	96 (33.3)	0 (0)	207 (75.5)	72 (26.3)	0 (0)
発疹／落屑	255 (88.5)	34 (11.8)	0 (0)	44 (16.1)	1 (0.4)	0 (0)
食欲不振	193 (67.0)	24 (8.3)	0 (0)	177 (64.6)	16 (5.8)	0 (0)
腹痛	169 (58.7)	41 (14.2)	0 (0)	143 (52.2)	43 (15.7)	0 (0)
悪心	164 (56.9)	17 (5.9)	0 (0)	131 (47.8)	16 (5.8)	0 (0)
疼痛-その他	146 (50.7)	45 (15.6)	0 (0)	92 (33.6)	20 (7.3)	0 (0)
皮膚乾燥	141 (49.0)	0 (0)	0 (0)	30 (10.9)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	139 (48.3)	46 (16.0)	1 (0.3)	119 (43.4)	33 (12.0)	1 (0.4)
便秘	132 (45.8)	10 (3.5)	0 (0)	103 (37.6)	14 (5.1)	0 (0)
そう痒症	116 (40.3)	7 (2.4)	0 (0)	23 (8.4)	0 (0)	0 (0)
下痢	112 (38.9)	7 (2.4)	0 (0)	55 (20.1)	5 (1.8)	0 (0)
神経障害-知覚性	111 (38.5)	5 (1.7)	0 (0)	99 (36.1)	5 (1.8)	0 (0)
嘔吐	107 (37.2)	17 (5.9)	0 (0)	80 (29.2)	15 (5.5)	0 (0)
好中球減少を伴わない感染	101 (35.1)	38 (13.2)	1 (0.3)	46 (16.8)	15 (5.5)	1 (0.4)
頭痛	95 (33.0)	11 (3.8)	0 (0)	29 (10.6)	0 (0)	0 (0)
浮腫	89 (30.9)	15 (5.2)	0 (0)	73 (26.6)	16 (5.8)	0 (0)
発熱	85 (29.5)	4 (1.4)	0 (0)	48 (17.5)	1 (0.4)	0 (0)
不眠症	85 (29.5)	2 (0.7)	0 (0)	41 (15.0)	2 (0.7)	0 (0)
咳	84 (29.2)	5 (1.7)	0 (0)	52 (19.0)	3 (1.1)	0 (0)
皮膚-その他	79 (27.4)	2 (0.7)	0 (0)	16 (5.8)	2 (0.7)	0 (0)
口内炎	73 (25.3)	2 (0.7)	0 (0)	26 (9.5)	1 (0.4)	0 (0)

事象名	例数 (%)					
	本薬群			BSC 群		
例数	288			274		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
腫瘍死	67 (23.3)	1 (0.3)	66 (22.9)	26 (9.5)	1 (0.4)	25 (9.1)
消化器-その他	65 (22.6)	28 (9.7)	0 (0)	49 (17.9)	23 (8.4)	1 (0.4)
爪の変化	61 (21.2)	0 (0)	0 (0)	10 (3.6)	0 (0)	0 (0)
錯乱	43 (14.9)	16 (5.6)	0 (0)	25 (9.1)	6 (2.2)	0 (0)
骨痛	42 (14.6)	9 (3.1)	0 (0)	19 (6.9)	4 (1.5)	0 (0)
不安	41 (14.2)	6 (2.1)	0 (0)	23 (8.4)	2 (0.7)	0 (0)
消化不良／胸やけ	41 (14.2)	2 (0.7)	0 (0)	39 (14.2)	1 (0.4)	0 (0)
うつ	38 (13.2)	2 (0.7)	0 (0)	16 (5.8)	1 (0.4)	0 (0)
戦慄、悪寒	38 (13.2)	1 (0.3)	0 (0)	11 (4.0)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	31 (10.8)	0 (0)	0 (0)	12 (4.4)	0 (0)	0 (0)
めまい	29 (10.1)	3 (1.0)	0 (0)	19 (6.9)	2 (0.7)	0 (0)

本薬初回投与日から投与終了後 30 日以内に発現した本薬と関連のある有害事象のうち、発現率 10%以上であった各事象の Grade は以下のとおりであった。

事象名	本薬群 例数 (%)		
	288		
例数	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
例数	275 (95.5)	99 (34.4)	0 (0)
発疹／落屑	248 (86.1)	34 (11.8)	0 (0)
皮膚乾燥	120 (41.7)	0 (0)	0 (0)
疲労	109 (37.8)	32 (11.1)	0 (0)
そう痒症	107 (37.2)	7 (2.4)	0 (0)
恶心	75 (26.0)	8 (2.8)	0 (0)
皮膚-その他	62 (21.5)	0 (0)	0 (0)
頭痛	55 (19.1)	7 (2.4)	0 (0)
下痢	52 (18.1)	3 (1.0)	0 (0)
食欲不振	51 (17.7)	5 (1.7)	0 (0)
爪の変化	51 (17.7)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	43 (14.9)	6 (2.1)	0 (0)
口内炎	42 (14.6)	1 (0.3)	0 (0)
発熱	32 (11.1)	0 (0)	0 (0)

重篤な有害事象は、本薬群のみで集計され、134 例認められた。このうち、発現率が 5% を超える事象は腫瘍死 19.4%、好中球減少を伴わない感染 8.7%、腹痛、嘔吐各 6.3%、恶心、疲労各 5.9%、発熱、呼吸困難各 5.6% 及び疼痛-その他、消化器-その他各 5.2% であった。

臨床検査値異常変動について、本薬群において低マグネシウム血症が 53.3% (138 例) に認められたが、その内訳は Grade 1 (36.7%) 又は Grade 2 (10.8%) であった。他の臨床検査値に関して、BSC 群と本薬群に臨床上重要な差はみられなかったとされている。

4) 国内第 I 相臨床試験（試験番号 EMR62202-026/CA225-024、評価資料）

安全性解析対象集団 30 例（すべて本薬単独投与）全例に有害事象が認められた。主な事象は、ざ瘡様皮膚炎 25 例 (83.3%)、発熱 18 例 (60.0%)、食欲不振 17 例 (56.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 16 例 (53.3%)、下痢 15 例 (50.0%)、疲労、発疹及び皮膚反応 各 14 例 (46.7%)、皮膚乾燥及び恶心 各 12 例 (40.0%)、血中乳酸脱水素酵素增加、頭痛、爪

囲炎及び尿沈渣異常 各 11 例 (36.7%)、疼痛、そう痒症及び嘔吐 各 10 例 (33.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び口内炎 各 9 例 (30.0%) であった。このうち Grade 4 の事象は、ヘモグロビン減少、尿管閉塞、呼吸不全、血中アミラーゼ増加各 1 例 (3.3%)、また Grade 3 の事象は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例 (10%)、リンパ球数減少 2 例 (6.7%)、赤血球数減少、低ナトリウム血症、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、発疹、下痢、血便排泄、肝腫大、肺炎、血中クレアチニン増加各 1 例 (3.3%) であった。

死亡を除く重篤な有害事象は 3 例 (10.0%) 5 件 (Grade 1 の切迫排便、Grade 1 の尿意切迫及び Grade 4 の尿管閉塞の 1 例 (投与量レベル 4)、Grade 3 肺炎の 1 例 (投与量レベル 4)、Grade 4 の呼吸不全の 1 例 (投与量レベル 3)) が報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。

5) 海外第 I 相試験 (試験番号 EMR62202-028、参考資料)

安全性解析対象集団 49 例 (すべて本薬単独投与、A 群 14 例、B 群 18 例、C 群 17 例) 全例に有害事象が認められ、このうち主な事象は発疹 67.3% であった。有害事象のうち 2 例以上に認められた Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)			
	A 群	B 群	C 群	計
例数	14	18	17	49
Grade 3/4 の有害事象	7 (50.0)	10 (55.6)	10 (58.8)	27 (55.1)
呼吸困難	3 (21.4)	2 (11.1)	1 (5.9)	6 (12.2)
腹痛	1 (7.1)	3 (16.7)	1 (5.9)	5 (10.2)
全身健康状態低下	3 (21.4)	0 (0)	1 (5.9)	4 (8.2)
イレウス	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	3 (6.1)
脱水	0 (0)	1 (5.6)	2 (11.8)	3 (6.1)
貧血	0 (0)	2 (11.1)	1 (5.9)	3 (6.1)
下痢	0 (0)	2 (11.1)	1 (5.9)	3 (6.1)
悪心	0 (0)	1 (5.6)	2 (11.8)	3 (6.1)
疲労	1 (7.1)	2 (11.1)	0 (0)	3 (6.1)
嘔吐	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)	2 (4.1)
高血糖	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)	2 (4.1)
黄疸	0 (0)	0 (0)	2 (11.8)	2 (4.1)
水腎症	0 (0)	0 (0)	2 (11.8)	2 (4.1)

重篤な有害事象は C 群 8 例 (47.1%)、A 群 5 例 (35.7%) 及び B 群 6 例 (33.3%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 2 例に認められた。この内訳は、発熱・悪寒・過敏症・呼吸困難 1 例、悪心・無力症・脱水・腎不全 1 例であった。

6) 国内第 II 相試験 (試験番号 EMR62202-049/CA225-259、評価資料)

安全性解析対象集団 39 例 (すべて本薬/CPT-11) 全例に有害事象が発現した。このうち発現率 20% 以上の事象は、ざ瘡 87.2%、下痢、食欲不振各 76.9%、白血球数減少 64.1%、リンパ球数減少、疲労、口内炎、発疹 各 61.5%、悪心 59.0%、好中球数減少 53.8%、体重減少、皮膚乾燥、爪周炎各 51.3%、脱毛症 48.7%、そう痒症 46.2%、ヘモグロビン減少 43.6%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 38.5%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、嘔吐、尿蛋白 各 35.9%、低マグネシウム血症 33.3%、発熱、低アルブミン血症各 30.8%、便秘、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加 各 28.2%、鼻出血 25.6%、血中ビリルビン増加、腹痛、倦怠感 各 23.1%、皮膚反応、鼻咽頭炎、背部痛、不眠症 各 20.5% であった。また、有害事象のうち Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)		
	最異常 Grade		
	3 以上	3	4
発現例数	11 (28.2)	10	1
胃腸障害	11 (28.2)	10	1
下痢	6 (15.4)	6	0
便秘	4 (10.3)	4	0
イレウス	1 (2.6)	0	1
悪心	1 (2.6)	1	0
吐血	1 (2.6)	1	0
全身障害及び投与局所様態	3 (7.7)	3	0
疲労	2 (5.1)	2	0
疼痛	1 (2.6)	1	0
肝胆道系障害	1 (2.6)	0	1
肝機能異常	1 (2.6)	0	1
感染症及び寄生虫症	4 (10.3)	4	0
尿路感染	1 (2.6)	1	0
肺炎	1 (2.6)	1	0
感染	1 (2.6)	1	0
膿皮症	1 (2.6)	1	0
臨床検査	22 (56.4)	17	5
好中球数減少	9 (23.1)	6	3
リンパ球数減少	5 (12.8)	5	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.8)	5	0
白血球数減少	4 (10.3)	3	1
ヘモグロビン減少	4 (10.3)	3	1
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (10.3)	3	1
血中ビリルビン増加	3 (7.7)	1	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.7)	3	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.1)	1	1
血中ナトリウム減少	2 (5.1)	2	0
血中リン減少	2 (5.1)	2	0
血压低下	1 (2.6)	0	1
血中アミラーゼ増加	1 (2.6)	1	0
代謝及び栄養障害	11 (28.2)	9	2
食欲不振	6 (15.4)	5	1
低リン酸血症	2 (5.1)	2	0
低マグネシウム血症	1 (2.6)	0	1
低カルシウム血症	1 (2.6)	1	0
低カリウム血症	1 (2.6)	1	0
低ナトリウム血症	1 (2.6)	1	0
高カリウム血症	1 (2.6)	1	0
神経系障害	2 (5.1)	1	1
意識レベルの低下	1 (2.6)	0	1
血管迷走神経性失神	1 (2.6)	1	0
認知障害	1 (2.6)	1	0
皮膚及び皮下組織障害	3 (7.7)	3	0
ざ瘡	2 (5.1)	2	0

事象名	例数 (%)		
	最異常 Grade		
	3 以上	3	4
皮膚反応	1 (2.6)	1	0

本薬/CPT-11 と関連のある Grade 3/4 の有害事象は 25 例に認められ、このうち発現率 10% 以上の事象は、好中球数減少 23.1%、下痢 15.4%、白血球数減少、リンパ球数減少、食欲不振各 10.3% であった。本薬/CPT-11 と関連のある Grade 3/4 の有害事象のうち、本薬と関連のある事象は 19 例に認められ、主な事象は下痢 10.3%、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、食欲不振各 7.7% であった。

重篤な有害事象は 9 例（14 件）に認められた。このうち本薬と関連のある事象は 4 例に発現し、内訳は吐血 1 例、腹痛・卵巣嚢胞破裂 1 例、倦怠感・食欲不振 1 例、肺炎 1 例であった。

7) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-501、評価資料）

安全性解析対象 1,147 例（すべて本薬/CPT-11 [CPT-11 の用法は毎週併用群 93 例、2 週間間隔併用群 670 例、3 週間間隔併用群 356 例、その他の併用群 28 例]）のうち、有害事象は 1,138 例（99.2%）に認められた。このうち発現率 20% 以上の事象は、下痢 69.4%、発疹 46.2%、悪心 45.1%、嘔吐 33.7%、発熱 29.8%、疲労 28.9%、無力症 28.8%、腹痛 26.0%、脱毛症 24.0% 及び食欲不振 20.0% であった。また、Grade 3/4 の有害事象のうち発現率 2% 以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)		
	Grade 3/4	Grade 3	Grade 4
例数	1,147		
有害事象	807 (70.4)	559 (48.7)	248 (21.6)
下痢	233 (20.3)	222 (19.4)	11 (1.0)
好中球減少症	118 (10.3)	65 (5.7)	53 (4.6)
無力症	95 (8.3)	88 (7.7)	7 (0.6)
発疹	82 (7.1)	80 (7.0)	2 (0.2)
腹痛	58 (5.1)	54 (4.7)	4 (0.3)
白血球減少症	56 (4.9)	34 (3.0)	22 (1.9)
呼吸困難	53 (4.6)	37 (3.2)	16 (1.4)
全身健康状態低下	48 (4.2)	24 (2.1)	24 (2.1)
嘔吐	47 (4.1)	43 (3.7)	4 (0.3)
貧血	44 (3.8)	41 (3.6)	3 (0.3)
疲労	44 (3.8)	42 (3.7)	2 (0.2)
悪心	34 (3.0)	34 (3.0)	0 (0)
食欲不振	31 (2.7)	28 (2.4)	3 (0.3)
低カリウム血症	29 (2.5)	25 (2.2)	4 (0.3)
ざ瘡	29 (2.5)	29 (2.5)	0 (0)

治験薬と関連のある有害事象は 1,123 例（97.9%）、本薬と関連のある有害事象は 1,067 例（93.0%）に認められた。治験薬と関連のある事象のうち発現率 20% 以上の事象は、下痢 67.1%、発疹 45.8%、悪心 40.5%、嘔吐 27.6%、脱毛症 23.4%、無力症 22.6% 及び疲労 21.8% であった。このうち Grade 3/4 の事象の中で発現率 2% 以上のものは以下のとおりであった。

事象名	Grade 3/4 例数 (%)
例数	1,147
治験薬と関連のある有害事象	624 (54.4)
下痢	222 (19.4)
好中球減少症	113 (9.9)
発疹	82 (7.1)
無力症	65 (5.7)
白血球減少症	53 (4.6)
嘔吐	33 (2.9)
ざ瘡	29 (2.5)
悪心	27 (2.4)
貧血	25 (2.2)
疲労	24 (2.1)

重篤な有害事象は 450 例 (39.2%) に発現し、このうち治験薬と関連のある事象は 233 例 (20.3%) に認められた。本薬/CPT-11 と関連のある重篤な有害事象は、主に下痢 97 例 (8.5%)、嘔吐 34 例 (3.0%)、発熱 30 例 (2.6%)、好中球減少症 27 例 (2.4%)、悪心 20 例、白血球減少症 19 例、脱水 19 例 (各 1.7%)、発熱性好中球減少症 16 例 (1.4%) であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)
例数	1,070
血液学的検査	
ヘモグロビン減少	24 (2.2)
血小板数減少	6 (0.6)
白血球数減少	40 (3.7)
好中球数	75 (7.0)
例数	1,053
血液生化学検査	
カルシウム増加	3 (0.3)
カルシウム減少	18 (1.7)
カリウム増加	4 (0.4)
カリウム減少	41 (3.9)
ナトリウム増加	0 (0)
ナトリウム減少	28 (2.7)
クレアチニン	7 (0.7)
総ビリルビン	52 (4.9)
AST	23 (2.2)
ALT	16 (1.5)
ALP	91 (8.6)

8) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-9923、評価資料）

安全性解析対象 138 例（すべて本薬/CPT-11）全例に有害事象が発現した。全 Grade で発現率 10%以上の事象又は Grade 3/4 の有害事象のうち発現率 5%以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
全身障害および投与局所様態 無力症	96 (70)	18 (13)
腹痛 疼痛	72 (52) 46 (33)	14 (10) 11 (8)

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
発熱	43 (31)	7 (5)
背部痛	30 (22)	6 (4)
頭痛	24 (17)	3 (2)
感染	23 (17)	2 (1)
悪寒	21 (15)	1 (1)
胸痛	14 (10)	1 (1)
粘膜障害	14 (10)	0 (0)
敗血症	8 (6)	8 (6)
心臓障害		
頻脈	15 (11)	1 (1)
血管拡張	15 (11)	0 (0)
胃腸障害		
下痢	97 (70)	31 (22)
恶心	79 (57)	14 (10)
嘔吐	64 (46)	10 (7)
食欲不振	61 (44)	8 (6)
便秘	40 (29)	5 (4)
口内炎	22 (16)	0 (0)
消化不良	18 (13)	0 (0)
腸管閉塞	7 (5)	7 (5)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	43 (31)	29 (21)
貧血	31 (22)	10 (7)
代謝および栄養障害		
体重減少	41 (30)	0 (0)
脱水	39 (28)	15 (11)
末梢性浮腫	34 (25)	1 (1)
高血糖	17 (12)	9 (7)
低カリウム血症	16 (12)	8 (6)
神経系障害		
不眠症	25 (18)	0 (0)
うつ病	21 (15)	0 (0)
浮動性めまい	20 (14)	2 (1)
不安	19 (14)	0 (0)
錯覚	14 (10)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	31 (22)	0 (0)
呼吸困難	31 (22)	3 (2)
呼吸障害	19 (14)	0 (0)
鼻炎	14 (10)	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	70 (51)	15 (11)
発疹	66 (48)	6 (4)
皮膚乾燥	40 (29)	1 (1)
脱毛症	25 (18)	0 (0)
皮膚障害	22 (16)	1 (1)
爪の障害	22 (16)	1 (1)
眼障害		
結膜炎	20 (14)	1 (1)
腎および尿路障害		
尿路感染	17 (12)	5 (4)

本薬と関連のある有害事象のうち、全 Grade で発現率 10%以上又は Grade 3/4 で発現率 5%

以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4
全身障害および投与局所様態		
無力症	55 (40)	5 (4)
腹痛	22 (16)	3 (2)
発熱	22 (16)	3 (2)
疼痛	14 (10)	1 (1)
胃腸障害		
下痢	48 (35)	12 (9)
恶心	48 (35)	7 (5)
嘔吐	33 (24)	5 (4)
食欲不振	24 (17)	4 (3)
口内炎	14 (10)	0 (0)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	14 (10)	10 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	14 (10)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	70 (51)	15 (11)
発疹	54 (39)	6 (4)
皮膚乾燥	37 (27)	1 (1)
皮膚障害	18 (13)	1 (1)
爪の障害	18 (13)	1 (1)

重篤な有害事象は 67/138 例 (48.6%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 18/138 例 (13.0%) であった。本薬と関連のある重篤な有害事象のうち、主な事象として、下痢、嘔吐及びアナフィラキシー様反応が各 4 例に認められた。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数	例数 (%)	
		Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン減少	138	12 (8.7)	0 (0)
白血球数減少	137	23 (16.8)	9 (6.6)
血小板数減少	137	1 (0.7)	0 (0)
血中アルブミン減少	134	4 (3.0)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	134	9 (6.7)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	134	2 (1.5)	0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	129	1 (0.8)	0 (0)
総ビリルビン増加	134	4 (3.0)	3 (2.2)
血中クレアチニン増加	134	1 (0.7)	0 (0)
血中カリウム減少	134	6 (4.5)	3 (2.2)
血中ナトリウム増加	134	1 (0.7)	0 (0)
血中ナトリウム減少	134	4 (3.0)	0 (0)
血中カルシウム減少	134	3 (2.2)	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	135	13 (9.6)	1 (0.7)
血中ブドウ糖減少	134	0 (0)	0 (0)
血中尿酸増加	111	4 (3.6)	0 (0)

9) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-007、評価資料）

安全性解析対象集団(本薬群 115 例、本薬/CPT-11 群 212 例)のうち、有害事象は本薬/CPT-11 群及び本薬群とも全例で認められた。このうち発現率 20%以上の事象は、本薬/CPT-11 群では下痢 73.1%、無力症 71.2%、発疹 57.1%、悪心 53.3%、嘔吐 36.8%、腹痛 35.4%、発熱 33.5%、口内炎 32.1%、食欲不振 30.2%、皮膚乾燥 30.2%、便秘 29.2%、ざ瘡 29.2%、脱毛症 23.6% 及び白血球減少症 20.3%であった。また、本薬群では、無力症 52.2%、発疹 50.4%、発熱 41.7%、腹痛 31.3%、便秘 29.6%、ざ瘡 27.8%、呼吸困難 26.1%、下痢 26.1%、皮膚乾燥 21.7%、嘔吐 21.7%、食欲不振 20.9%、頭痛 20.9%及び悪心 20.9%であった。Grade 3/4 の有害事象のうち、本薬群又は本薬/CPT-11 群のいずれかで発現率が 2%以上の事象は以下のとおりであった。

事象名	本薬/CPT-11 群			本薬群		
	例数	212		115		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 4	全 Grade	Grade 3/4	Grade 4
有害事象	100%	65.1%	17.5%	100%	43.5%	9.6%
下痢	73.1%	21.2%	2.4%	26.1%	1.7%	0%
無力症	71.2%	13.7%	1.9%	52.2%	10.4%	2.6%
白血球減少症	20.3%	13.7%	4.7%	0.9%	0%	0%
発疹	57.1%	7.1%	0%	50.4%	4.3%	0%
嘔吐	36.8%	6.1%	0.9%	21.7%	3.5%	0%
疼痛	14.6%	3.8%	0.5%	18.3%	4.3%	0%
腹痛	35.4%	3.3%	0%	31.3%	5.2%	0%
脱水	6.1%	3.3%	1.4%	2.6%	0.9%	0%
悪心	53.3%	2.8%	0%	20.9%	1.7%	0%
低カリウム血症	4.2%	2.8%	1.4%	0.9%	0%	0%
黄疸	4.7%	2.8%	0%	2.6%	1.7%	0%
敗血症	2.8%	2.8%	0%	0%	0%	0%
血栓症	2.8%	2.4%	0.5%	0.9%	0.9%	0%
ざ瘡	29.2%	2.4%	0%	27.8%	0.9%	0%
貧血	10.8%	2.4%	0%	4.3%	0.9%	0.9%
食欲不振	30.2%	2.4%	0.5%	20.9%	3.5%	0%
高ビリルビン血症	4.2%	2.4%	0.9%	2.6%	1.7%	0%
剥脱性皮膚炎	9.9%	2.4%	0.5%	13.0%	2.6%	0%
発熱	33.5%	2.4%	0.9%	41.7%	0%	0%
低血圧	5.2%	2.4%	0.9%	1.7%	0.9%	0%
口内炎	32.1%	2.4%	0%	13.0%	0.9%	0%
背部痛	11.3%	1.9%	0.5%	11.3%	2.6%	0%
腹水	2.8%	1.9%	0.0%	6.1%	3.5%	0.9%
腸管閉塞	3.3%	1.9%	1.4%	2.6%	2.6%	0.9%
呼吸困難	19.8%	1.4%	0.5%	26.1%	13.0%	3.5%

Grade 3/4 の治験薬と関連のある有害事象のうち、主な事象の発現率は本薬/CPT-11 群では下痢 21.2%、白血球減少症 13.7%、無力症 10.4%及び発疹 7.1%であった。また、本薬/CPT-11 群では下痢、白血球減少症及び無力症が本薬群より 5%以上多く発現した。

重篤な有害事象の発現率は、本薬群 26.1%、本薬/CPT-11 群 73%に認められた。このうち治験薬と関連のある重篤な事象の発現率は、本薬群 11.3%、本薬/CPT-11 群 19.3%であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち発現率 3%以上の事象は、本薬/CPT-11 群では下痢 6.1%、白血球減少症 5.7%及び発熱 3.8%、本薬群では発熱 4.3%であった。

臨床検査値異常変動のうち Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名		例数 (%)	
		本薬/CPT-11 群	本薬群
例数		210	112
血液学的検査	ヘモグロビン減少	10 (4.8)	3 (2.7)
	血小板数減少	1 (0.5)	1 (0.9)
	白血球数減少	20 (9.5)	1 (0.9)
	好中球数減少	20 (9.5)	0 (0)
	リンパ球数減少	28 (13.3)	5 (4.5)
血液生化学検査	ナトリウム減少	9 (4.3)	7 (6.3)
	カリウム減少	9 (4.3)	2 (1.8)
	カリウム増加	1 (0.5)	2 (1.8)
	カルシウム減少	5 (2.4)	1 (0.9)
	アミラーゼ増加	6 (2.9)	1 (0.9)
	クレアチニン増加	3 (1.4)	0 (0)
	アルカリホスファターゼ増加	28 (13.3)	14 (12.5)
	アルブミン増加	2 (1.0)	1 (0.9)
	総ビリルビン増加	15 (7.1)	6 (5.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	67 (31.9)	37 (33.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	6 (5.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2 (1.8)

10) 海外第III相試験（試験番号 EMR62202-025/CA225-006、評価資料）

安全性解析対象集団 1,267 例 (CPT-11 群 629 例、本薬/CPT-11 群 638 例) のうち、有害事象は CPT-11 群 623 例 (99.0%) 及び本薬/CPT-11 群 637 例 (99.8%) に認められた。このうち CPT-11 群又は本薬/CPT-11 群で発現率 10%以上であった各事象の Grade は以下のとおりであった。

