

・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)。

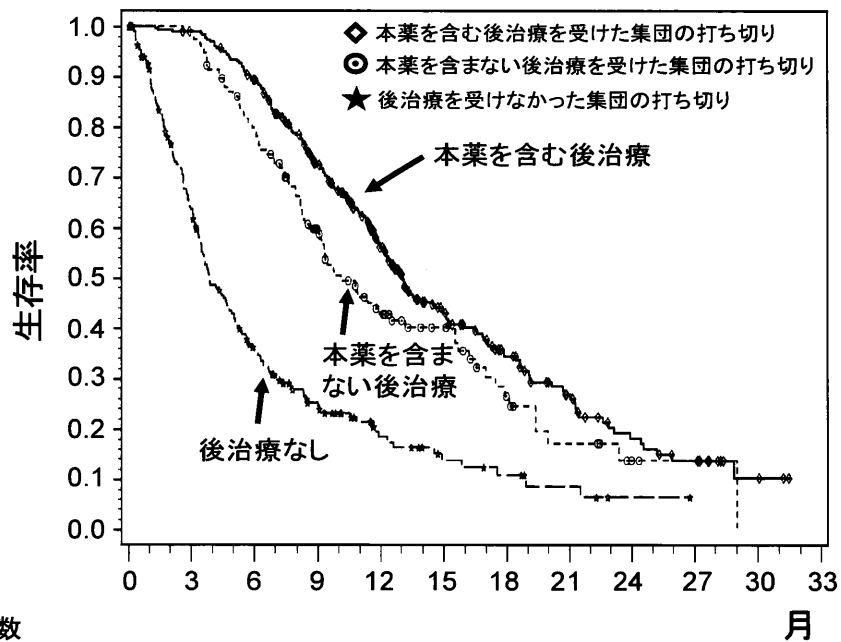
以上の結果から、本薬単独投与と比較し、本薬/CPT-11 併用投与に有効性が期待され、海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006) が開始された。

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。



at risk 数	月											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本薬を含む後治療	305	299	267	200	131	77	51	31	17	11	3	0
本薬を含まない後治療	116	115	90	60	37	27	13	7	2	1	0	0
後治療なし	229	129	67	37	18	10	7	4	1	0	0	0

後治療別の OS の Kaplan-Meier 図

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・直腸癌を効能・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。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] * (カ月)	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] * (カ月)	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（うっ血性心不全）、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わ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 (うっ血性心不全)

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、うっ血性心不全、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、うっ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 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〔うっ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ったが、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かな用量相関性は認められなかったこと。
- ・ 直接の死因は腫瘍の進行に起因するが多かったこと。
- ・ 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、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	対照群
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、治験中止時まで更に5回	肺線維症は不変
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の発症に関与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%以上で発現した事象は、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麻痺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カ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して報告されている (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: 腫瘍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には本薬が最大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ため、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ったため、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 (カ月)	—	10.71	9.99
ハザード比	—	0.975	
PFS の中央値 (カ月)	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 Ⅳ 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 臨床的有效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。

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 が検出できなかっ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：染色態度が連続性、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ったことより、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 陽性細胞割合ともに生存期間との相関関係は認められないと回答した。

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 陰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続 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、連続 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 200mg/m² 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 mg/m²
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方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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (投与時間 2 時間)、維持投与量 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ (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 $10\text{mg}/\text{分}$ 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、少数例であるため、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ま医療施設（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、創傷治療遅延、眼障害（角膜炎）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も、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)
悪心	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 末梢性浮腫	44 (12.7) 39 (11.3)	11 (3.2) 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 呼吸困難 鼻出血	43 (12.4) 63 (18.2) 35 (10.1)	3 (0.9) 26 (7.5) 0 (0)
皮膚および皮下組織障害 ざ瘡 皮膚乾燥 爪の障害 そう痒症	288 (83.2) 108 (31.2) 61 (17.6) 40 (11.6)	17 (4.9) 2 (0.6) 0 (0) 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 発熱 頭痛	71 (20.5) 36 (10.4) 72 (20.8)	7 (2.0) 1 (0.3) 4 (1.2)
胃腸障害 下痢 悪心	44 (12.7) 42 (12.1)	4 (1.2) 2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害 ざ瘡 皮膚乾燥 爪の障害	287 (82.9) 105 (30.3) 57 (16.5)	17 (4.9) 2 (0.6) 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ったのは 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)	0 (0)
	白血球減少	316	0 (0)	1 (0.3)
	血小板減少	316	2 (0.6)	0 (0)
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)	0 (0)
	アルブミン減少	310	9 (2.9)	0 (0)

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		
	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		
Grade	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)
悪心	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%、悪心、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 群と本薬群に临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%)、皮膚乾燥及び悪心 各 12 例 (40.0%)、血中乳酸脱水素酵素増加、頭痛、爪

肺炎及び尿沈渣異常 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、爪囲炎各 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
血圧低下	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 (%)
血液学的検査	例数	1,070
	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)
血液生化学検査	例数	1,053
	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	72 (52)	14 (10)
疼痛	46 (33)	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)
悪心	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)
錯感覚	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)
悪心	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		
	212			115		
例数						
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		
	638			629		
例数						
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		
	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)
錯感覚	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)
爪囲炎	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)
錯感覚	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ったが、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 群の方がやや高かった。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った。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ったが、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った。

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、悪心各 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)
血栓性静脈炎	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)
神経系障害	
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%、悪心 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・肺炎・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)
錯感覚	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)
爪囲炎	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)
錯感覚	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%、錯感覚 39.2%、また本薬/FOLFOX4 群では、悪心 57.1%、下痢 51.0%、疲労 49.0%、錯感覚 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%、錯感覚、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～2003 年 12 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）

固形癌患者を対象（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 陽性の固形癌患者を対象（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 20 mg（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 陽性の固形癌患者を対象（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、シスプラチン（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 陽性の固形癌患者を対象（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 回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。

い。

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

膀胱癌患者を対象 (目標症例数 40 例) に、本薬と塩酸ゲムシタピン (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 と酒石酸ビンOREL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、ビンOREL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/ビンORELビン併用群 35/42 例、CDDP/ビンORELビン群 40/43 例であった。死因の内訳は本薬/CDDP/ビンOREL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/ビンOREL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/ビンOREL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/ビンOREL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/ビンOREL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。

その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ったことから、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ったことから、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まれておらず、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 陰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 陰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 陽性の治療切除不能な進行・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 陰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 陰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 陰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 陰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 陰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 陰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 陰性」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 陰性」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 陰性」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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、2 回目以降は維持投与量として $250\text{mg}/\text{m}^2$) 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しており、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こ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ます。

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」と明記する必要はないと判断した。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はないと判断した。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 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。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える。

機構は、本薬の使用にあたり、留意すべき具体的事項として、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、致命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ないことから、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、① **EGFR** 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も、**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 試験を含め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 に関しても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でない点も問題である。

機構は、現時点で、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。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・内容の変更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さざるを得ず、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。
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 ^a	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 ^a	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 ^a	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トレーサビリティを確保することにより、潜在的风险を低減化している。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する。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未発生病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判断した。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℃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する。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。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ン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ン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 -	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、悪心各 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、悪心各 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。