

審査報告書

令和元年8月6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 100 mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルクセローノ株式会社（現 メルクバイオフーマ株式会社）
[申請年月日] 平成30年10月26日
[剤形・含量] 1バイアル（20 mL）中にセツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

RAS 遺伝子野生型 *EGFR* 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
頭頸部癌

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

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 mg/m^2 （体表面積）を2時間かけて、2回目以降は 250 mg/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。

（変更なし）

審査報告(1)

令和元年7月17日

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

申請品目

[販売名]	アービタックス注射液 100 mg
[一般名]	セツキシマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	メルクセローノ株式会社 (現 メルクバイオファーマ株式会社)
[申請年月日]	平成30年10月26日
[剤形・含量]	1バイアル (20 mL) 中にセツキシマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する注射液
[申請時の効能・効果]	<u>RAS 遺伝子野生型 EGFR</u> 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌 (下線部追加、取消線部削除)
[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 400 mg/m ² (体表面積) を2時間かけて、2回目以降は 250 mg/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。 (変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	14
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	14

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

EGFRは、上皮増殖因子（EGF）等のリガンドと結合することで二量体を形成し、その下流のシグナル伝達を活性化することにより、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている。

本薬は、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、IgG1 サブクラスのキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2008 年 7 月に「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2012 年 12 月に「頭頸部癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

申請者は、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬投与について、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を基に検討を行った結果、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、既承認の効能・効果である「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に変更する本薬の一変申請が行われた。なお、①米国及び②EU では、本薬は、CRC に対してそれぞれ以下の効能・効果で承認されている。

①ERBITUX is indicated for the treatment of K-Ras wild-type, epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, metastatic colorectal cancer (mCRC) as determined by an FDA-approved test:

- in combination with FOLFIRI (irinotecan, fluorouracil, leucovorin) for first-line treatment,
- in combination with irinotecan in patients who are refractory to irinotecan-based chemotherapy,
- as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy or who are intolerant to irinotecan.

Limitations of Use : ERBITUX is not indicated for treatment of Ras-mutant colorectal cancer or when the results of the Ras mutation tests are unknown.

②Erbix is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer

- in combination with irinotecan-based chemotherapy,
- in first-line in combination with FOLFOX,
- as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の有用性が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査結果（7.1 参照）及び海外臨床試験の結果（7.2 参照）が提出された。また、各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 1 のとおりであった。なお、本申請において、①BOND 試験、141 試験及び 144 試験並びに②CRYSTAL 試験についても提出されたが、それぞれ①CRC に係る初回承認時（「平成 20 年 5 月 7 日付け審査報告書 アービタックス注射液 100 mg」参照）及び②添付文書改訂時（「平成 22 年 3 月 23 日付け薬食安発 0323 第 1 号」等参照）に提出され、評価済みであることから記載を省略する。

表 1 各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
FOLFIRI	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①CPT-11 180 mg/m ² を 30～90 又は 120 分かけて静脈内投与、②I-LV 200 mg/m ² 又は LV 400 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて静脈内投与
FOLFOX	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①L-OHP 100 mg/m ² を 30～90 分かけて静脈内投与、②I-LV 200 mg/m ² 又は LV 400 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて静脈内投与
FOLFOX4	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①L-OHP 85 mg/m ² を 120 分以上かけて静脈内投与、第 1 及び 2 日目に②I-LV 200 mg/m ² を 120 分以上かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与（両日とも②の投与終了直後）した後、5-FU 600 mg/m ² を 22 時間以上かけて静脈内投与
FOLFOX6	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①L-OHP 100 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、②I-LV 200 mg/m ² 又は LV 400 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて静脈内投与

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

以下の診療ガイドライン及び教科書において、CRC 患者に対する本薬投与について、下記のように記載されている。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン（結腸癌）（v.1.2019）：
RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者において、本薬の投与が推奨される。本薬投与の適否を EGFR 検査の結果に基づいて判断するべきではない。
- NCCNガイドライン（直腸癌）（v.1.2019）：

RAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者において、本薬の投与が推奨される。本薬投与の適否をEGFR検査の結果に基づいて判断するべきではない。

- ESMOガイドライン（2016年版）：
RAS遺伝子変異検査は本薬投与前に必須の検査である。本薬の投与はRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に限定して考慮すべきである。
- 米国NCI PDQ（2019年2月22日版）：
KRAS 遺伝子野生型の CRC 患者に対して本薬と化学療法との併用投与は生存期間を延長する。
- 国内診療ガイドライン（2019年版）：
本薬はRAS（KRAS及びNRAS）遺伝子野生型のCRCにのみ適応となる。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学 改訂第5版（南江堂、2018年）：
本薬/FOLFOX又は本薬/FOLFIRIは、RAS遺伝子野生型のCRCに対する一次治療の選択肢である。RAS遺伝子野生型のCRCにおいて、一次治療で本薬を使用しなかった場合には、二次治療又は三次治療で本薬を使用することが推奨される。本薬はRAS遺伝子野生型のCRCに限定して投与することが推奨される。

