

再審査報告書

平成 29 年 12 月 7 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アービタックス注射液 100 mg
有効成分名	セツキシマブ（遺伝子組換え）
申請者名	メルクセローノ株式会社
承認の 効能・効果	① EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 頭頸部癌
承認の 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 <sup>2</sup> （体表面積）を 2 時間かけ、2 回目以降は 250 mg/m <sup>2</sup> （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。
承認年月日	① 平成 20 年 7 月 16 日 ② 平成 24 年 12 月 21 日
再審査期間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 24 年 12 月 21 日～平成 28 年 7 月 15 日）
備 考	

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アービタックス注射液 100 mg（以下、「本剤」）の「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する承認時の承認条件\*に基づき、目標症例数を 1,800 例とし、平成 20 年 9 月から平成 23 年 9 月までの間に全例調査方式にて実施され、2,011 例の調査票が収集された。特定使用成績調査、製造販売後臨床試験は実施されていない。

なお、申請者より、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、当該承認条件は満たすものと判断されている（平成 23 年 9 月 1 日付け事務連絡）。

\*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、一定の症例に係わ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。」

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 2,011 例から、計 160 例（契約外医師調査票記載症例 97 例、医師署名・捺印未取得症例 33 例等）を除外した 1,851 例が解析症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 89.7%（1,661/1,851 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に係る第Ⅱ相試験の副作用発現率は 100.0%（39/39 例）であった。本調査において発現し

た器官別大分類別における主な副作用発現率は、皮膚および皮下組織障害 83.2% (1,540 例)、胃腸障害 23.8% (441 例)、感染症および寄生虫症 19.9% (368 例)、代謝および栄養障害 12.8% (237 例) で、発現した主な副作用は、ざ瘡 (1,013 件)、皮膚乾燥 (391 件)、発疹 (373 件)、爪囲炎 (313 件)、下痢 (281 件) であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外症例 160 例における副作用発現率は 88.1% (141/160 例) であり、発現した主な副作用は、ざ瘡 (82 件)、皮膚乾燥 (30 件)、爪囲炎 (27 件)、発疹 (26 件)、下痢 (19 件) であり、安全性解析対象症例における副作用発現状況と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診療区分、本剤使用理由、治療ステージ、病理診断、PS (ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group)、重複癌 (粘膜内癌を除く) の有無、対象病変の有無、EGFR 発現/検査結果、KRAS 遺伝子変異の有無、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、手術歴の有無、放射線療法歴の有無、化学療法剤による治療歴の有無、前投薬の有無、前投薬 (infusion reaction 予防) の有無、本剤総投与期間、本剤初回投与量 (mg/m<sup>2</sup>)、本剤平均投与量 (2 回目以降、mg/m<sup>2</sup>)、本剤総投与量 (mg/m<sup>2</sup>)、併用薬 (化学療法剤) の有無、併用薬 (化学療法剤) の内訳、併用薬 (化学療法剤以外) の有無及び併用放射線療法の有無について検討された。その結果、性別、診療区分、病理診断、PS (ECOG)、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、本剤総投与期間、本剤初回投与量、本剤総投与量、併用薬 (化学療法剤) の有無及び併用放射線療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

合併症の有無別の副作用発現率は、それぞれ 92.3% (846/917 例) 及び 87.1% (803/922 例) で、合併症を有する症例で高かった (不明 12 例を除く)。合併症を有する症例における主な合併症は、高血圧 431 例、糖尿病 260 例、便秘 104 例、高脂血症 83 例及び不眠症 77 例であった。合併症を有する症例において副作用発現率が高い傾向が認められたが、合併症を有する症例で発現した主な副作用は、ざ瘡、皮膚乾燥、発疹で、合併症を有さない症例と同様であり、また、特定の合併症を有する症例において特定の副作用の著しい増加等は認められなかったことから、特段留意すべき問題はないと考える。