事象名	本薬/CPT-11 群			CPT-11 群		
	例数	638		629		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全発現例数	637 (99.8)	457 (71.6)	10 (1.6)	623 (99.0)	357 (56.8)	7 (1.1)
胃腸障害	609 (95.5)	266 (41.7)	0 (0)	581 (92.4)	185 (29.4)	1 (0.2)
下痢	535 (83.9)	184 (28.8)	0 (0)	467 (74.2)	102 (16.2)	0 (0)
悪心	371 (58.2)	36 (5.6)	0 (0)	361 (57.4)	33 (5.2)	0 (0)
嘔吐	269 (42.2)	39 (6.1)	0 (0)	242 (38.5)	40 (6.4)	0 (0)
腹痛	255 (40.0)	52 (8.2)	0 (0)	211 (33.5)	37 (5.9)	0 (0)
便秘	173 (27.1)	7 (1.1)	0 (0)	144 (22.9)	9 (1.4)	0 (0)
口内炎	95 (14.9)	7 (1.1)	0 (0)	44 (7.0)	3 (0.5)	0 (0)
上腹部痛	69 (10.8)	8 (1.3)	0 (0)	59 (9.4)	6 (1.0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	576 (90.3)	69 (10.8)	0 (0)	403 (64.1)	9 (1.4)	0 (0)
脱毛症	326 (51.1)	0 (0)	0 (0)	342 (54.4)	3 (0.5)	0 (0)
発疹	291 (45.6)	34 (5.3)	0 (0)	48 (7.6)	1 (0.2)	0 (0)
ざ瘡	129 (20.2)	10 (1.6)	0 (0)	13 (2.1)	1 (0.2)	0 (0)
ざ瘡様皮膚炎	124 (19.4)	8 (1.3)	0 (0)	8 (1.3)	1 (0.2)	0 (0)
皮膚乾燥	122 (19.1)	0 (0)	0 (0)	13 (2.1)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	73 (11.4)	2 (0.3)	0 (0)	19 (3.0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	506 (79.3)	121 (19.0)	1 (0.2)	446 (70.9)	81 (12.9)	1 (0.2)
疲労	301 (47.2)	59 (9.2)	0 (0)	263 (41.8)	31 (4.9)	0 (0)

事象名	本薬/CPT-11 群			CPT-11 群		
例数	638			629		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
無力症	171 (26.8)	38 (6.0)	0 (0)	131 (20.8)	35 (5.6)	0 (0)
発熱	153 (24.0)	5 (0.8)	0 (0)	92 (14.6)	6 (1.0)	0 (0)
神経系障害	335 (52.5)	44 (6.9)	0 (0)	313 (49.8)	27 (4.3)	0 (0)
錯覚	77 (12.1)	1 (0.2)	0 (0)	63 (10.0)	3 (0.5)	0 (0)
代謝および栄養障害	291 (45.6)	69 (10.8)	0 (0)	206 (32.8)	40 (6.4)	0 (0)
食欲不振	217 (34.0)	22 (3.4)	0 (0)	157 (25.0)	19 (3.0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	253 (39.7)	41 (6.4)	0 (0)	198 (31.5)	23 (3.7)	0 (0)
背部痛	98 (15.4)	14 (2.2)	0 (0)	63 (10.0)	7 (1.1)	0 (0)
血液およびリンパ系障害	240 (37.6)	175 (27.4)	0 (0)	183 (29.1)	133 (21.1)	0 (0)
好中球減少症	140 (21.9)	112 (17.6)	0 (0)	103 (16.4)	85 (13.5)	0 (0)
貧血	83 (13.0)	22 (3.4)	0 (0)	63 (10.0)	16 (2.5)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	233 (36.5)	37 (5.8)	1 (0.2)	189 (30.0)	29 (4.6)	0 (0)
呼吸困難	94 (14.7)	22 (3.4)	0 (0)	78 (12.4)	19 (3.0)	0 (0)
咳嗽	89 (13.9)	3 (0.5)	0 (0)	72 (11.4)	0 (0)	0 (0)
精神障害	158 (24.8)	13 (2.0)	0 (0)	144 (22.9)	13 (2.1)	0 (0)
不眠症	71 (11.1)	1 (0.2)	0 (0)	73 (11.6)	2 (0.3)	0 (0)
臨床検査	146 (22.9)	44 (6.9)	0 (0)	106 (16.9)	31 (4.9)	0 (0)
体重減少	76 (11.9)	2 (0.3)	0 (0)	45 (7.2)	2 (0.3)	0 (0)

例数 (%)

治験薬等と関連のある有害事象のうち CPT-11 群又は本薬/CPT-11 群で発現率が 5%以上であった事象の Grade は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)					
	本薬/CPT-11 群			CPT-11 群		
例数	638			629		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全発現例数	635 (99.5)	396 (62.1)	2 (0.3)	607 (96.5)	274 (43.6)	0 (0)
下痢	518 (81.2)	181 (28.4)	0 (0)	452 (71.9)	99 (15.7)	0 (0)
悪心	345 (54.1)	28 (4.4)	0 (0)	334 (53.1)	27 (4.3)	0 (0)
脱毛症	317 (49.7)	0 (0)	0 (0)	341 (54.2)	3 (0.5)	0 (0)
発疹	290 (45.5)	34 (5.3)	0 (0)	21 (3.3)	0 (0)	0 (0)
疲労	257 (40.3)	49 (7.7)	0 (0)	221 (35.1)	21 (3.3)	0 (0)
嘔吐	245 (38.4)	33 (5.2)	0 (0)	217 (34.5)	34 (5.4)	0 (0)
食欲不振	160 (25.1)	17 (2.7)	0 (0)	117 (18.6)	15 (2.4)	0 (0)
腹痛	147 (23.0)	24 (3.8)	0 (0)	121 (19.2)	16 (2.5)	0 (0)
無力症	142 (22.3)	29 (4.5)	0 (0)	112 (17.8)	28 (4.5)	0 (0)
好中球減少症	138 (21.6)	109 (17.1)	0 (0)	100 (15.9)	82 (13.0)	0 (0)
ざ瘡	127 (19.9)	10 (1.6)	0 (0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0)
ざ瘡様皮膚炎	124 (19.4)	8 (1.3)	0 (0)	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	116 (18.2)	0 (0)	0 (0)	10 (1.6)	0 (0)	0 (0)
口内炎	91 (14.3)	7 (1.1)	0 (0)	40 (6.4)	3 (0.5)	0 (0)
便秘	82 (12.9)	3 (0.5)	0 (0)	60 (9.5)	3 (0.5)	0 (0)
発熱	78 (12.2)	4 (0.6)	0 (0)	40 (6.4)	5 (0.8)	0 (0)
そう痒症	67 (10.5)	2 (0.3)	0 (0)	12 (1.9)	0 (0)	0 (0)

事象名	例数 (%)					
	本薬/CPT-11 群			CPT-11 群		
例数	638			629		
Grade	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
貧血	63 (9.9)	14 (2.2)	0 (0)	49 (7.8)	12 (1.9)	0 (0)
粘膜の炎症	59 (9.2)	3 (0.5)	0 (0)	18 (2.9)	0 (0)	0 (0)
発熱性好中球減少症	57 (8.9)	53 (8.3)	0 (0)	40 (6.4)	40 (6.4)	0 (0)
爪巣炎	56 (8.8)	4 (0.6)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)
体重減少	51 (8.0)	1 (0.2)	0 (0)	32 (5.1)	1 (0.2)	0 (0)
剥脱性発疹	49 (7.7)	6 (0.9)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)
消化不良	44 (6.9)	0 (0)	0 (0)	20 (3.2)	0 (0)	0 (0)
白血球減少症	43 (6.7)	29 (4.5)	0 (0)	32 (5.1)	22 (3.5)	0 (0)
脱水	41 (6.4)	15 (2.4)	0 (0)	29 (4.6)	11 (1.7)	0 (0)
皮膚亀裂	40 (6.3)	3 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	38 (6.0)	0 (0)	0 (0)	31 (4.9)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	37 (5.8)	6 (0.9)	0 (0)	21 (3.3)	5 (0.8)	0 (0)
多汗症	35 (5.5)	0 (0)	0 (0)	41 (6.5)	0 (0)	0 (0)
結膜炎	34 (5.3)	1 (0.2)	0 (0)	3 (0.5)	0 (0)	0 (0)
味覚異常	34 (5.3)	0 (0)	0 (0)	12 (1.9)	1 (0.2)	0 (0)
錯覚	32 (5.0)	0 (0)	0 (0)	24 (3.8)	1 (0.2)	0 (0)
ひび・あかびれ	32 (5.0)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

重篤な有害事象のうち Grade 3/4 の事象は、CPT-11 群 35%、本薬/CPT-11 群 40%に認められた。

臨床検査値異常について、血液学的検査の異常変動は全体として本薬/CPT-11 群と CPT-11 群で差は認められなかつたが、白血球数減少及び好中球数減少の発現率が、本薬/CPT-11 群では各々 74.1% 及び 62.4% (Grade 3/4: 23.8% 及び 31.8%)、CPT-11 群では各々 66.9% 及び 55.6% (Grade 3/4: 17.3% 及び 25.4%) であり、本薬/CPT-11 群の方がやや高かつた。肝機能検査の異常変動のうち、いずれの投与群もアルカリホスファターゼ増加が高頻度に発現した（本薬/CPT-11 群 73% (Grade 3/4: 8.1%)、CPT-11 群 65% (Grade 3/4: 6.7%)）。肝機能検査では他の Grade 3/4 の異常変動は、いずれの群も発現率は低く、本薬/CPT-11 群と CPT-11 群に臨床上意義のある差は認められなかつた。腎機能検査については、Grade 3/4 の異常変動（血清クレアチニン増加、カリウム増加、ナトリウム増加及び減少）の発現率は、本薬/CPT-11 群と CPT-11 群で差は認められなかつたが、Grade 3/4 のカリウム減少は、本薬/CPT-11 群で 4.5% であり、CPT-11 群 2.1% と比較してやや高かつた。

11) 海外探索試験（試験番号 IMCL CP02-0038、参考資料）

安全性解析対象集団 30 例（すべて本薬/IFL）全例に有害事象が認められた。このうち発現率 50% 以上の事象は、無力症、下痢、恶心各 86.7%、白血球減少症 66.7%、腹痛 53.3%、食欲不振 50.0% であった。有害事象のうち 2 例以上に認められた Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)
全身障害および投与局所様態	
腹痛	3 (10.0)
無力症	4 (13.3)
発熱	2 (6.7)
疼痛	3 (10.0)

事象名	例数 (%)
敗血症	2 (6.7)
心臓障害	
深部静脈血栓症	2 (6.7)
低血圧	2 (6.7)
血栓性靜脈炎	2 (6.7)
胃腸障害	
食欲不振	3 (10.0)
便秘	3 (10.0)
下痢	12 (40.0)
腸管閉塞	2 (6.7)
嘔吐	2 (6.7)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	8 (26.7)
代謝および栄養障害	
脱水	4 (13.3)
低カリウム血症	2 (6.7)
体重減少	2 (6.7)
神經系障害	
思考異常	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	8 (26.7)
爪の障害	2 (6.7)

重篤な有害事象のうち、本薬との関連のある事象の発現率は 23.3% (7/30 例) であり、複数例にみられた事象は血栓性静脈炎であった。

12) 海外第 I / II 相試験（試験番号 EMR62202-009、参考資料）

安全性解析対象集団 61 例（すべて本薬と 5-FU/LV/CPT-11 との併用）全例に有害事象が認められた。このうち主な事象は、下痢 86.9%、ざ瘡 82.0%、無力症 73.8%、恶心 70.5% であった。有害事象のうち 2 例以上に認められた Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)					
	高用量 5-FU 群		低用量 5-FU 群		計	
例数	15		46		61	
Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
下痢	[5]	[1]	[16]	—	21 (34.4)	1 (1.6)
ざ瘡	[3]	[1]	[10]	—	13 (21.3)	1 (1.6)
無力症	—	—	[4]	1	4 (6.6)	1 (1.6)
脱水	[1]	—	4[2]	—	5 (8.2)	0 (0)
腹痛	—	—	4[3]	—	4 (6.6)	0 (0)
白血球減少症	—	—	[4]	—	4 (6.6)	0 (0)
悪性新生物	—	—	3	—	3 (4.9)	0 (0)
便秘	—	—	[3]	—	3 (4.9)	0 (0)
発疹	[1]	—	[2]	—	3 (4.9)	0 (0)
血栓症	[1]	—	[2]	—	3 (4.9)	0 (0)
食欲不振	—	—	[1]	[1]	1 (1.6)	1 (1.6)
喘息	—	—	[2]	—	2 (3.3)	0 (0)
深部静脈血栓症	2[1]	—	—	—	2 (3.3)	0 (0)

事象名	例数 (%)					
	高用量 5-FU 群		低用量 5-FU 群		計	
例数	15		46		61	
Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
呼吸困難	—	—	1	1	1 (1.6)	1 (1.6)
高血糖	—	—	2 [1]	—	2 (3.3)	0 (0)
低カリウム血症	—	—	1	1	1 (1.6)	1 (1.6)
臨床検査異常	—	—	[2]	—	2 (3.3)	0 (0)
悪心	[1]	—	[1]	—	2 (3.3)	0 (0)
回転性めまい	—	—	2	—	2 (3.3)	0 (0)

[]内は治験薬と関連ありの例数

重篤な有害事象は 25 例 (41.0%) に認められ、このうち本薬と関連のある事象は 2 例であった。内訳は膿瘍・ショック・白血球減少症 1 例、アナフィラキシー様反応・倦怠感・高血圧・頻脈・血管拡張・悪心・膀胱炎・チアノーゼ・浮腫・咳嗽・呼吸困難・過換気・低酸素症・発疹 1 例であった。

13) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-018、参考資料）

安全性解析対象集団 43 例（すべて本薬/FOLFOX4）全例に有害事象が認められた。このうち発現率 50%以上の事象は、下痢 83.7%、悪心 67.4%、無力症 55.8%、発疹 53.5%であった。有害事象のうち 2 例以上に認められた Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	36 (83.7)	9 (20.9)	2 (4.7)
錯覚	17 (39.5)	8 (18.6)	0 (0)
発疹	23 (53.5)	7 (16.3)	0 (0)
好中球減少症	19 (44.2)	6 (14.0)	4 (9.3) [1]
ざ瘡	10 (23.3)	6 (14.0)	0 (0)
口内炎	19 (44.2)	4 (9.3)	0 (0)
無力症	24 (55.8)	4 (9.3) [2]	0 (0)
食欲不振	15 (34.9)	4 (9.3) [1]	0 (0)
粘膜の炎症	17 (39.5)	3 (7.0)	1 (2.3)
呼吸困難	7 (16.3)	3 (7.0) [2]	0 (0)
貧血	4 (9.3)	2 (4.7)	0 (0)
嘔吐	15 (34.9)	2 (4.7)	0 (0)
腹痛	13 (30.2)	2 (4.7) [1]	0 (0)
爪凹炎	12 (27.9)	2 (4.7)	0 (0)
気道感染	2 (4.7)	2 (4.7) [2]	0 (0)
異常感覚	16 (37.2)	2 (4.7)	0 (0)
末梢性ニューロパシー	4 (9.3)	2 (4.7)	0 (0)
ニューロパシー	2 (4.7)	2 (4.7)	0 (0)
皮膚炎	4 (9.3)	2 (4.7)	0 (0)
皮膚毒性	3 (7.0)	2 (4.7)	0 (0)
発熱性好中球減少症	2 (4.7)	0 (0)	2 (4.7) [1]
合計	43 (100)	28 (65.1)	11 (25.6)

[]内は因果関係の否定された症例数

重篤な有害事象のうち、治験薬と関連のある事象は 9 例認められた。このうち本薬と関連

のある重篤な事象は、血小板減少症 1 例、肺浸潤・発熱 1 例であった。

14) 海外第 I / II 相試験（試験番号 EMR62202-021、参考資料）

安全性解析対象集団 49 例（すべて本薬/FUFOX）全例に有害事象が認められた。このうち発現率 50%以上の事象（発現率）は、下痢 65.3%、悪心 59.2%であった。治験薬と関連のある事象のうちいずれかの群で 3 例以上に認められた Grade 3/4 の事象は以下のとおりであった。

事象名	例数 (%)								
	5-FU 低用量群（I 期）			5-FU 高用量群（I 及び II 期）			合計		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
例数	8			41			49		
全体	8 (100)	5 (62.5)	1 (12.5)	41 (100)	25 (61.0)	1 (2.4)	49 (100)	30 (61.2)	2 (4.1)
下痢	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0)	25 (61.0)	12 (29.3)	0 (0)	29 (59.2)	13 (26.5)	0 (0)
錯覚	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0)	17 (41.5)	7 (17.1)	0 (0)	21 (42.9)	8 (16.3)	0 (0)
皮膚剥脱	2 (25.0)	0 (0)	0 (0)	16 (39.0)	5 (12.2)	0 (0)	18 (36.7)	5 (10.2)	0 (0)
爪の障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (22.0)	5 (12.2)	0 (0)	9 (18.4)	5 (10.2)	0 (0)
嘔吐	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0)	11 (26.8)	3 (7.3)	0 (0)	16 (32.7)	4 (8.2)	0 (0)
過敏症	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0)	3 (7.3)	1 (2.4)	0 (0)	5 (10.2)	3 (6.1)	0 (0)
毛包炎	4 (50.0)	2 (25.0)	0 (0)	4 (9.8)	1 (2.4)	0 (0)	8 (16.3)	3 (6.1)	0 (0)
粘膜の炎症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (39.0)	2 (4.9)	1 (2.4)	16 (32.7)	2 (4.1)	1 (2.0)

重篤な有害事象は 24 例（49.0%）に認められ、このうち主な事象は便秘 4 例（8.2%）及び下痢 3 例（6.1%）であった。

15) 海外第 III 相試験（試験番号 CA225-014、参考資料）

安全性解析対象集団 100 例（FOLFOX4 群 51 例、本薬/FOLFOX4 併用群 49 例）において、治験薬と関連のある有害事象の発現率は、FOLFOX4 群 94%、本薬/FOLFOX4 群 98%であった。このうち主な事象は、FOLFOX4 群では、疲労 58.8%、悪心 56.9%、下痢 39.2%、錯覚 39.2%、また本薬/FOLFOX4 群では、悪心 57.1%、下痢 51.0%、疲労 49.0%、錯覚 42.9%、発疹 40.8%、ざ瘡様皮膚炎 38.8%、嘔吐 32.7%、皮膚乾燥 30.6%であり、皮膚関連毒性を除き、両治療群の治験薬と関連のある有害事象の発現状況は類似していた。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、FOLFOX4 群 39%、本薬/FOLFOX4 群 57%であった。このうち主な事象は、FOLFOX4 群では、好中球減少症 13.7%、疲労 11.8%、下痢、過敏症各 5.9%、また本薬/FOLFOX4 群では、発疹 12.2%、下痢 10.2%、好中球減少症、疲労各 8.2%、錯覚、ニューロパシー各 6.1%であった。

重篤な有害事象の発現は、FOLFOX4 群 26%、本薬/FOLFOX4 群 49%に認められた。このうち治験薬と関連のある重篤な有害事象は 9 例（FOLFOX4 群 4 例、本薬/FOLFOX4 併用群 5 例）に認められた。本薬/FOLFOX4 併用群 5 例の内訳は、薬物過敏症 2 例、呼吸困難、イレウス及び汎血球減少症各 1 例であった。

16) 海外第 I 相試験（試験番号 CA225-004、公表論文 Clin Cancer Res 2006; 12: 6517-22、実施期間 2002 年 10 月～20■ 年 ■ 月、参考資料）

固形癌患者を対象（目標症例数各群 6 例、計 30 例）に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、単回投与期では、本薬の投与量は 50、100、250、400 及び 500mg/m² の 5 投与群とされ、ウォッシュアウトのための 21 日間の休薬後、反復投与期として 22 日目から維持投与量 250mg/m² を週 1 回点滴静注された。

本薬が1回以上投与された40例中、報告された死亡は11例（50 mg/m²群2例、100mg/m²群1例、250mg/m²群2例、400mg/m²群3例、500mg/m²群3例）あり、このうち最終投与後30日以内の死亡は9例であった。死因はいずれも病勢進行によるものとされた。

17) 海外第I相試験（試験番号 CA225-005、公表論文 Clin Cancer Res 2007; 13: 986-93、実施期間 20■年■月～2003年9月、参考資料）

固体癌患者を対象（目標症例数30例）に、本薬単回投与時の正常皮膚及び腫瘍組織におけるEGFRの発現状況と本薬による飽和率、EGFRの下流のシグナル伝達経路への影響を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外3施設で実施された。

用法・用量は、単回投与期では、本薬の投与量は50、100、250、400及び500mg/m²の5投与群とされ、ウォッシュアウトのための21日間の休薬後、反復投与期として22日目から維持投与量250mg/m²を週1回点滴静注された。

本薬が1回以上投与された39例中、15例（50mg/m²群4例、100mg/m²群3例、250mg/m²群3例、400mg/m²群3例、500mg/m²群2例）が死亡し、このうち最終投与後30日以内の死亡は2例であった。死因はいずれも病勢進行によるものとされた。

18) 海外第I相試験（試験番号 EMR62202-012、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月、参考資料）

EGFR陽性の固体癌患者を対象（目標症例数：各群5例、計10例）に、本薬とCPT-11併用投与の薬物動態及び薬物相互作用を検討する目的の非盲検試験が海外2施設で実施された。

用法・用量は、4週間を1サイクルとされ、本薬は週1回（初回投与量400mg/m²、2回目以降の維持投与量250mg/m²）点滴静注とされた。A群はCPT-11 350mg/m²を1週目及び4週目、本薬を2～4週目に週1回投与、B群はCPT-11 350mg/m²を4週目、本薬を1～4週目に毎週週1回投与することとされた。なお、過敏症予防のためすべての症例に対し、本薬投与前にテスト用量として本薬20mg（初回投与量の一部）が静注された。

本薬が1回以上投与された14例中、試験終了後4週までの死亡は4例に報告された。死因は、病勢進行3例及び合併症悪化1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

19) 海外第I相試験（試験番号 IMCL CP02-9401、公表論文 J Clin Oncol 2000; 18: 904-14、実施期間 19■年■月～19■年■月、参考資料）

EGFR陽性の固体癌患者を対象（目標症例数各群3例、計12例）に本薬単回投与の安全性を検討する目的の非盲検試験が海外2施設で実施された。

用法・用量は、本薬5、20、50、100mg/m²を単回点滴静注とされた。

本薬が1回以上投与された13例中、死亡は認めなかった（最終観察日19■年■月■日）。

20) 海外第I相臨床試験（試験番号 IMCL CP02-9605、公表論文なし、実施期間 19■年■月～19■年■月、参考資料）

EGFR陽性の乳癌患者を対象（目標症例数12～15例）に、パクリタキセル（PTX）と併用時の本薬の安全性を検討する目的の非盲検試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、6週間を1サイクルとし、本薬を週1回50～200mg/m²点滴静注、PTXを1回80mg/m²を毎週又は1回175mg/m²を3週毎投与の5つの治療群が計画された。

本薬が1回以上投与された12例では、試験中又は試験終了後30日以内の死亡は認めなかった。

21) 海外第I相試験（試験番号 IMCL CP02-9608、公表論文 Clin Cancer Res 2001; 7: 1204-13、実施期間 19■年■月～19■年■月、参考資料）

EGFR陽性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数9例）に、シスプラチニ（CDDP）

併用時における EGFR の飽和到達に必要な本薬の用量設定を検討する目的の非盲検試験が海外 2 施設で実施された。用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとし、本薬 3 用量（初回投与量 100、400 及び 500mg/m²、2 回目以降の維持投与量 100～250mg/m²）と CDDP 100mg/m² の 3 週間毎投与法を組み合わせた 3 つの治療群が計画された。

本薬が 1 回以上投与された 12 例のうち 1 例が敗血症で死亡したが、本薬との因果関係は否定された（最終観察日 19[] 年 [] 月 [] 日）。

22) 海外第 I b/II a 相試験（試験番号 IMCL CP02-9502、公表論文 J Clin Oncol 2000; 18; 904-14、実施期間 19[] 年 [] 月～[] 月、参考資料）

EGFR 陽性の固体癌患者を対象（目標症例数：各群 3 例、計 18 例）に、本薬単独投与の安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5、20、50、100、150、200mg/m² を週 1 回、4 週間投与することとされた。

本薬が 1 回以上投与された 17 例のうち 1 例が死亡した（最終観察日 19[] 年 [] 月 [] 日）。当該被験者は本薬の最終投与後 16 日以内に合併症に関連した嚥下性肺炎により死亡し、本薬との因果関係は否定された。

23) 海外第 I b/II a 相臨床試験（試験番号 IMCL CP02-9503、公表論文 J Clin Oncol 2000; 18; 904-14、実施期間 19[] 年 [] 月～19[] 年 [] 月、参考資料）

非小細胞肺癌又は頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 21 例）に、CDDP を月 1 回併用した場合の本薬投与時の安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5～400mg/m² を週 1 回～3 回、CDDP は 100mg/m² の 8 治療群が計画された（CDDP の投与量は重篤な有害事象が発現したため 4 例目より 60mg/m² に減量された。）。

本薬が 1 回以上投与された 22 例のうち本薬最終投与後 30 日以内に 2 例が死亡した。死因の内訳は、病勢進行、疾患に関連する合併症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

24) 海外第 I b/II a 相臨床試験（試験番号 IMCL CP02-9504、公表論文 ASCO 1997 Abst 1108、実施期間 19[] 年 [] 月～19[] 年 [] 月、参考資料）

前立腺癌患者を対象（目標症例数 31 例）に、塩酸ドキソルビシン（DXR）と本薬併用時の安全性を検討する目的の非盲検漸増試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを週 1 回、6 週間投与及び観察期間 1 週間とし、本薬 20～300mg/m² と初回投与量 400mg/m² 及び 2 回目以降の維持投与量 200mg/m²、DXR 15 又は 20mg/m² の 8 用量群が計画された。

本薬が 1 回以上投与された 36 例では、試験中又は試験終了後 30 日以内の死亡は認めなかった。

25) 海外第 I b/II a 相臨床試験（試験番号 IMCL CP02-9607、公表論文 J Clin Oncol 2001; 19: 3234-43、実施期間 1997 年 4 月～1998 年 [] 月、参考資料）

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 15 例）に、放射線併用療法下の本薬の安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、8 週間を 1 サイクルとし、放射線療法（1 回 2.0Gy、総量 70Gy、又は 1 回 1.2Gy、総量 76.8Gy）と本薬を、週 1 回（初回投与量 100～500mg/m²、2 回目以降の維持投与量 100～250mg/m²）を組み合わせた 5 つの治療群が計画された。

本薬が 1 回以上投与された 16 例では、試験中又は試験終了後 30 日以内の死亡は認めなかった。

26) 海外第 I b/II a 相臨床試験 (試験番号 IMCL CP02-9709、公表論文なし、実施期間 19■年■月～19■年■月、参考資料)

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 6 例）に、本薬の薬物動態、体内分布及び EGFR の飽和率を検討する目的の非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬 2 用量（初回投与量 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、又は初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降は維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）を投与し、3 回目の本薬投与 24～48 時間後に外科的手術が実施された。

本薬が 1 回以上投与された 4 例のうち、1 例が病勢進行により死亡した（最終観察日 19■年■月■日）。

27) 海外第 I / II 相臨床試験 (試験番号 EMR62202-008、公表論文 J Clin Oncol 2006; 24: 2866-72、実施期間 20■年■月～20■年■月 <生存調査の cut off 日 : 20■年■月>、参考資料)