7.1.2 公表論文

申請者により、STN International (http://www.stn-international.com/stn_home.html)（2018年5月20日時点）を用いて、「Cetuximab」、「Panitumumab」、「colorectal cancer」、「EGFR」及び「undetectable」並びにその同義語及び略語を組み合わせた検索条件で258の公表論文が抽出された。この中から申請者が本一変申請に関連すると判断して選択した5の公表論文に、上記の検索の実施以前から申請者の社内データベースに保管されていた公表論文のうち申請者が本一変申請に関連すると判断した17の公表論文を加えた以下の22の公表論文が提出された。

- EGFR発現状況に関わらないCRC患者に対する本薬の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（表2の①～⑯）
- EGFR陰性のCRC患者に対する本薬の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（表2の⑰～⑲）
- 抗EGFR抗体医薬品の効果予測因子に関する公表論文（表2の⑳～㉒）

表2 エビデンス調査により抽出された公表論文

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果			
Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer.	Anticancer Drugs 2006; 17: 855-7	L-OHP 及び CPT-11 を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	20	CPT-11 との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	奏効率： • EGFR陽性*2集団：0% (0/12例) • EGFR陰性集団：50% (4/8例)			
Biweekly cetuximab plus irinotecan as second-line chemotherapy for patients with irinotecan-refractory and KRAS wild-type metastatic colorectal cancer according to epidermal growth factor receptor expression status.	Invest New Drugs 2012; 30: 1607-13	CPT-11を含む化学療法歴を有するKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	40	CPT-11 との併用で、本薬500 mg/m ² をQ2Wで静脈内投与	奏効率： • EGFR陽性*3集団：55% (11/20例) • EGFR陰性集団：35% (7/20例)			
EGFR expression is unreliable to decide for cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer: Results from “ERBITUX-OUEST”.	Open Journal of Internal Medicine 2016; 6: 56-67	L-OHP 及び CPT-11 を含む治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	332	CPT-11 との併用で、本薬 250 mg/m ² をQWで静脈内投与	奏効率： • EGFR 陽性*4 集団：24% (48/201 例) • EGFR 陰性集団：22% (29/131 例)			
Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial.	Lancet 2011; 377: 2103-14	化学療法歴のないKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	362	XELOX 又は FOLFOX との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	OS中央値：17.0カ月			
Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a predictive and prognostic marker in patients with advanced colorectal cancer (aCRC): The MRC COIN trial experience	J Clin Oncol 2011; Suppl 359	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	—	XELOX 又は FOLFOX との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	OSハザード比 [95%CI]： • EGFR陽性集団：1.11 [0.70, 1.75] (p値=0.66)			
EGFR related mutational status and association to clinical outcome of third-line cetuximab-irinotecan in metastatic colorectal cancer.	BMC cancer 2011; 11: 107	L-OHP、CPT-11及び5-FUを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	107	CPT-11 との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	奏効率： • EGFR陽性*2集団：25% (9/36例) • EGFR陰性集団：22% (7/32例)			
Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.	N Engl J Med 2009; 360: 563-72	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	368	XELOX と Bev との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	PFS中央値： • EGFR陽性*2集団：9.8 カ月 • EGFR陰性集団：—			
Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab.	Eur J Cancer 2010; 46: 1997-2009	化学療法歴のないKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	277	XELOX と Bev との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	PFS中央値： • EGFR陽性*2集団：9.7 カ月 • EGFR陰性集団：11.2 カ月 OS中央値： • EGFR陽性*2集団：20.6 カ月 • EGFR陰性集団：22.4 カ月			
Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial.	Lancet Oncol 2010; 11: 38-47	肝転移を有する治癒切除不能な進行・再発のCRCの術前患者	111	A 群： FOLFOX6 との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与 B 群： FOLFIRI との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	奏効率 (A群及びB群)： • EGFR陽性集団：60% (46/77例) • EGFR陰性集団：69% (20/29例)			