本剤総投与期間 (週) 別の副作用発現率は、投与期間が長くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向が認められた (例えば、「4 週未満」: 65.4% (166/254 例)、「48 週以上」: 96.8% (214/221 例))。一方、本剤総投与期間 (週) 別の重篤な有害事象発現症例率 (以下、「有害事象発現率」) は、投与期間が長くなるに従って低下する傾向が認められた (例えば、「4 週未満」: 79.5% (202/254 例)、「48 週以上」: 29.0% (64/221 例))。本剤総投与期間 (週) の増加に伴い副作用発現率が増加する傾向が認められたが、重篤な有害事象発現率は低下する傾向が認められたことから、実臨床において管理可能な副作用の発現が認められたが本剤に対する忍容性の高い症例において、本剤の投与が継続されたと推定された。なお、本剤総投与期間が「4 週未満」の症例においては注入に伴う反応が 22 件と他の投与期間と比較して多く認められたが、本事象については、既に添付文書の「警告」、「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起している。

その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 1,851 例から計 308 例（未判定・判定不能例 277 例、EGFR 陰性もしくは未検査例 20 例等）を除いた 1,543 例が解析対象とされた。有効性の評価は、主治医による最良効果判定（本剤投与期間中に記録された最良の効果）を 3 段階（有効、不変、悪化）にて評価し、「有効」の症例割合が有効率とされた。本調査による有効率は 39.7%（613/1,543 例）であり、評価方法等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時の奏効率 30.8%（12/39 例）を下回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診療区分、本剤使用理由、治療ステージ、病理診断、PS（ECOG）、重複癌（粘膜内癌を除く）の有無、対象病変の有無、KRAS 遺伝子変異の有無、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、手術歴の有無、放射線療法歴の有無、前投薬の有無、前投薬（infusion reaction 予防）の有無、本剤総投与期間、本剤初回投与量（mg/m<sup>2</sup>）、本剤平均投与量（2 回目以降、mg/m<sup>2</sup>）、本剤総投与量（mg/m<sup>2</sup>）、併用薬（化学療法剤）の有無、併用薬（化学療法剤）の内訳、併用薬（化学療法剤以外）の有無及び併用放射線療法の有無について検討された。その結果、性別、PS（ECOG）、対象病変の有無、KRAS 遺伝子変異の有無、本剤総投与期間、本剤総投与量、併用薬（化学療法剤）の有無における解析で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

KRAS 遺伝子変異の有無別の有効率は、それぞれ 17.6%（6/34 例）及び 40.8%（75/184 例）で「変異あり」症例で低かった（未検・不明 1,325 例を除く）。KRAS 遺伝子変異を有する患者においては、本剤を含む抗 EGFR 抗体薬による延命効果、腫瘍縮小効果が得られない可能性が高いことが知られており（大腸癌治療ガイドライン医師用 2014 年版、大腸癌研究会編、金原出版）、本調査においても同様な結果が得られたと考える。

併用薬（化学療法剤）の有無別の有効率は、それぞれ 42.2%（520/1,233 例）及び 30.0%（93/310 例）で併用薬（化学療法剤）「あり」の症例で高かった。本調査における主な併用薬（化学療法剤）はイリノテカン塩酸塩水和物であった。本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用群と本剤単独投与群を比較した海外第Ⅱ相試験（EMR62202-007 試験）では、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用群で有効率が高いことが示されており、本調査の結果は臨床試験の結果と同様であった。

本剤総投与期間（週）別の有効率については、本剤投与期間が長くなるにしたがって有効率が高くなる傾向であった（例えば、「4 週未満」：14.1%（12/85 例）、「48 週以上」：68.9%（146/212 例））。本剤総投与期間が短い症例では、全身状態が比較的悪い症例の割合が高く、また、本剤が単独で使用された治療例が多く含まれていたことが、有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例及び妊産又は授乳婦への投与例は収集されなかった。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象症例として907例、有効性解析対象症例として753例が収集された。高齢者の副作用発現率は89.4%（811/907例）であり、非高齢者の副作用発現率90.0%（850/944例）と同程度であった。高齢者において発現した主な副作用は、ざ瘡（453件）、発疹（190件）、皮膚乾燥（186件）、下痢（145件）、爪囲炎（143件）で、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、高齢者の有効率は36.9%（278/753例）であり、非高齢者の有効率42.4%（335/790例）と比較して低かった。申請者は、この要因について検討し次のように説明した。非高齢者と比較して、高齢者には比較的全身状態の悪い症例及び本剤単独投与例が多く含まれており、このことが有効率に影響を与えた要因と考えられた。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として24例、有効性解析対象症例とし19例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ100.0%（24/24例）及び89.5%（1,625/1,815例）で大きな差はなかった（不明12例を除く）。また、腎機能障害の有無別の有効率は、それぞれ47.4%（9/19例）及び39.7%（602/1,517例）で大きな差はなかった（不明7例を除く）。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として96例、有効性解析対象症例とし75例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ90.6%（87/96例）及び89.6%（1,562/1,743例）と同程度であった（不明12例を除く）。また、肝機能障害の有無別の有効率は、それぞれ45.3%（34/75例）及び39.5%（577/1,461例）と同程度であった（不明7例を除く）。