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 36～72 例）に、本薬、白金製剤（CDDP 又はカルボプラチニン（CBDCA））及び 5-FU の併用投与時の安全性を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬は週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注、CDDP ($100\text{mg}/\text{m}^2$) 点滴静注、CBDCA (AUC 5 の用量) は 3 週毎に投与され、5-FU は 600、800 又は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 週毎に点滴静注された。

本薬が 1 回以上投与された 52 例のうち、データカットオフ日（20■年■月■日）までに報告された死亡は 33 例（本薬/5-FU/CDDP 群 18/27 例、本薬/5-FU/CBDCA 群 15/25 例）であった。死因の内訳は本薬/5-FU/CDDP 群では、病勢進行 17 例及び化学療法に関連した事象（敗血症性ショック）1 例であり、本薬/5-FU/CBDCA 群では、病勢進行 14 例及び原疾患由来の合併症 1 例であった。本薬との因果関係が否定できないものは本薬/5-FU/CDDP 群における、化学療法に関連した事象（敗血症性ショック）1 例のみであった。

28) 海外第 II 相試験 (試験番号 IMCL CP02-9710、公表論文 Invest New Drugs 2004; 21: 99-101、実施期間 1997 年 11 月～1999 年 7 月、参考資料)

腎細胞癌患者を対象（目標症例数 53 例）に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、8 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注することとされた。なお、本試験では、初回投与量は試験開始時には $500\text{mg}/\text{m}^2$ とされていたが、6 例に投与した時点で 2 例に Grade 3 の皮膚の有害事象が発現したため、7 例目以降では初回投与量を $400\text{mg}/\text{m}^2$ に減量された。

本薬が 1 回以上投与された 54 例では、最終投与 30 日以内の死亡は 4 例であり、死因は 4 例とも病勢進行であった。

29) 海外第 II 相試験 (試験番号 IMCL CP02-9813、公表論文 J Clin Oncol 2006; 24: 1072-8、実施期間 2000 年 2 月～11 月、参考資料)

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 25 例）に、本薬と CDDP 及び標準的/多分割照射放射線療法との併用時の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注し、CDDP は本薬の初回及び 4 週目の投与 1 時間後に $100\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注することとされた。標準放射線治療は 1～4 週目の本薬及び CDDP 投与後に行い（計 36Gy）、5、6 週目には多分割照射法（1 日 2 回、計 34Gy）の放射線療法が行なわれた。

本薬が 1 回以上投与された 21 例中、試験中又は試験終了後 30 日以内に 2 例が死亡したが、いずれも死因は特定されていない。ただし、いずれも、本薬との因果関係は否定されていな

い。

30) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-9814、公表論文 J Clin Oncol 2004; 22: 2610-6、実施期間 2000年1月～20■年■月、参考資料）

膀胱患者を対象（目標症例数 40 例）に、本薬と塩酸ゲムシタビン（GEM）の併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 5 施設で実施された。用法・用量は、8 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注し、GEM は $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回 7 週間（本薬の継続投与時は 1～3 及び 5～7 週目に週 1 回）投与することとされた。

本薬が 1 回以上投与された 41 例のうち、本薬最終投与後 30 日以内に 11 例が死亡した。死因は病勢進行 8 例、原疾患由来の合併症 3 例であり、このうち 1 例（播種性血管内凝固・腎不全）は本薬との因果関係は否定されなかった。

31) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 IMCL CP02-9816/CP02-9816C、公表論文 J Clin Oncol 2005; 23; 5578-87、実施期間 1999 年■月～20■年■月、参考資料）

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 175 例）に、本薬と CDDP の併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 36 施設で実施された。先行化学療法として白金製剤を含む化学療法が奏効した被験者は CP02-9816 試験を中止したが、その後再発又は転移した場合、CP02-9816C 試験に登録できることとされた。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注し、CDDP は先行化学療法時の用法を継続若しくは 75 又は $100\text{mg}/\text{m}^2$ を投与することとされた。

本薬が 1 回以上投与された 139 例のうち、試験中又は本薬投与終了後 30 日以内に 30 例が死亡した。死因は病勢進行 16 例、原疾患関連の合併症 8 例、原疾患と関連性のない合併症 3 例、及び不明 3 例であった。いずれも、本薬との因果関係は否定された。

32) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-011、公表論文 Ann Oncol 2008; 19: 362-9、実施期間 2002 年■月～2003 年■月＜生存調査の cut off 日：20■年■月＞、参考資料）

EGFR 陽性の非小細胞肺癌患者を対象（目標症例数 80 例）に、本薬と CDDP と酒石酸ビノレルビンとの併用の有効性及び安全性を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、CDDP $80\text{mg}/\text{m}^2$ を day 1 に、ビノレルビン $25\text{mg}/\text{m}^2$ を day 1 及び 8 に点滴静注し、本薬の用法・用量は週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。

本試験での安全性解析集団 85 例のうち、データカットオフ日（20■年■月■日）までに報告された死亡は、本薬/CDDP/ビノレルビン併用群 35/42 例、CDDP/ビノレルビン群 40/43 例であった。死因の内訳は本薬/CDDP/ビノレルビン併用群では病勢進行 30 例、原疾患由来の合併症 3 例及び不明 2 例、CDDP/ビノレルビン群では病勢進行 32 例、原疾患由来の合併症 5 例、合併症 1 例、化学療法と関連のある死亡 1 例及び不明 1 例であった。本薬又は CDDP/ビノレルビンと関連のある死亡と治験責任医師に判定されたのは、CDDP/ビノレルビン群では 1 例（後治療（塩酸ノギテカン）と関連のある死亡）であったが、本薬/CDDP/ビノレルビン併用群では認められなかった。

33) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-016、公表論文 J Clin Oncol 2007; 25: 2171-7、実施期間 2001 年 6 月～20■年■月＜生存調査の cut off 日：20■年■月＞、参考資料）

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 100 例）に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 19 施設で実施された。用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。本薬投与にて PD と

なった場合には、CDDP 又は CBDCA を試験開始前と同じ用法・用量で併用投与することが可能とされた。

本試験での安全性解析集団 103 例中、生存調査のカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに報告された死亡は 93 例であった。死因は病勢進行 76 例、原疾患由来の合併症 10 例、合併症 4 例、不明 2 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった事象は 1 例（呼吸困難・喉頭喘鳴・喉頭浮腫）であった。

**34) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-001、公表論文 J Clin Oncol 2005; 23: 5568-77、
実施期間 2000 年 2 月～20■ 年 ■ 月 <生存調査の cut off 日 : 20■ 年 ■ 月 >、参考資料）**

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 100 例）に、本薬及び白金製剤（CDDP 又は CBDCA）を併用投与した際の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 32 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされた。白金製剤は、PD となった前治療と同じ用法・用量により投与された。ただし、前治療の 1 サイクルの投与量は、CBDCA $250\text{mg}/\text{m}^2$ 以上、CDDP $60\text{mg}/\text{m}^2$ 以上とされた。

本薬が 1 回以上投与された 96 例のうち、生存調査のカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに報告された死亡は 88 例であった。死因の内訳は病勢進行 70 例、原疾患由来の合併症 7 例、合併症 4 例及び不明 7 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

**35) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EMR62202-003、公表論文 J Clin Oncol 2005; 23: 3568-76、
実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月 <生存調査の cut off 日 : 20■ 年 ■ 月 >、参考資料）**

上咽頭癌患者を対象（目標症例数 60 例）に、本薬及び CBDCA 併用投与時の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注、CBDCA は AUC 5 の用量を各サイクルの day 1 に投与することとされた。

本薬が 1 回以上投与された 60 例のうち、データカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までに報告された死亡は 45 例であった。死因の内訳は病勢進行 40 例、原疾患由来の合併症 2 例及び合併症 3 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

**36) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 IMCL CP02-9815/EMR62202-006、公表論文 J Clin Oncol 2007;
25: 2191-7 他、実施期間 1999 年 4 月～2004 年 4 月 <生存調査のカットオフ日 2004 年 8
月 >、参考資料）**

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数各群 208 例、計 416 例）に、放射線単独治療と本薬/放射線併用治療との有効性及び安全性を検討する目的のランダム化非盲検試験が海外 73 施設で実施された。

用法・用量は、6～7 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 1 回（初回投与量 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降の維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ）点滴静注とされ、放射線療法は 1 日 1 回、1 日 2 回又は concomitant boost 法（6 又は 7 週間）とされた。

本試験での安全性解析集団 420 例（放射線群 212 例、本薬/放射線併用群 208 例）中、治療薬の最終投与後 60 日以内の死亡例数は、放射線群 12 例、本薬/放射線併用群 11 例であった。死因の内訳は、本薬/放射線併用群では病勢進行 1 例、原疾患由来の合併症 2 例、合併症 5 例及び不明 3 例、放射線群では病勢進行 1 例、原疾患由来の合併症 6 例、合併症 4 例及び放射線の毒性 1 例であった。上記のうち、本薬と因果関係が否定できないものは不明（突然死）1 例であった。

37) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 ECOG E5397、公表論文 J Clin Oncol 2005;23:8646-54、実

施期間 1999年6月～2001年6月、参考資料)

頭頸部扁平上皮癌患者を対象（目標症例数 114 例）に、本薬/CDDP 併用投与とプラセボ/CDDP 併用投与の有効性及び安全性を比較検討する目的の二重盲検ランダム化比較試験が海外 25 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬を週 1 回（1 サイクル目 200mg/m²、2 サイクル目以後 125mg/m²）点滴静注し、CDDP は 100mg/m²を 4 週毎に投与された。投与期間中に病勢進行が認められた場合は、プラセボ/CDDP 併用群の被験者は本薬/CDDP 併用投与への変更が可能とされ、本薬群の被験者は中止とされた。

本試験での安全性解析集団 116 例のうち、治験薬投与中止後 30 日以内に 20 例（本薬/CDDP 併用群 7 例、プラセボ/CDDP 群 13 例）が死亡した。死因の内訳は本薬/CDDP 群では病勢進行 4 例、有害事象又は合併症 3 例（心筋梗塞・腫瘍出血、原疾患由来の合併症、穿孔性十二指腸潰瘍による上部消化管出血）であり、プラセボ/CDDP 群では病勢進行 10 例、有害事象又は合併症 3 例であった。上記のうち、本薬/CDDP 群ではいずれも本薬との因果関係は否定された。

結腸・直腸癌以外を対象とした上記 16) から 37) までの海外臨床試験の安全性解析対象集団 1,091 例全例に本薬が投与された。本薬が投与された症例 1091 例のうち有害事象は 99.5% に認められ、このうち発現率が 50% 以上の事象は無力症 58.0% であった。有害事象のうち Grade 3/4 の発現状況（5.0% 以上）は以下のとおりである。

有害事象名※	本薬投与例（1,091 例）	
	発現例数	発現率（%）
白血球減少症	144	14.4
無力症*	130	11.9
嚥下障害	98	9.0
貧血*	87	8.0
呼吸困難	77	7.1
疼痛	70	6.6
嘔吐	65	6.0
低ナトリウム血症	59	5.4
悪心	58	5.3
脱水	55	5.0

※併合対象試験は NCI-CTC が用いられた ECOG E5397 以外は COSTART で有害事象が解析されていた。

COSTART の基本語を MedDRA/J (Version 11.0) 準拠名で記載した。

* ECOG E5397 において NCI-CTC で「Fatigue」、「Hemoglobin」として解析された有害事象は、COSTART が用いられた試験と併合するにあたり、それぞれ「Asthenia（無力症）」、「Anemia（貧血）」と読み替えた。

他の重篤な有害事象は 45.6% に認められ、このうち本薬と因果関係のある事象（2.0% 以上）はアレルギー反応 2.5% であった。

III. 資料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、特に問題は認められなかつたことから、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。

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（CTD : 5.3.5.2-4、5.3.5.2-11）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の国内治験実施医療機関において同意文書の

様式不備による説明日の未記載、原資料と症例報告書との不整合（体重測定値の未記載）、試験計画書からの逸脱（治験薬の投与量）が認められた。治験依頼者において上記の事例に対するモニタリングの不備が認められたものの、大きな問題は認められなかつたことから、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、機構は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における三次治療として本薬単独投与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。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 効能・効果の設定及び臨床的位置付けについて
- ・ 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 20 年 5 月 7 日作成

I. 申請品目

[販売名] アービタックス注射液 100mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、今般の審査において、有効性については、化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌患者を対象とした二つの海外第Ⅲ相試験（EMR62202-025/CA225-006 及び NCIC CTG CO.17/CA225-025）を中心に評価を行い、国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049/CA225-259）は日本人における安全性と有効性について海外臨床試験成績を補完するものと位置付けて評価を行った。その結果、審査報告（1）作成時点で機構は以下のように判断した。

- ① NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験の成績から結腸・直腸癌に対する三次治療での本薬単独投与の有効性が示されたこと、及び日本人結腸・直腸癌患者における本薬単独投与の有効性は検討されていないが、三次治療例を対象として本薬と塩酸イリノテカーン（CPT-11）との併用について検討された国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049/CA225-259）では、日本人結腸・直腸癌患者における本薬の忍容性は CPT-11 併用時にも認められていることから、化学療法が無効となった結腸・直腸癌患者に対する三次治療以後の治療法は確立されていないことを踏まえ、日本人における三次治療としての本薬単独投与の有効性は期待できると判断した。
- ② EMR62202-025/CA225-006 試験では、副次評価項目である PFS では CPT-11 に対する本薬の上乗せ効果が示されているが、主要評価項目である OS では本薬/CPT-11 群と CPT-11 群の差は検出されておらず（ハザード比 0.975；95%信頼区間：[0.854, 1.114]、p=0.7115）、当該試験成績から結腸・直腸癌に対する二次治療としての本薬の CPT-11 への上乗せ効果は OS において検証されていない。このことから、二次治療での本薬の有効性として明確に示されたエビデンスはないと判断した。
- ③ 化学療法の治療歴のない結腸・直腸癌患者を対象とした、フルオロウラシル（5-FU）とホリナートカルシウム（LV）の持続静脈内投与に CPT-11 を併用する FOLFIRI レジメンと本薬/FOLFIRI 併用とのランダム化比較試験（EMR62202-013）は、「副次評価項目である OS に関する成績が得られた後に未治療例に対する本薬の臨床的位置付けについて考察すべきである。」との申請者の理由から、今回の申請臨床データパッケージには当該試験成績が含められておらず、本薬の一次治療における有効性については評価できない。

専門協議において、上記の機構の判断について、以下のような議論がなされた。

① 三次治療について

NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験の結果から、三次治療において本薬単独投与の有効性が

当該試験において検証された、との機構の判断は専門委員より支持された。

② 二次治療について

EMR62202-025/CA225-006 試験成績から結腸・直腸癌に対する二次治療としての本薬の CPT-11 への上乗せ効果は OS において検証されていないことから、二次治療での本薬の有効性は明確に示されていないとする機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員より、本薬/CPT-11 併用について検討された海外第Ⅱ相試験（EMR62202-007）と EMR62202-025/CA225-006 試験では、患者の CPT-11 の前治療歴が異なっていることを情報提供する必要があるとの意見が出された（「審査報告（2）2）効能・効果及び臨床的位置付けについて」の項参照）。

③ 一次治療について

EMR62202-013 試験は、承認申請の臨床データパッケージに含まれていないため評価不能とする機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員から、本領域の治療では、抗悪性腫瘍剤の新たな組み合わせによる併用治療でのより良い標準治療の開発という観点からは、一次治療での有効性の検討が非常に注目されると考えられるため、申請者は可及的速やかに、資料を提出するべきであるとの意見も出された（「審査報告（2）6）その他」の項参照）。

2) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、今般提出された資料をもとに、本薬の結腸・直腸癌に対する有効性及び安全性を検討した結果、本薬は三次治療として単独投与での有効性が認められ、一方、一次治療及び二次治療として本薬の使用に関するエビデンスは乏しいこと、並びに本薬を用いた術後補助化学療法は今後の検討課題であると判断した（「審査報告（2）1）有効性について」の項参照）。また、申請者は EGFR 隆性症例においても本薬投与により腫瘍縮小効果が認められているとの報告もあると説明しているが、機構は、①本薬はヒト EGFR を標的とする抗体医薬品であり、提出された臨床試験では免疫組織化学的染色（IHC）法で EGFR 「陽性」と判定された症例が組み入れられていること、②EGFR 隆性症例に対する有効性について検討段階であることから、現時点では EGFR 陽性症例に対して本薬の投与が推奨できると考える。

以上より、機構は、効能・効果は「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定し、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 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。
- ・ 一次治療及び二次治療における有効性及び安全性に関するエビデンスは乏しいこと。
- ・ 患者選択においては EGFR 検査結果を確認すること。

（1）「EGFR 陽性」について

専門協議では、「EGFR 陽性」を含めた効能・効果を設定する必要があるとの機構の判断は、専門委員より概ね支持されたが、以下の意見も専門委員より示された。

- ・ 国内の臨床腫瘍医も参考として利用している NCCN ガイドライン（2008 ver.1）では、EGFR 検査結果を本薬投与の可否判断に利用することは推奨されておらず、「EGFR 陽性」を効能・効果に含めて設定するよりも、本薬の使用にあたっては EGFR 検査結果を考慮する旨を注意喚起することが適切である。また、KRAS 変異の有無が進行性の結腸・直腸癌に対する本薬の腫瘍縮小効果及び生存に関する予後不良因子としての可能性が高いこと（J Clin Oncol 2008; 26: 374-379）等の情報については、製造販売後も情報収集し、医療機関に適切に情報提供を行なうべきである。
- ・ 非臨床試験で EGFR 隆性腫瘍細胞の増殖に対して本薬の影響が認められていないこと、

及び今回の承認申請資料として提出された結腸・直腸患者を対象とした主要な臨床試験に組み入れられた対象はすべて EGFR 陽性症例であることを踏まえると、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌のうち「EGFR 陽性例」に効能・効果を限定することはやむを得ない。ただし、EGFR 隱性例に対しても本薬の有効性が認められるとの文献報告もあり、また IHC 法の検出感度に問題点が残されている可能性もあることから、現在進行中の EGFR 隱性例における本薬の有効性の結果について申請者は可及的速やかな対応を執ることが望ましい。

本薬の EGFR 隱性例に対する有効性について、機構は、以下の検討を行なった。

機構は、本薬は EGFR を標的とした抗体医薬品であり、EGFR 隱性例にも本薬の有効性が期待されるという申請者の説明は、本薬の開発コンセプトに合致していないと考え、この点に関して申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

EGFR 隱性のヒト腫瘍細胞株を用いた非臨床成績から、腫瘍における EGFR 発現は本薬が細胞増殖効果を示す絶対要件であり、EGFR 測定系の検出感度の問題 (Oncol Rep 2006; 16: 1173-1179)、又は病理組織標本の保管中の蛋白変性等により EGFR 検出感度に達しなかったという検体の質 (J Histochem Cytochem 2004; 52: 893-901) による問題を反映しているものと考えられる。したがって、「EGFR 隱性」と判定された症例のうち本薬に対する反応が認められた症例は、実際は「EGFR 隱性」ではなく、IHC 法により「EGFR 検出不能」であったと考えられる。

機構は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む標準化学療法に抵抗性であることが前治療で確認された「EGFR 隱性」の転移性結腸・直腸癌患者 50~60 例を対象として、本薬単独投与（週 1 回（初回投与量 400mg/m²、2 回目以降は維持投与量として 250mg/m²）点滴静注）の有効性及び安全性の検討を目的とした海外第 II 相試験 (IMCL CP02-■51) が実施中であることを確認し、当該試験の概要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。

IMCL CP02-■51 試験は当初 EGFR 陽性/陰性の「カットオフ値」の設定は、組織片において「陰性」は 0 細胞、「陽性」は 1 細胞以上染色された場合と定義されたが、20■ 年■ 月に米国食品医薬品局 (FDA) と協議を行った結果、既に 31 例に本薬が投与されていたものの、症例数を 60 例から 80 例に変更（期待奏効割合 10% (95%CI[5%, 18%])）し、EGFR の判定方法については、Dako Cytomation 社検査キットの添付文書最新版に対応し、EGFR 陰性は、「良好に保存された組織片において、すべての腫瘍細胞 (500 個以上) の膜にバックグラウンドレベル以上の染色がみられないもの。」と詳細に定義された。20■ 年■ 月に最終登録 (88 例) が終了したが、データはまだ未固定である。本試験の 20■ 年■ 月■ 日時点の中間成績では、88 例が組み入れられ、うち 85 例が本薬を 1 回以上投与された。治験責任医師判定で PR 確定は 6 例であり、奏効割合は 7% (95%CI[3%, 15%]) であった。また 1 例は PR が未確定で、7 例が投与継続中である。なお、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、infusion-related reaction、低マグネシウム血症、呼吸困難及び皮疹の 4 件が認められている。投与中止となった有害事象は 2 例 (infusion-related reaction (前記症例) 及び小腸閉塞 各 1 例) であった。20■ 年■ 月■ 日に最終報告書を FDA に提出する予定である。

また、米国における製造販売後の検討事項として、当該試験及び未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 又は FOLFOX に対する本薬の上乗せ効果を比較検討する海外第 III 相試験 (Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80203 試験) に組み入れた「EGFR 陰性」のサブグループデータを基に、転移性結腸・直腸癌患者に対する本薬投与の判断基準としての腫瘍中の EGFR 発現について評価及び確認を行うことが、FDA から指示されている。CALGB80203 試験は、転移性結腸・直腸癌に対する標準的化学療法が変更されたことを理由に、登録予定症例数 2,200 例中 238 例が登録された時点で試験が中止された。現在、本試験に登録された 238 例の最終試験データを入手中であり、20■ 年■ 月■ 日に「EGFR 陰性」

患者のサブグループ解析結果を FDA に提出する予定である。

また、申請者は、上記以外に「EGFR 検出不能」である結腸・直腸癌患者を対象として本薬の有効性を検討する更なる臨床試験の実施は予定されていないことを回答した。

機構は、上記の臨床試験の最終成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供し、本薬の適正使用に関する対策を迅速に実施するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

機構は、IHC 法による EGFR 判定と本薬の有効性について以下のように考える。

①IHC 法の EGFR 発現の感度が現時点では不明瞭である (Oncol Rep 2006; 16: 1173-1179) こと、及び②米国 NCCN 作成の結腸癌及び直腸癌の診療ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology TM Colon Cancer version 1. 2008 版 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf <2008 年 3 月>、及び Rectal Cancer version 1. 2008 版、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf <2008 年 3 月>) では、EMR62202-007 試験の結果 (N Engl J Med 2004; 351: 337-345) をもとに、本薬の抗腫瘍効果について腫瘍組織の EGFR 発現状況を予測因子とするとの問題点が記載されていることを確認している。

しかしながら、EGFR 発現判定の検出感度に問題点が残されている可能性があることは理解するものの、①IHC 法による EGFR 発現の有無に対する本薬の有効性及び安全性の比較試験の結果はないこと、②本薬が EGFR 発現細胞を標的とした抗体であり、提出された臨床試験は EGFR 陽性例又は EGFR 発現が確認された症例を対象としていること、及び③EGFR 陰性腫瘍細胞の増殖に及ぼす本薬の影響が検討された非臨床試験結果を踏まえると、現時点では、機構は、本薬の臨床試験で用いられた IHC 法等を用いて EGFR の発現状況が「陽性」であることを確認した上で本薬の投与を行うべきであると考える。

したがって、機構は効能・効果に「EGFR 陽性」を含めることが適切であると判断し、また「EGFR 陽性」を効能・効果に含めるため、EGFR 検査結果を確認する旨を敢えて添付文書で注意喚起する必要は低いと判断した。更に、製造販売後において、適応対象の確認のために使用された EGFR 検査法及び陽性判定基準に関する情報を収集するとともに、実施中の EGFR 陰性症例を対象とした臨床試験結果等も含めて検討し、必要時には、製造販売後に EGFR 検査方法及び陽性判定基準と、その有効性及び安全性との関係について検討が必要であると判断した（「審査報告（2）5）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

以上、機構は効能・効果を「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定するよう申請者に指示し、申請者は了解した。また、機構は、本薬の有効性及び安全性に関連すると考えられている KRAS に関する最新情報は、添付文書以外の情報提供用資材を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

なお、機構は、効能・効果の設定において、EGFR は腫瘍以外の正常細胞でも発現しており、本薬の使用にあたって検査法・カットオフ値も考慮する必要があることから、腫瘍組織における EGFR の発現状況を検査し、陽性と判定される症例を対象とすることを明確にするため、「EGFR 発現」ではなく「EGFR 陽性」との用語を使用することが適切であると判断した。

(2) 術後補助療法、一次治療及び二次治療について

専門協議において、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を注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、一次治療及び二次治療における有効性及び安全性に関するエビデンスは乏しいことを添付文書で注意喚起する必要があるとの機構の判断は専門委員より概ね支持されたが、専門委員からは以下の意見も出された。

- 一次治療及び二次治療としての使用についてはエビデンスが乏しいことから、有効性及び安全性が確認されている三次治療患者のみを効能・効果として設定することも考慮する必要がある。
- 結腸・直腸癌に対する本薬の一次治療における有効性及び安全性に関するエビデンスは乏しいことを注意喚起する必要があるが、CPT-11 の治療歴を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相比較試験成績では、本薬/CPT-11 群の PFS は本薬群に対して有意に延長していること、CPT-11 の治療歴のない患者を対象とした EMR62202-025/CA225-006 試験では副次評価項目である PFS は CPT-11 に本薬を上乗せすることにより有意な延長が認められていることから、CPT-11 の前治療歴にかかわらず本薬/CPT-11 併用は二次治療で使用される可能性がある。
- 本薬と併用される抗悪性腫瘍剤についての注意喚起の内容は今後得られるエビデンスに応じて医療現場で柔軟な対応が可能となるように配慮することが望ましい。

専門協議での議論を踏まえて、機構は、臨床成績の項に臨床試験に組み入れられた症例の前治療を明記し、適用患者の選択を注意喚起すること、及び当該領域のがん化学療法に精通した臨床腫瘍医による使用を添付文書の警告に記載することにより、治療に際しては本薬に関するエビデンスを十分理解し適切に実施されるものであることから、本薬の効能・効果に「三次治療」と明記する必要ないと判断した。また、術後補助化学療法及び一次治療として本薬の有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起するとともに、CPT-11 の治療歴のない二次治療患者では CPT-11 に対する本薬の上乗せ効果は OS で検証されていないことを情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、①術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していないこと、②一次治療として有効性及び安全性は確立していないこと、③臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解・勘案した上で、適応患者の選択を行うことの各内容を、添付文書で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

3) 用法・用量について

本薬との併用レジメンとして CPT-11、FOLFIRI、IFL、FOLFOX 等について検討が行われているが、提出された試験成績からは、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用レジメンに関するエビデンスは乏しいと判断し、抗悪性腫瘍剤の併用を禁止する必要はないまでも、併用レジメンとして推奨するものないと判断した。以上より、審査報告（1）作成時点で機構は、用法・用量は「通常、成人には週 1 回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は $400\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は $250\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」の内容で設定し、CPT-11 を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用した場合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適切であると判断した。