標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
⑩ Cetuximab every 2 weeks with first-line chemotherapy in APEC study patients with metastatic colorectal cancer grouped according to EGFR expression.	Ann Oncol 2014; 25: ii5	化学療法歴のない <i>KRAS</i> 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	289	①FOLFOX との併用で、本薬 500 mg/m ² を Q2W で静脈内投与 ②FOLFIRI との併用で、本薬 500 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	有効性に係る主な結果 奏効率： • EGFR陽性*5集団：① 60.3% (47/78例)、② 54.8% (23/42例) • EGFR陰性集団：① 50.0% (8/16例)、② 36.4% (4/11例) PFS中央値： • EGFR陽性*5集団：① 11.1カ月、②11.4カ月 • EGFR陰性集団：① 13.6カ月、②22.1カ月
⑪ Combined assessment of endothelial growth factor receptor dual color in situ hybridization and immunohistochemistry with downstream gene mutations in prediction of response to the anti-EGFR therapy for patients with metastatic colorectal cancer.	Arch Med Res 2014; 45: 366-74	化学療法歴のある <i>KRAS</i> 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	113	CPT-11 若しくは FOLFIRI との併用又は本薬単独投与で、本薬*1をQWで静脈内投与*7	奏効率： • EGFR陽性*6集団：56.3% (9/16例) • EGFR陰性集団：21.1% (12/57例)
⑫ Combined analysis of EGFR and PTEN status in patients with <i>KRAS</i> wild-type metastatic colorectal cancer.	Medicine (Baltimore) 2015; 94: e1698	<i>KRAS</i> 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	51	FOLFOX 又は FOLFIRI との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	OS中央値： • EGFR高発現集団：25.0カ月 • EGFR低発現集団：19.0カ月
⑬ Detection of EGFR expression in patients with colorectal cancer and the therapeutic effect of cetuximab.	J BUON 2016; 21: 95-100	治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	70	XELOX、FOLFOX4 又は FOLFIRI との併用で、本薬(初回投与量 380 mg/m ² 、2回目以降の維持投与量 230 mg/m ²)をQWで静脈内投与	OS中央値： • EGFR高発現集団：12カ月 • EGFR低発現集団：11カ月
⑭ The impact of co-expression of wild-type EGFR and its ligands determined by immunohistochemistry for response to treatment with cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer.	Oncotarget 2017; 8: 7666-77	<i>KRAS</i> 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	60	FOLFOX 又は FOLFIRI との併用で、本薬を静脈内投与	奏効率： EGFR野生型発現*8 (5%超)：59% (16/27例) EGFR野生型発現*8 (5%以下)：85% (28/33例)
⑮ Inter-observer reproducibility of evaluation of EGFR status in colorectal carcinoma.	Ann Oncol 2010; 21: viii192	治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	74	FOLFOX4 との併用で、本薬*1をQWで静脈内投与	—
⑯ Activating <i>KRAS</i> mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab.	Ann Surg 2010; 251: 254-60	治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	95	①FOLFOX4 との併用で、本薬を静脈内投与 ②FOLFIRI との併用で、本薬を静脈内投与	OSの独立した予測因子として、 <i>KRAS</i> 遺伝子変異野生型 (ハザード比 [95%CI] : 0.148 [0.069, 0.319]、p値<0.0001) が特定された
⑰ Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry.	J Clin Oncol 2005; 23: 1803-10	CPT-11を含む化学療法歴のあるEGFR陰性の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	16	本薬を単剤又はCPT-11との併用で静脈内投与	奏効率：25% (4/16例)
⑱ EGFR expression using immunohistochemistry (IHC) testing as a tool for selecting patients (pts) for treatment with cetuximab.	J Clin Oncol 2006; 24: 18S,13000	EGFR陰性の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者	112	本薬を静脈内投与	—

標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
⑮ A phase II, multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining.	Invest New Drugs 2011; 29: 167-74	化学療法歴のあるEGFR陰性の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者*9	85	本薬*1をQWで静脈内投与	奏効率：8.2% (7/85例) OS中央値：10カ月
⑯ Angiogenic markers of response to neoadjuvant therapy and long-term prognosis in locally advanced rectal cancers- a critical analysis of available data.	Ann Oncol 2014; 25: ii24	治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者	—	—	—
⑰ Epidermal growth factor receptor immunohistochemistry: new opportunities in metastatic colorectal cancer.	J Transl Med 2015; 13: 217	治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者	—	—	—
⑱ ATM mutations and E-cadherin expression define sensitivity to EGFR-targeted therapy in colorectal cancer.	Oncotarget 2017; 8: 17164-90	CRC患者	—	—	—

*1：初回投与量は400 mg/m²、2回目以降の維持投与量は250 mg/m²、*2：1%以上の細胞膜染色、*3：細胞膜の染色強度が1+～3+、*4：IHC法で細胞膜の染色強度が1+～3+、*5：1+以上の染色強度を有する腫瘍細胞が5%以上、*6：DISH法でコピー数が4を上回る細胞が40%を超える又はEGFR遺伝子増幅を認める、*7：パニツムマブ6 mg/kgをQ2Wで静脈内投与されていた患者を含む、*8：IHC法の抗EGFR抗体で染色される腫瘍細胞数の割合、*9：KRAS遺伝子変異の有無は評価されなかった、—：不明又は省略