**長期投与患者（48週以上）：**長期投与患者については、「2-1 安全性」及び「2-2 有効性」の項参照。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は1,650例2,436件（使用成績調査から269例400件、自発報告等から1,381例2,036件）であった。器官別大分類における主な重篤な副作用は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（411件）、胃腸障害（391件）、傷害、中毒および処置合併症（353件）、感染症および寄生虫症（223件）、皮膚および皮下組織障害（207件）で、発現した主な副作用は、注入に伴う反応（320件）、間質性肺疾患（299件）、下痢（143件）、ざ瘡（72件）、食欲減退（53件）であった。これら重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されていることは、本剤の添付文書の「警

告」欄に記載している事項ではあるが、再審査期間中に同様の症例が7例7件収集された。報告事象は、アナフィラキシーショック（3件）、注入に伴う反応及び過敏症（各2件）で、使用上の注意に記載のとおり前投薬処置も行われ、発現時には適切な処置が施されていた。症例経過からは新たな知見は得られていないことから、現時点において、使用上の注意改訂等の新たな対応は不要と考える。また、主な未知重篤な副作用は、間質性肺疾患（転帰死亡：間質性肺疾患は使用上の注意に記載はあるが、生命を脅かす事象もしくは致命的転帰をたどったことから未知事象と判断）（97件）、発熱性好中球減少症（39件）、播種性血管内凝固（20件）、肺炎（転帰死亡：肺炎は使用上の注意に記載はあるが、生命を脅かす事象もしくは致命的転帰をたどったことから未知事象と判断）及び誤嚥性肺炎（各15件）、骨髄機能不全及び腸閉塞（各14件）であった。これらの症例経過を確認したが、原疾患の影響、併用薬・併用療法の影響、合併症の影響等が考えられ、本剤との関連性を強く示唆する症例の累積はなかったことから、現時点で使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断した。なお、国内症例の集積等を踏まえ、再審査期間中の平成22年3月に、使用上の注意の「重大な副作用」の項に、心不全及び重度の下痢を追記し注意喚起を行った。再審査期間中に感染症発現症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する情報はなかった。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年9月時点で、結腸・直腸癌の効能で100カ国、頭頸部癌の効能で98カ国にて承認されている。再審査期間中に、緊急安全性情報、有効性及び安全性に関連する回収、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。なお、機構に報告された海外の措置報告は以下の14件であった。

- ・RAS 遺伝子変異型に関する投与患者への配慮：4件
- ・米国添付文書の改訂：3件
- ・欧州添付文書の改訂：3件
- ・企業中核データシートの改訂：1件
- ・北米、プエルトリコでの自主回収：1件
- ・食道胃接合部を含む進行胃腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の中断：1件
- ・米国製造所における承認条件の外来因子に関わる工程内管理試験の逸脱：1件

これら海外措置報告について、申請者は以下のように説明した。

北米及びプエルトリコで本剤バイアルからの液漏れのため自主回収されたロットは、米国内で製造されたもので、国内に流通していない。米国製造所における管理試験の逸脱については、厚生労働省及び東京都に報告するとともに、本邦の全国医療機関に対して在庫確認を行い、対象ロ

ット製品を保有している医療機関がないことを確認した。なお、対象ロットのワーキングセルバンクのウイルス検査の結果は陰性であった。国際共同第Ⅲ相臨床試験において、治療群間で心イベントの不均衡が認められたことから、本試験への患者の登録及び無作為割付けを一次中断する  
とした報告については、その後のデータ安全性モニタリング委員会及び外部コンサルタントの評価の結果、治験の継続を妨げる懸念はないと結論された。また、その他の報告内容（infusion reactionの項へのショック等の追記、RAS 遺伝子変異に関連する記載等）については、既に添付文書に反映し注意喚起していることから、現時点で使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上