専門協議では、上記の用法・用量に関する機構の判断は専門委員より支持された。機構は、上記の用法・用量を設定し、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。」との内容を添付文書で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は、これを了解した。

4) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象には、infusion-related reaction、発疹、皮膚障害、心毒性（うっ血性心不全）、間質性肺疾患（Interstitial Lung Disease: ILD）、消化管障害、低マグネシウム血症を含む電解質異常、血栓・塞栓症、創傷治癒遅延、眼障害（角膜炎）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、本薬の使用に伴

い、様々な臓器での有害事象が発現すること、infusion-related reaction 等の生命に関わる有害事象も生じ得ることから、がん化学療法に精通した医師が極めて慎重に使用するべきであると考える。

機構は、本薬の使用にあたり、留意すべき具体的な事項として、特に以下の内容を考えており、添付文書や情報提供用資材等で医療現場に注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 抗アレルギー薬前投与の処置を適切に行い、投与開始初期では、アナフィラキシーショック等に備え、緊急時に対応できる管理下で投与する必要があること。
- ・ infusion-related reaction 発現による投与速度の減速後も infusion-related reaction が再発現している事例があることから、infusion-related reaction が認められた症例では投与速度の減速をして投与する場合も投与毎の慎重な観察が必要であること。
- ・ 皮膚毒性が高率に発現することから、本事象発現時には減量・休薬を含めた適切な対応を行うこと、及び必要に応じて皮膚科を受診するよう患者を指導することを医療現場に注意喚起を行うこと。また、減量後も重度の皮膚障害が再度発現している症例が認められることから、減量後の投与再開時には細心の注意が必要であること。
- ・ 本薬との関連性が否定されない心毒性関連の死亡が報告されていることから、米国と同様、致死的な心血管系有害事象に関して綿密な監視が必要であること。
- ・ 海外では本薬投与により ILD が認められていることから、呼吸器に関する症状が急速に発現又は悪化した場合には、本薬投与を中断し、直ちにその症状を精査すること、及び ILD の発現確認後は本薬による治療を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・ 下痢が高率で認められており、重篤な例も認められていること。
- ・ 低マグネシウム血症の臨床症状の発現状況の観察とともに、本薬投与期間中は血清マグネシウムの注意深いモニタリング等が必要であること。
- ・ 角膜炎等の眼障害を誘発する可能性を否定できないため、本薬使用時には眼の異常に注意し、異常発現が認められた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。
- ・ 長期投与のエビデンスは限定されていることから、患者毎にリスク・ベネフィットを考慮して投与継続の可否を慎重に判断する必要があること。また、長期投与に伴う蓄積毒性が発現する可能性が否定できることから、慎重な観察が必要であること。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは、本薬は安全性に非常に懸念のある品目であるため、医療関係者のみならず、患者及びその家族に対しても、十分な情報提供と注意喚起を行なう必要がある、との意見が出された。

機構は、本薬の安全性情報や適正使用に関する情報を申請者のホームページ等、医療関係者や患者等が入手しやすい方法を用いて積極的に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、登録期間を 1 年間、登録可能例を 1,800 例とした全例調査方式による製造販売後調査基本計画書（案）を提示している。

機構は、本薬の有効性及び安全性に関する上記の検討を踏まえ、本薬の使用にあたっては infusion-related reaction、発疹、皮膚障害、心毒性（うっ血性心不全）、ILD、消化管障害、低マグネシウム血症を含む電解質異常、血栓・塞栓症、創傷治癒遅延、眼障害（角膜炎）について重点的に情報収集する必要があると考えている。また、各患者の EGFR 発現状況（検体採取時期・部位、検査方法、検査結果を含む）、前治療、併用される抗悪性腫瘍剤等についても製造販売後調査で情報収集する必要があると考える。

上記の調査に加えて、本薬が EGFR に対する抗体医薬品であり、薬剤の開発コンセプトを踏まえると、①EGFR 発現の有無と有効性及び安全性との関係について、文献調査を含めて継続的に収集し、②有効性及び安全性の予測因子として活用するために、EGFR 検査方

法及び陽性判定基準と、その有効性及び安全性との関係についてさらに検討する必要があると考える。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

日本人において本薬を用いた治療の使用経験は少なく、エビデンスは十分とはいえない状況である。製造販売後には安全性に関する情報収集が必須であり、製造販売後調査の解析結果を踏まえ、安全性上の懸念が生じた場合の方策について確認しておく必要があると考える。

機構は、製造販売後に情報収集を実施し、当該用法・用量について日本人患者での安全性及び有効性に大きな問題があるとの懸念が生じた場合の方策について申請者に確認した。

申請者は、製造販売後調査において、日本人患者での安全性及び有効性に大きな問題があると判断された場合には、臨床試験等の実施を前向きに検討する旨を回答した。

また、機構は、情報収集に際しては本薬の使用実態を把握するために、前治療、及び本薬の投与期間についても情報が得られるように配慮することを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

機構は、登録期間を1年間、登録可能例を1,800例とした全例調査方式による製造販売後調査は概ね受け入れられるものの、専門委員の指摘通り、本薬の二次治療での使用等も想定されることから、製造販売後の情報収集状況や使用実態も考慮し、調査例数や期間を再設定していくことも必要と考える。

6) その他

専門委員より以下の点について、確認・指摘があった。

(1) 過敏症の確認を目的とした本薬の前投与について

海外第II相試験（EMR62202-007、IMCL CP02-9923、IMCL CP02-0141）及び参考資料とされた頭頸部扁平上皮癌を対象とした海外臨床試験（IMCL CP02-9816/CP02-9816C、IMCL CP02-9815/EMR62202-006、EMR62202-016、EMR62202-001、EMR62202-003）では、すべての患者に初回投与時に本薬に対する過敏症の有無の確認を目的としたテスト用量として、本薬20mg（初回投与量の一部）が点滴静注されている。EMR62202-007試験では、併用群4/218例（1.8%）が有害事象（重度の過敏症）のため本薬のみ投与され、IMCL CP02-9923試験では、治験薬投与例4/138例（2.9%）が本薬投与によるアナフィラキシー様反応でCPT-11の投与前に試験が中止されている。

専門委員より、本薬の前投与の必要性とその臨床的意義について明確にする必要があるとの指摘がなされた。

機構は、本薬の前投与の必要性とその臨床的意義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。

過敏症反応の重症度及び発現頻度は、テスト用量投与とその後の投与時との間で関連は認められず、テスト用量の投与が患者の利益にならないと判断したため、テスト用量投与は20■年から中止し、それ以降の臨床試験では実施していない。テスト用量投与の意義及び必要性はないものと判断する。

機構は、回答を了承し、本薬投与時にはinfusion-related reactionについて慎重に観察を行うよう注意喚起することが適切であると判断した。

(2) 放射線治療との併用について

専門委員より、本薬の放射線治療との併用は頭頸部癌では検討されているものの、結腸・直腸癌に対するエビデンスがないため、有効性及び安全性に関する情報がないことを添付文書に記載する必要性について確認がなされた。

機構は、放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書で

注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

(3) 一次治療例を対象とした試験成績について

申請者は、化学療法の治療歴のない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、5-FU/LV 持続静脈内投与に CPT-11 が併用される FOLFIRI 療法に対する本薬の上乗せ効果を FOLFIRI 群を比較した海外第Ⅲ相試験（EMR62202-013）成績については、本薬の結腸・直腸癌患者に対する有効性を評価する上で重要な位置付けであり、20■ 年第 ■ 四半期に得られる OS に関する成績が得られた後に化学療法未治療例に対する本薬の臨床的位置付けについて考察すべきであるとの理由から、今回の申請臨床データパッケージに EMR62202-013 試験成績を含めないとしている。一方で、ドイツ Merck KGaA は EMR62202-013 試験の主要評価項目である PFS の成績を基に欧州で 20■ 年 ■ 月に承認申請を行っている（審査報告（1）「1.2 開発の経緯等」の項参照）。

専門委員より、本邦での承認を速やか、かつ円滑に進める最善の方策を用い欧米との格差を少なくするという観点からは、EMR62202-013 試験を含まない今回の申請臨床データパッケージを用いることとした企業姿勢は疑問であるとの指摘がなされた。

機構は、申請者が重視している副次評価項目である OS の成績が得られた段階において、必要な対応を迅速に行うよう申請者に指示を行った。

(4) 非臨床薬物動態及び臨床薬理について

非臨床薬物動態及び臨床薬理について、専門委員より以下の意見が示された。

本薬のPKに関しては明確ではない点も認められ、更に検討する努力は必要と考える。特に、カニクイザルを用いた本薬の組織分布を検討する試験を実施する意志がなかったという申請者の医薬品開発に対する姿勢は、適切ではない。また、欧米人に比べて、日本人における本薬のCLは低く、初回投与時に発熱等の有害事象が日本人患者の方が外国人患者より高頻度で発現することに対する申請者の認識が乏しいことは、大きな問題である。更に、薬物動態学的相互作用について、CPT-11に関して十分なデータから相互作用の可能性が否定されたものではないこと、また、他の抗悪性腫瘍剤での検討の意志が申請者にない点も問題である。

機構は、現時点では、カニクイザルを用いた本薬の組織分布を検討する試験の実施が本薬の承認にあたり必須とは判断していないものの、本薬のPKに関して明確ではない点については、文献検索等も含めた情報収集に努めるべきであると考える。また、①初回投与量における本薬のCL及び有害事象の発現頻度に関する国内外の試験成績の差異（「審査報告（1）4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）を医療現場に適切に情報提供すること、②臨床的有効性及び安全性に関して今後得られる知見等を踏まえ、医療現場において本薬と併用が想定される薬剤との薬物動態学的相互作用について、継続的に情報収集等を行うこと、が必要と考える。

(5) infusion-related reactionについて

本薬投与に伴って認められる有害事象に関して、申請者から提出された資料では infusion-related reaction という用語が使用されている。申請者は、infusion-related reaction は、infusion reaction と同様、モノクローナル抗体等を投与した際に時間的に密接な関係を有する有害事象の様々な症状をまとめて表現するための合成語であると説明している。

機構は、申請者の定義する infusion-related reaction は国内の臨床現場で一般的に用いられている infusion reaction とほぼ同様の内容であることを確認し、本薬では「infusion-related reaction」、他の抗体抗悪性腫瘍剤では「infusion reaction」と二つの用語が用いられることにより臨床現場に混乱を来す可能性が懸念されると考え、本薬の添付文書では infusion-related reaction はすべて infusion reaction に統一することが適切であると判断した。

7) 申請資料の不備等について

本品目は第5回未承認薬使用問題検討会議で検討が行われた結果、その後迅速に国内第II相試験が開始され、当該国内第II相試験（EMR62202-049/CA225-259）及び欧米の承認申請に用いられた海外第II相試験（EMR62202-007、IMCL CP02-9923、IMCL CP02-0141、IMCL CP02-0144）を主要な臨床試験成績として平成19年1月31日に承認申請が行われた。

本申請では、承認審査中に申請時に実施中であった一部の海外第III相試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025、EMR62202-025/CA225-006）結果が追加提出される等、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、申請時の資料については、アミノ酸配列、製造方法等に100を超える誤記・記載不備が認められたことに加えて、承認審査中に海外で製造方法の変更等が行われたことを申請者は迅速に把握しておらず、重要な製造方法変更についての申告対応が遅れた。申請者と海外の製造現場との連携は極めて不十分であり、このようなことは本薬の製造販売後に繰り返されてはならない。

また、承認申請後に提出された回答は、回答趣旨・内容の改変が幾度となく繰り返された。審査中に資料の改訂は少なからず行われるもの、本申請で膨大な変更が行われたことは、資料の品質管理・品質保証が徹底されずに申請資料や回答提出がされていたと考えられ、審査作業の中で当該改訂の確認の繰り返しの時間及び労力を費やすざるを得ず、効率的な審査の実施が著しく妨げられた状況であった。このような状況は問題点が多く、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EGFRに対する遺伝子組換え抗体医薬品であるが、EGF受容体ファミリーのEGFR type 2(HER-2)を標的とする既承認抗体医薬品のトラスツズマブ(遺伝子組換え)はヒト化抗体であるのに対して、本薬はキメラ化抗体である。また、EGFRチロシンキナーゼを阻害することによりEGFRを介したシグナル伝達を阻害する低分子医薬品としてゲフィチニブ及びエルロチニブが承認されており、EGFRを介したシグナル伝達の阻害による有効性(腫瘍の進行阻止)の発現機構は既承認薬剤も存在し、本薬の新規性は乏しいと考えられる。

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]

EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

通常、成人には週1回、セツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を2時間かけて、2回目以降は $250\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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。

[警 告]

- (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 重度の infusion reaction が発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後 1 時間以内に観察されているが、投与数時間後又は 2 回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度の infusion reaction が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 一次治療としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reaction が軽減されることがある。
- (4) 重度（Grade 3 以上^注）の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2^注）の infusion reaction が発現した場合には、注入速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した注入速度で投与すること。注入速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- (5) 重度（Grade 3 以上^注）の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。

<用量調節の目安>

Grade 3 以上 ^注 の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2 ^注 以下に回復	250mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^注 以下に回復	200mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^注 以下に回復	150mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止		

注：Grade は NCI-CTC に準じる

(6) 注射液の調製方法及び投与速度

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バック等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに、10mg/分以下投与速度で、初回投与時は2時間、2回目以降は1時間かけて静脈内注射すること。投与終了時は本剤投与時と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

IV. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）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。