なお、上記の公表論文④、⑨及び⑱において、それぞれ以下の死亡例が報告されている。

④ Lancet 2011; 377: 2103-14 :

治療に関連する死亡は9例で認められた。うち、8例で本薬とXELOXとの併用投与がされ、死因は主に胃腸障害に関連する事象であった。

⑨ Lancet Oncol 2010; 11: 38-47 :

A群の2例及びB群の1例で死亡が認められ、死因はA群で術後のグラム陰性敗血症及び多臓器不全各1例、B群で術後補助療法中の肺塞栓症1例であった。

⑱ Invest New Drugs 2011; 29: 167-74 :

本薬の最終投与30日以内の死亡は8例で認められ、すべて疾患進行による死亡であった。

7.2 臨床試験成績

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : APEC 試験<2009年2月～2014年4月>)

化学療法歴のないKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者 (目標症例数：260例) を対象に、本薬/FOLFIRIと本薬/FOLFOX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比較試験が、海外43施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRI又はFOLFOXとの併用で、本薬 500 mg/m²をQ2Wで静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された289例 (本薬/FOLFIRI群：101例、本薬/FOLFOX群：188例) の全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、本薬/FOLFIRI群で5/101例 (5.0%)、本薬/FOLFOX群で13/188例 (6.9%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬/FOLFIRI群：1例、本薬/FOLFOX群：5例) を除く患者の死因は、本薬/FOLFIRI群で心肺不全、呼吸窮迫、敗血症性シ

ショック及び不明各1例、本薬/FOLFOX群で死因不明2例、発熱性好中球減少症/敗血症、血小板減少症、呼吸窮迫/心肺停止、心筋梗塞、間質性肺疾患及び肺炎各1例であった。このうち、本薬/FOLFOX群の死因不明2例及び間質性肺疾患1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.2：001試験＜2005年7月～2007年10月＞）

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のCRC患者（目標症例数：150例）を対象に、本薬/FOLFIRIと本薬/FOLFOX6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無作為化比較試験が、海外25施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRI又はFOLFOX6との併用で、本薬をQW（初回投与量は400 mg/m²、2回目以降の維持投与量は250 mg/m²）で静脈内投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された151例（本薬/FOLFIRI群：74例、本薬/FOLFOX6群：77例）の全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後60日以内の死亡は、本薬/FOLFIRI群で6/74例（8.1%）、本薬/FOLFOX6群で9/77例（11.7%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬/FOLFIRI群：1例、本薬/FOLFOX6群：4例）を除く患者の死因¹⁾は、本薬/FOLFIRI群で原疾患による合併症、及び併発症又は原疾患に関連しない疾病又は事象各2例、死因不明1例、本薬/FOLFOX6群で原疾患による合併症3例、併発症又は原疾患に関連しない疾病又は事象2例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.6：451試験＜2004年10月～2008年4月＞）

5-FUを含む化学療法歴のあるEGFR陰性の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者（目標症例数：80例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外13施設で実施された。

用法・用量は、本薬をQW（初回投与量は400 mg/m²、2回目以降の維持投与量は250 mg/m²）で静脈内投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された87例のうち、本薬投与開始前に死亡した2例（死因は、疾患進行に伴う急性腎不全及び腸閉塞症各1例）を除いた85例がmITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、mITT集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は8/85例（9.4%）に認められた。死因はいずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

¹⁾ 申請者の臨床試験データベースにおいて、死因となった具体的な有害事象名に関する情報はなかった。

7.2.1.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : TAILOR 試験<2010年9月~2018年1月>)

化学療法歴のないRAS遺伝子野生型²⁾の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者 (目標症例数: 430例) を対象に、本薬/FOLFOX4とFOLFOX4の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外26施設で実施された。

用法・用量は、本薬/FOLFOX4群ではFOLFOX4との併用で本薬をQW (初回投与量は400 mg/m²、2回目以降の維持投与量は250 mg/m²) で静脈内投与、FOLFOX4群ではFOLFOX4を投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された504例 (本薬/FOLFOX4群: 252例、FOLFOX4群: 252例) のうち、RAS遺伝子変異陽性³⁾であった66例 (本薬/FOLFOX4群: 35例、FOLFOX4群: 31例)、RAS遺伝子変異が評価不能⁴⁾であった41例 (本薬/FOLFOX4群: 24例、FOLFOX4群: 17例)、及び治験薬が投与されなかった4例 (FOLFOX4群: 4例) を除く393例 (本薬/FOLFOX4群: 193例、FOLFOX4群: 200例) がmITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、mITTの集団のうち、FOLFOX4群に組み入れられたものの本薬/FOLFOX4が投与された1例を本薬/FOLFOX4群として取り扱った393例 (本薬/FOLFOX4群: 194例、FOLFOX4群: 199例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点ではKRAS 遺伝子野生型患者における RECIST v1.0 に基づく中央判定による PFS とされ、247 件のイベントが観察された時点で解析を行うこととされた。しかしながら、EU において本薬の効能・効果が変更されたこと⁵⁾ から、本試験の対象患者が RAS 遺伝子野生型患者に変更され、当該患者において 247 件のイベントが観察された時点で解析を行うこととされた (治験実施計画改訂第 6 版 (2013 年 12 月 12 日付け))。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線 (2016 年 1 月 25 日データカットオフ) は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであった。

表 3 PFS の主要解析結果 (RECIST v1.0、中央判定、mITT 集団、2016 年 1 月 25 日データカットオフ)

	本薬/FOLFOX4 群	FOLFOX4 群
例数	193	200
イベント数 (%)	135 (69.9)	119 (59.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [7.7, 9.4]	7.4 [5.6, 7.9]
ハザード比 [95%CI] *1		0.691 [0.536, 0.891]
p 値 (両側) *2		0.004

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

²⁾ 試験開始時点では、KRAS 遺伝子野生型 (KRAS exon 2 野生型) の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者が本試験の対象患者とされ、当該患者集団 (ITT 集団) が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。その後、EU において、本薬の効能・効果が変更されたことを踏まえ、本試験の対象患者が RAS 遺伝子野生型 (KRAS/NRAS exon 2~4 野生型) の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に変更され (治験実施計画改訂第 6 版 (2013 年 12 月 12 日付け))、当該患者集団 (mITT 集団) が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

³⁾ RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査において、KRAS/NRAS exon 2~4 変異を有すると判定された患者。

⁴⁾ RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査のための検体が提出されなかった。

⁵⁾ 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、本薬/FOLFOX と FOLFOX の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅱ相試験である EMR62202-047 試験 (OPUS 試験) における KRAS 及び NRAS 遺伝子変異の有無別の解析結果に基づき、効能・効果に記載されていた KRAS 遺伝子変異野生型である旨の記載が、RAS 遺伝子野生型である旨に変更された。