1) 米国産ウシ由来原材料について

本薬の細胞培養工程で米国産ウシ血清に由来するリポタンパク質（D#）が使用されていることから、当該原材料を使用することによるリスク及び本薬によるベネフィット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。

当該原材料を使用することによるリスクについて、① D# の製造には、健康な生後30カ月未満のウシに由来する血清を使用すること、②BSE に感染している動物由来の原料や生物由来原料基準の第4の1に定める使用してはならない部位が混入しないように採取した血液を原材料とすること、③EU 薬局方委員会（EDQM）より適格性証明書（平成■年■月■日付）が発行されていること、及び④トレーサビリティーを確保することにより、潜在的リスクを低減化している。さらに、平成15年8月1日付け薬食審査第0801001号、薬食安発第0801001号通知に基づき、「原材料原産国の地理的リスク及び部位のリスク評価」に「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク評価」を加え、本薬のTSE に関するリスク評価を行った結果、合計値は安全性の目安とされる「-3未満」であったことから、本薬投与におけるTSE 感染リスクは極めて低いと考える。他方、医療上のベネフィットについて、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して新たな治療の選択肢を提供するものと考える。なお、米国産原材料の原産国切り換えは、平成■年第■四半期には可能であると考えている。

機構は、本薬によるTSE 感染リスクは完全には否定し得ないものの、そのリスクは極めて低いものであり、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医療上の有用性は、当該原材料を使用することによるリスクを上回ると考えられた。したがって、生物由来原料基準の第4の1の（5）に該当するものと判断し、BSE 未発生国を原産国とする原材料への切り換えがなされるまで本薬の承認を待つ必要はないとした。ただし、TSE の感染リスクを完全に否定し得ないことについては、添付文書上で情報提供するとともに、本薬投与に際して患者に対し十分に説明する必要があると考える。

なお、上記の機構の判断は、本邦の基準に適合した製品が製造可能となった場合には、可及的速やかに基準適合品に置き換えることを前提とするものである。

2) 製剤の有効期間について

製剤の安定性試験について、審査期間中に24カ月までの長期保存試験結果が提出された。いずれの項目も保存期間内に特段の変化は認められず、製剤の有効期間は、2~8°Cに保存するとき24カ月とされ、機構はこれを了承した。

3) EGFR のダウンレギュレーションについて

機構は、本薬に対する耐性化獲得の機序について照会中であったが（「審査報告（1）3.1.1）薬効に影響を及ぼす因子について」の項参照）、申請者は、本薬によるEGFRのダウンレギュレーションが本薬に対する耐性化に及ぼす影響について、以下の内容を説明した。

本薬がEGFRに結合することで、EGFRの内在化が誘導され、さらに分解経路に輸送されることで、細胞表面のEGFR量が減少する（EGFRのダウンレギュレーション）と報告され

ている（J Biol Chem 1995; 270: 4334-4340、FEBS Lett 2001; 490: 142-152）。本薬によるEGFRのダウンレギュレーションが、シグナル伝達能を低下させることが本薬の腫瘍増殖抑制作用の発現機序の一つと考える。したがって、EGFRのダウンレギュレーションは本薬の腫瘍増殖抑制作用の発現機序の一つであり、本薬に対する耐性化とは関係しないものと考える。なお、腫瘍細胞の増殖はEGFR経路に加えて複数のシグナル経路に支配されるとの報告がある（Drug News Perspect 2002; 15: 432-438）。したがって、本薬に対する耐性化は、腫瘍細胞の増殖のEGFR経路への依存度が低下し、他のシグナル経路に依存するようになることで起こると推測している。

機構は、EGFRのダウンレギュレーションが腫瘍増殖抑制作用の発現機序の一つであるため、本薬の耐性化とは関係しないとする点は飛躍した部分があると考える。本薬は、抗EGFR抗体であり、EGFR発現量が本薬の薬効発現における重要な因子である可能性は否定できず（「審査報告（1）3.1.1 薬効に影響を及ぼす因子について」の項参照）、EGFRのダウンレギュレーションが本薬に対する耐性化と関係する可能性はあると考える。

4) 臨床薬理について

機構は、本薬の製造販売後に医療機関から HACA 測定が依頼された場合の対応について照会中であったが（「審査報告（1）4.2.2 HACA が本薬の PK に及ぼす影響について」の項参照）、申請者は以下のように回答した。

医療機関から HACA 測定の依頼を受けた際、申請者は、依頼内容（例：HACA 測定用サンプル数、HACA 測定時期、HACA 測定の完了期限）に従って、対応を検討する。依頼されたサンプル数が少ない場合は、現在 HACA 測定を実施しているドイツ Merck KGaA で測定し、サンプル数が多い場合は国内検査機関に技術委嘱を行い、HACA 測定を委託することを検討する。なお、検査機関に委託する場合、申請者は、米国 ImClone Systems Inc 及び Merck KGaA で実施している HACA 測定法に関する手順書、検査試薬の提供等を行い、当該測定法と同一の方法で HACA 測定が実施されるよう努める。

機構は、担当医師が HACA 測定の必要性があると判断した場合には、申請者の協力のもと、HACA 測定を適切に実施・情報収集する体制を構築し、日本人における HACA 発現率や、有効性及び安全性に対する影響について新たな情報が得られた場合には適切な情報提供がなされる必要があると考える。

また、機構は、欧州規制当局からの要求に基づき実施された、本薬と CPT-11 の相互作用に関する特別調査について照会中であったが（「審査報告（1）4.2.3 薬物動態学的相互作用について」の項参照）、当該調査は PK に関する調査ではなく、安全性に関する調査として要求されたものであり、本薬と CPT-11 の薬物動態学的相互作用に関する追加情報は得られていないことを確認した。

5) アジア人におけるILD発現状況について

アジア人におけるILDの発現状況について照会中であったが（「審査報告（1）4.3.3 安全性について」の項参照）、申請者は以下のように回答した。

結腸・直腸癌を対象とした海外臨床試験におけるILD発現率は、アジア人（国内臨床試験を除く）では0%（0/57例）及び非アジア人では0.2%（5/2,884例）であった。また、海外市販後調査（PSUR）には、2003年12月1日から2007年11月30日（PSUR 6のデータカットオフ日）までの期間に市販の本薬による治療を受けた76,499例の転移性結腸・直腸癌患者の情報が含まれ、うちアジア諸国の患者は2,808例であった。転移性結腸・直腸癌患者で市販後にILD事象が発現した重篤な症例（自発報告、文献症例報告、規制当局報告）は24例報告されたが、全てアジア諸国以外の患者において発現した事象であった。

機構は、現時点ではアジア人における本薬のILD発現リスクが他の人種より高いとの情報は得られていないことを確認し、回答を了承した。

6) 本薬の適切な投与期間、最大投与回数について

本薬の適切な投与期間、最大投与回数について申請者は以下のように回答した。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として国内外で実施された臨床試験では、PDとなるまで本薬投与を実施すると規定しており、投与期間、最大投与回数についての制限は設けていなかった。また、安全性については、PSUR 1~6（調査期間：2003年12月1日～2007年11月30日）において本薬投与期間が1年以上と1年未満の患者で認められた事象に臨床的に意味のある差異はなく、新たな安全性上の懸念を示唆するものはなかった。以上より、投与期間、投与回数について上限を設定する必要はなく、PDとなるまで投与することを推奨する。

機構は、投与期間、最大投与回数については、製造販売後に引き続き情報収集し、安全性上の懸念が生じた場合は、その有害事象との関係について解析を行い、適切な投与期間及び最大投与回数について検討を行う必要があると考える。

V. 審査報告（1）の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
6	下 13	<i>in vivo</i> 外来性ウイルス試験、S+L-フォーカス試験及びアイソザイム分析によって、WCBとしての適格性の確認が行われる。	<i>in vivo</i> 外来性ウイルス試験及びアイソザイム分析によって、WCBとしての適格性の確認が行われる。なお、ドイツ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG (BI 社) では、以上の試験に加えて S+L-フォーカス試験も実施されている。
9	24	細胞培養における培地成分として使用される。	細胞培養における培地成分として使用される。製造の前段階において、pH 12 で 6~8 時間インキュベートされる。
12	下 12	pH、浸透圧、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー）、採取容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー、還元・非還元 SDS-PAGE）	pH、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー）、採取容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、純度試験（還元・非還元 SDS-PAGE）
42	8	14.3% (95%信頼区間：[4.0%, 32.7%])	8.8% (95%信頼区間：[2.9%, 19.3%])
42	23	過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を静注した後、すべての被験者に対し、テスト用量として本薬 20mg（初回投与量の一部）が点滴静注された。	過敏症予防のため塩酸ジフェンヒドラミン 50mg が静注された。
42	下 4	1,241 例	1,243 例
44	13	投与量レベル 5	投与量レベル 4
45	下 18	転移性結腸・直腸癌患者	進行性結腸・直腸癌患者
47	24	p=0.975	p=0.7115
52	9	①CPT-11 の治療歴を有し、かつ L-OHP と フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有する EGFR 陽性患者	①CPT-11 を含む治療に不応となった EGFR 陽性患者
52	11	②TNM 分類で転移巣を有する臨床病期IV期の患者	②CPT-11 で PD となった EGFR 陽性患者
53	表中	EMR62202-501 奏効割合 一	EMR62202-501 奏効割合 20.1% (231/1,147 例) (95%CI[17.9%, 22.6%])
53	6、8	TTP 中央値	PFS 中央値
53	9	ハザード比は 0.52 (95%信頼区間：[0.37, 0.73])	ハザード比は 0.51 (95%信頼区間：[0.36, 0.71])
53	17	p=0.7155	p=0.7115
55	表中	NCIC CTG CO.17/CA225-025 アジア人の奏効割合 10.0% (5/20 例)	NCIC CTG CO.17/CA225-025 アジア人の奏効割合 10.0% (2/20 例)
56	表中	併用群 IMCL CP02-9923 試験 CR 0%、PR 13.3%、SD 39.8%、PD 34.9%、NE 12.0%、症	併用群 IMCL CP02-9923 試験 CR 0%、PR 15.2%、SD 45.7%、PD 29.0%、NE 10.1%、症

頁	行	改訂前	改訂後
		例数 83、奏効割合 13.3% (95%CI: [6.9%, 22.5%]) 単独群 IMCL CP02-0141 試験 CR 0%、PR 14.3%、SD 25.0%、PD 53.6%、NE 7.1%、症例数 28、奏効割合 14.3% (95%CI: [4.0%, 32.7%])	例数 138、奏効割合 15.2% (95%CI: [9.7%, 22.3%]) 単独群 IMCL CP02-0141 試験 CR 0%、PR 3.8%、SD 36.8%、PD 43.9%、NE 10.5%、症例数 57、奏効割合 8.8% (95%CI: [2.9%, 19.3%])
57	下 2	本薬投与 1週目	本薬投与 35 週目
58	5	本薬最終投与前	本薬最終投与後
58	下 14	各々 5.0% (32/638 例) 及び 2.5% (16/629 例)	各々 5.6% (36/638 例) 及び 3.0% (19/629 例)
58	下 13	1.8% (12/638 例)	1.9% (13/638 例)
60	8	本薬/CPT-11 群に 1 例 (呼吸不全)	本薬/CPT-11 群に 2 例 (肺塞栓症)
60	18	28.2% (11/39 例) に呼吸障害	48.7% (19/39 例) に呼吸器、胸郭および縦隔障害
60	19	このうち Grade 3 以上の事象は肺炎の 1 例であった。	このうち Grade 1 の肺線維症が 1 例認められた。
60	22	本薬との因果関係は否定されなかった。	本薬との因果関係は否定されなかった。また、感染症および寄生虫症に分類された Grade 3 以上の事象は肺炎の 1 例も報告されている。
62	3	81.2% (518/638 例) 及び 71.9% (452/629 例)	83.9% (535/638 例) 及び 74.2% (467/629 例)
62	6	重篤な有害事象は各々 11.9% (76/638 例) 及び 9.4% (59/629 例)、投与中止に至った有害事象は各々 7.5% (48/638 例) 及び 3.5% (22/629 例)	重篤な有害事象は各々 25.1% (160/638 例) 及び 22.3% (140/629 例)、投与中止に至った有害事象は各々 11.3% (72/638 例) 及び 7.0% (48/629 例)
62	8	本薬/CPT-11 併用群の方が発現率が高かった。	本薬/CPT-11 併用群の方が発現率が高かった。また、本薬/CPT-11 群において、治験薬等の毒性により死亡した 5/638 例のうち、3 例が消化管障害（消化器毒性 1 例、下痢・心不全・腎不全 1 例、及び下痢/腎不全 1 例）を発現していた。
62	9	BSC 群 20.1% (55/274 例) であった。また、本薬群において、治験薬等の毒性により死亡した 5/638 例のうち、3 例が消化管障害（消化器毒性 1 例、下痢・心不全・腎不全 1 例、及び下痢/腎不全 1 例）を発現していた。	BSC 群 20.1% (55/274 例) であった。
64	下 1	本薬との因果関係は否定された。	本薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。
71	下 12	35 例中 23 例	35 例中 21 例
85	下 7	発疹 7.1% であった	発疹 7.1%、嘔吐 6.1% であった
85	下 5	本薬/CPT-11 群 73%	本薬/CPT-11 群 34.4%
88	下 4	発現率 50% 以上の事象は、無力症、下痢、恶心各 86.7%、白血球減少症 66.7%、腹痛 53.3%、食欲不振 50.0% であった。	発現率 50% 以上の事象は、ざ瘡 96.7%、無力症、下痢、恶心各 86.7%、白血球減少症 66.7%、皮膚乾燥 56.7%、腹痛、爪の障害各 53.3%、食欲不振 50.0% であった。

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。