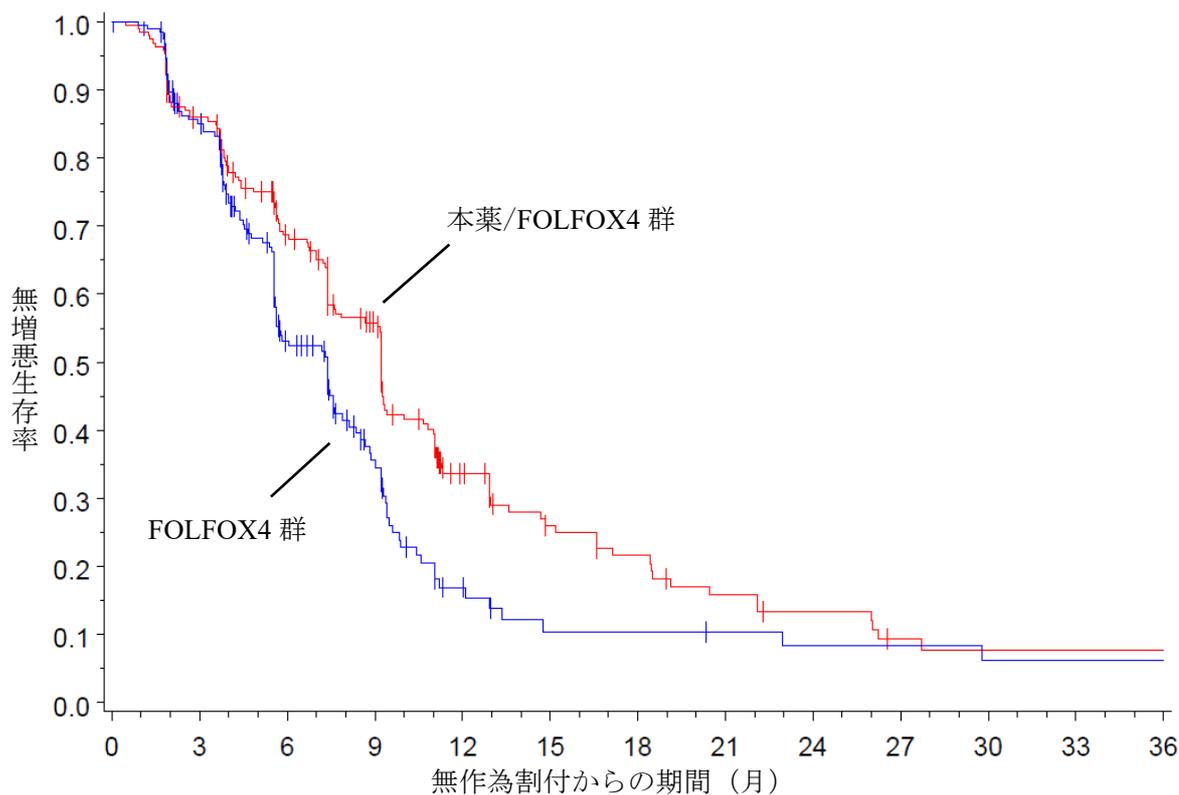


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(RECIST v1.0、中央判定、mITT集団、2016年1月25日データカットオフ)

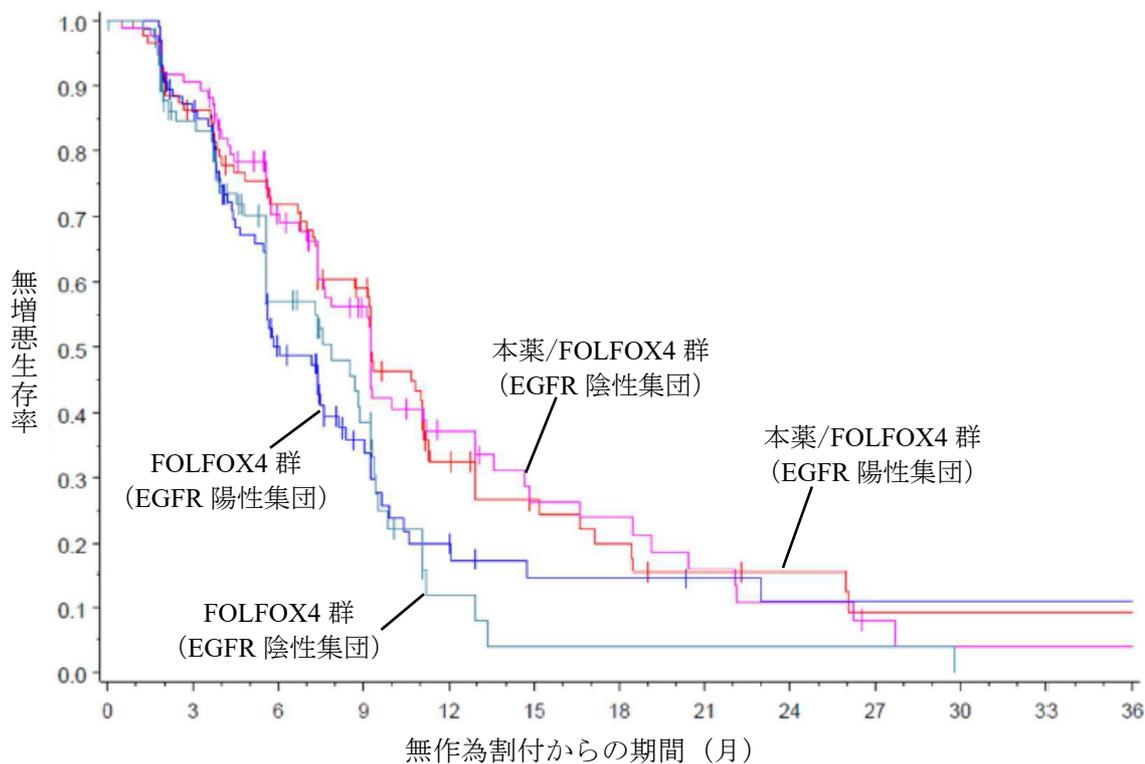
また、EGFR発現状況別⁶⁾のPFSの結果は、それぞれ表4及び図2のとおりであった。

表4 EGFR発現状況別のPFSの解析結果 (mITT集団、2016年1月25日データカットオフ)

EGFR 発現	投与群	例数	PFS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *	交互作用の p 値
EGFR 陽性	本薬/FOLFOX4 群	88	9.3 [7.4, 11.1]	0.70 [0.49, 1.00]	0.74
	FOLFOX4 群	104	6.0 [5.6, 8.1]		
EGFR 陰性	本薬/FOLFOX4 群	85	9.2 [7.4, 11.2]	0.62 [0.41, 0.93]	
	FOLFOX4 群	77	7.9 [5.6, 9.3]		

*: 非層別Cox比例ハザードモデル

⁶⁾ EGFR 陰性の定義は、EGFR pharmDx「ダコ」を用いたIHC法ですべての腫瘍細胞において細胞膜への染色が認められない場合とされ、それ以外の場合はEGFR陽性とされた。



本薬/FOLFOX4 群 (EGFR 陽性集団)	88	73	58	44	19	12	9	6	5	3	3	3	3
本薬/FOLFOX4 群 (EGFR 陰性集団)	85	76	52	36	20	11	9	6	4	2	1	1	1
FOLFOX4 群 (EGFR 陽性集団)	104	78	36	18	9	5	5	4	3	3	3	3	3
FOLFOX4 群 (EGFR 陰性集団)	77	54	29	16	3	1	1	1	1	1	0	0	0

図2 EGFR 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線
(RECIST v1.0、中央判定、mITT 集団、2016 年 1 月 25 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬/FOLFOX4 群で 12/194 例 (6.2%)、FOLFOX4 群で 3/199 例 (1.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬/FOLFOX4 群 : 7 例、FOLFOX4 群 : 3 例) を除く患者の死因¹⁾は、本薬/FOLFOX4 群で原疾患による合併症 2 例、併発症又は原疾患に関連しない疾病又は事象、他の死因及び死因不明各 1 例であった。このうち、本薬/FOLFOX4 群の死因不明 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の公知性について

申請者は、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の公知性について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容 (7.1.1 参照)、並びに国内外の公表論文 (7.1.2 参照) 及び臨床試験成績 (7.2 参照) を踏まえ、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の有用性については、医学薬学上公知であると考えている。なお、参考資料として提出した TAILOR 試験の成績について、peer-review のある学術雑誌に掲載された (J Clin Oncol 2018; 36: 3031-9)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて下記の内容を考慮すると、EGFR 発現状況にかかわらず、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の有用性については、医学薬学上公知であると判断した。

- 欧米において、本薬は、RAS 遺伝子野生型の CRC に係る効能・効果で承認されていること（1.2 参照）。
- 欧米における本薬の効能・効果に「EGFR 陽性」の記載が残されているものの（1.2 参照）、国内外の診療ガイドライン等における記載内容（7.1.1 参照）を踏まえると、国内外において、本薬の投与にあたっては、EGFR の発現の有無ではなく、RAS 遺伝子変異の有無に基づいて患者選択が行われていると考えられること。

7.R.2 安全性について

申請者は、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性の懸念等について、以下のように説明している。

TAILOR 試験の本薬/FOLFOX4 群で認められた主な有害事象は、好中球減少症、白血球減少症、発疹、血小板減少症、疲労、食欲減退、下痢、悪心、ALT 増加、低カリウム血症及び発熱であった。CRYSTAL 試験の本薬/FOLFORI 群で認められた主な有害事象は、下痢、嘔気、好中球減少症、皮疹、脱毛、嘔吐及び疲労であった。TAILOR 試験及び CRYSTAL 試験の結果、EGFR 発現状況別の安全性プロファイルにおいて、EGFR 陽性と陰性との間で明確な差異はなかった。また、公表論文において、KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬/CPT-11 投与の安全性について、EGFR 陽性と陰性との間で明確な差異はなかった旨が報告されている（Invest New Drugs 2012; 30: 1607-13）。

以上より、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して本薬投与した際の有害事象は、EGFR 発現状況にかかわらず、いずれも既知の有害事象の範囲内であり、当該患者に対して本薬投与する際に、新たに注意すべき安全性の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、がん化学療法に関する十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、EGFR 発現状況にかかわらず、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3 効能・効果について

今般の一変申請において、既承認の効能・効果である「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に変更することとされていた。また、CRC に係る効能・効果に関連する使用上の注意の項について、以下の旨が設定されていた（既承認の内容から取消線部削除）。

- 術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ~~EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬の使用に際しては RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。~~
- 「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した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の公知性について」及び「7.R.2 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、申請された効能・効果に関連する使用上の注意の項の内容を下記のように記載整備した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 本薬の効能・効果について

申請者は、既承認の効能・効果である「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に変更することの適切性について、以下のように説明している。

実施した診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査結果（7.1 参照）及び海外臨床試験の結果（7.2 参照）において、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬の臨床的有用性が示されていること、並びに国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容（7.1.1 参照）を踏まえ、本薬の効能・効果を既承認の「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」から「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に変更する。

なお、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載されている、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬の使用に際しては RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で適応患者の選択を行う旨の記載については、効能・効果の変更に併せて削除する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦において、本薬は、EGFR 陽性の CRC 患者を対象とした臨床試験の結果に基づき「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認された（「平成 20 年 5 月 7 日付け審査報告書 アービタックス注射液 100 mg」参照）。また、CRC に係る本薬の初回承認後、本薬の効果予測因子は EGFR の発現状況ではなく RAS 遺伝子変異の有無である旨が報告されたこと (Ann Surg 2010; 251: 254-60 等) から、当該報告の内容に関して医療現場に適切に注意喚起することが適切であると判断された。なお、当該報告は探索的な検討結果に留まっていたことから、効能・効果の変更ではなく、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、CRC に対する本薬の使用に際しては RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起することが適切であるとされた。

その後、TAILOR 試験の結果も報告され、EGFR 発現状況にかかわらず、化学療法歴のない RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、申請どおり本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた下記の内容を削除した上で、効能・効果を「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と変更することが適切であると判断した。

- EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬の使用に際しては RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4 用法・用量について

RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に係る本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはセツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m²（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。」と設定されていた（既承認の内容と同一）。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下の旨が設定されていた（CRC に係る既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

- RAS 遺伝子野生型 ~~EGFR 陽性~~の治癒切除不能な進行・再発の CRC では、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対する CPT-11 との併用において、本薬の上乗せによる延命効果は検証されていない。
- RAS 遺伝子野生型 ~~EGFR 陽性~~の治癒切除不能な進行・再発の CRC では、本薬と放射線治療の併用における有効性及び安全性は確立していない。
 - infusion reaction に対する前投与、及び発現時の用量調節について
 - 皮膚症状の出現時の用量調節について
 - 注射液の調製方法及び投与速度について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.1 RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の公知性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点において、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした新たな製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- TAILOR 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果で認められた本薬投与時の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められておらず、新たに注意喚起すべき事象は認められなかったこと（7.R.2 参照）。
- 既承認の効能・効果である EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした使用成績調査の結果、使用実態下における新たな安全性上の懸念は見出されておらず、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度蓄積されていると考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本申請においては、適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 5 日

申請品目

[販 売 名] アービタックス注射液 100 mg
[一 般 名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルクセローノ株式会社（現 メルクバイオフーマ株式会社）
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の公知性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の公知性について」の項における検討の結果、EGFR 発現状況にかかわらず、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する本薬投与の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して本薬投与した際の有害事象は、いずれも既知の有害事象の範囲内であり、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に関する十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、EGFR 発現状況にかかわらず、RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- 術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、申請どおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加、取消線部削除)

RAS 遺伝子野生型 EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
頭頸部癌

[用法・用量] (変更なし)

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 mg/m²(体表面積)を2時間かけて、2回目以降は250 mg/m²(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。

[警告] (変更なし)

- (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。

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (取消線部削除)

- (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) ~~EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の使用に際しては RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。~~
- ~~(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] (下線部追加、取消線部削除)

- (1) RAS 遺伝子野生型 EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。
- (2) RAS 遺伝子野生型 EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本剤と放射線治療の併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- (4) 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。
- (5) 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、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与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。
- (6) 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	A : 200 mg/m ² で投与継続 B : 250 mg/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	A : 150 mg/m ² で投与継続 B : 200 mg/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	A : 投与中止 B : 150 mg/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		

A : 放射線療法との併用の場合、B : 放射線療法との併用以外の場合

注 : Grade は NCI-CTC に準じる。

(7) 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、点滴バッグ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、10 mg/分以下の投与速度で、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。投与終了後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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATM	ataxia telangiectasia mutated	
Bev	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DISH	dual color in situ hybridization	
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FOLFIRI		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び CPT-11 の併用
FOLFOX		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び L-OHP の併用投与
FOLFOX4		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び L-OHP の併用投与
FOLFOX6		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び L-OHP の併用投与
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ITT	intent-to-treat	
KRAS 遺伝子		v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
<i>l</i> -LV	levofolinate calcium	レボホリナートカルシウム
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
mITT	modified intent-to-treat	
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCI PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NRAS 遺伝子		神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RAS 遺伝子		ラット肉腫ウイルスがん遺伝子

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
XELOX		L-OHP 及びカペシタビンの併用投与
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		大腸癌治療ガイドライン 医師用 大腸癌研究会編
APEC 試験		EMR62202-505 試験
BOND 試験		EMR62202-007 試験
CRYSTAL 試験		EMR62202-013 試験
TAILOR 試験		EMR62202-057 試験
001 試験		CECOG CORE1.2.001 試験
141 試験		IMCL CP02-0141 試験
144 試験		IMCL CP02-0144 試験
451 試験		IMCL CP02-0451 試験
パニツムマブ	panitumumab (genetical recombination)	パニツムマブ (遺伝子組換え)
本薬	cetuximab (genetical recombination)	セツキシマブ (遺伝子組換え)
本薬/CPT-11		本薬と CPT-11 の併用
本薬/FOLFIRI		本薬と FOLFIRI の併用
本薬/FOLFOX		本薬と FOLFOX の併用
本薬/FOLFOX4		本薬と FOLFOX4 の併用
本薬/FOLFOX6		本薬と FOLFOX6 の併用