

審査報告書

平成 24 年 11 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アービタックス注射液 100mg
[一 般 名]	セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 19 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にセツキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する注射液
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項]	優先審査（平成 24 年 6 月 18 日 薬食審査発 0618 第 2 号）
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 10 日

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]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 19 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にセツキシマブ (遺伝子組換え) 100mg を含有する注射液
[申請時効能・効果]	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌 (下線部追加)
[申請時用法・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/m ² (体表面積) を 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/m ² (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (追加・変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

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

本薬は、「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として、2008 年 7 月 16 日に承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、ドイツ Merck KGaA 及び米国 ImClone Systems Inc.により、19 年 月 から局所進行の頭頸部癌患者を対象として、本薬と放射線療法 (以下、「RT」) との併用の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化第Ⅲ相比較試験 (EMR62202-006 試験、以下、「006 試験」) が実施された。当該試験成績を主要な臨床成績とする臨床データパッケージで、本薬は、米国では 2006 年 2 月に「Erbix is indicated in combination with radiation therapy for the initial treatment of locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.」及び「Erbix, as a single agent, is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck for whom prior platinum-based therapy has failed.」、EU では同年 3 月に「Erbix is indicated for the treatment of patients with squamous cell cancer of the head and neck in combination with radiation therapy for locally advanced disease.」を効能・効果としてそれぞれ承認された。

また、ドイツ Merck KGaA により、2004 年 12 月から再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と本薬との併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化第Ⅲ相比較試験 (EMR62202-002 試験、以下、

「002 試験」) が実施された。当該試験成績を基に、本薬は、米国では 2011 年 11 月及び EU では 2008 年 11 月に、それぞれ「Erbix is indicated in combination with platinum-based therapy with 5-FU for the first-line treatment of patients with recurrent locoregional disease or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.」、及び「Erbix is indicated for the treatment of patients with squamous cell cancer of the head and neck in combination with platinum-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease.」を効能・効果として承認された。

なお、2012 年 9 月時点において、本薬の頭頸部癌に関する効能・効果は、89 カ国で承認されている。

国内では、006 試験の開始から 10 年経過した 2009 年 3 月から局所進行の頭頸部癌患者を対象として、本薬と RT との併用療法を検討した第 II 相試験 (EMR62241-053 試験)、及び 002 試験の開始から 5 年経過した 2009 年 7 月から再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象として、本薬と化学療法との併用療法を検討した第 II 相試験 (EMR62241-056 試験) がそれぞれ開始された。

今般、国内外で実施された上記の試験成績を基に、「頭頸部癌」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、2010 年 4 月に開催された第 3 回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を踏まえて、同年 5 月に厚生労働省から申請者に対して本薬の頭頸部癌に対する開発要請がなされている

(http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html)。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

1) 頭頸部癌由来細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 ONC20120627CS、ONC20120704MFH)

in vitro:

上皮細胞増殖因子受容体 (以下、「EGFR」) を内在性に発現するヒト咽頭癌由来 FaDu 細胞株に対するセツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) (0.01、0.1、1、10 及び 100µg/mL) の増殖抑制作用が、酸化還元色素を用いて、吸光度を指標として検討された (下表)。

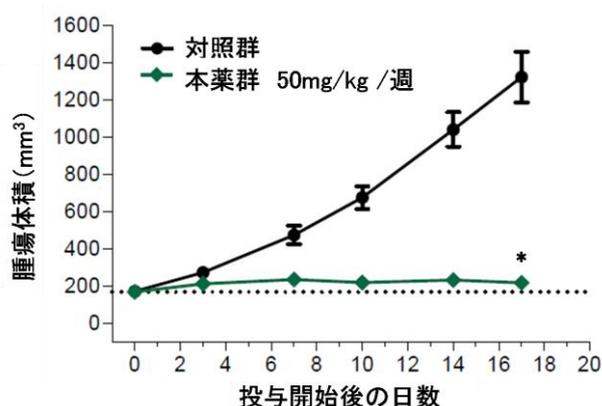
本薬の細胞増殖抑制作用

	本薬処理時の生存率 (%) *1				
	0.01µg/mL	0.1µg/mL	1µg/mL	10µg/mL	100µg/mL
FaDu 細胞株	97±8.09	77±7.31*2	75±5.29*2	72±6.73*2	75±6.68*2

平均値±標準偏差、n=8、*1: 溶媒処理時の吸光度を 100%とした時の割合、*2: 対照 (溶媒) に対して p<0.05 (Student's t 検定)

in vivo:

FaDu 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍が既定の体積 (約 90~260mm³) に到達した移植 11 日目 (Day 0) から、本薬 50mg/kg を週 1 回、3 回 (Day 0、7 及び 14) 腹腔内投与し、腫瘍体積が算出された (下図)。本薬は、対照 (溶媒) 群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制した。



平均値±標準誤差、n=10、*: 対照 (溶媒) 群に対して $p < 0.0001$ (Mann-Whitney U検定)、点線: 本薬群のDay 0における腫瘍体積の平均値

2) 作用機序

i) EGFRに対する結合親和性 (報告書ONC20120627CS)

EGFR を内在性に発現する細胞株 (FaDu 細胞株、ヒト食道癌由来 KYSE-30 細胞株及びヒト外陰部類上皮癌由来 A431 細胞株) を用いて、EGFR に対する本薬 (0.00032、0.0032、0.032、0.32、3.2 及び 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の結合性がフローサイトメトリー法により検討された。各細胞株において、本薬 0.1~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で 50%最大結合度 (蛍光強度) 程度の結合が認められた。

申請者は、当該本薬濃度は 0.6~6nmol/L に相当し、公表論文 (Cancer Cell 2005; 7: 301-11) で報告されている可溶性 EGFR と本薬の Fab 部分との解離定数 (Kd 値: 2.3nmol/L) と同程度であった、と説明している。

ii) EGFR の下流シグナル伝達分子に対する作用 (報告書 ONC20120627CS)

FaDu 細胞株、KYSE-30 細胞株及び A431 細胞株を用いて、EGFR の下流のシグナル伝達分子である ERK1/2 及び AKT に対する本薬 (1、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) のリン酸化阻害作用がウエスタンブロット法により検討された。本薬は、すべての細胞株において、上皮細胞増殖因子 (EGF) 又は Amphiregulin 処理時に認められる EGFR、ERK1/2 及び AKT のリン酸化を濃度依存的に阻害する傾向が認められた。

iii) 各種ヒト腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 ONC20120627CS)

KYSE-30 細胞株及び A431 細胞株に対する本薬 (0.01、0.1、1、10 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の増殖抑制作用が、酸化還元色素を用いて、吸光度を指標として検討された (下表)。なお、本薬に対して非感受性の細胞株として、EGFR の発現量が低いヒト非小細胞肺癌由来 A549 細胞株が用いられた。

本薬の細胞増殖抑制作用

	本薬処理時の生存率 (%) *1				
	0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$
KYSE-30 細胞株	95 \pm 4.07*2	93 \pm 4.16*2	87 \pm 4.57*2	86 \pm 5.29*2	86 \pm 4.29*2
A431 細胞株	98 \pm 4.10	95 \pm 2.83*2	82 \pm 2.83*2	80 \pm 4.91*2	82 \pm 2.67*2
A549 細胞株	100 \pm 2.77	100 \pm 2.82	101 \pm 2.70	103 \pm 2.88	103 \pm 3.11

平均値±標準偏差、n=8、*1: 溶媒処理時の吸光度を 100%とした時の割合、*2: 対照 (溶媒) に対して $p < 0.05$ (Student's *t* 検定)

iv) 抗体依存性細胞傷害作用 (報告書 ONC20120627CS)

FaDu 細胞株及び KYSE-30 細胞株を標的細胞 (T)、並びに健康成人の末梢血単核細胞をエフェクター細胞 (E) として、本薬 (0.0001、0.0003、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3

及び 1 μ g/mL) の抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性が、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素 (GAPDH) 遊離法により検討された (E:T=30:1)。FaDu 細胞株及び KYSE-30 細胞株に対して本薬 0.001 μ g/mL から ADCC 活性が認められ、当該活性は濃度依存的であった。なお、細胞膜表面における EGFR の発現量については FaDu 細胞株よりも KYSE-30 細胞株で高いものの、本薬により誘導された ADCC 活性の最大値は KYSE-30 細胞株 (約 30%) よりも FaDu 細胞株 (約 100%) で高かった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、EGFR 陽性頭頸部癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

EGFR の発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用との関係について

細胞膜表面における EGFR の発現量は FaDu 細胞株よりも KYSE-30 細胞株で高いものの、本薬により誘導された ADCC 活性の最大値は KYSE-30 細胞株 (約 30%) よりも FaDu 細胞株 (約 100%) で高かった (「<提出された資料の概略>2) iv) 抗体依存性細胞傷害作用」の項参照)。申請者は、当該理由については、現時点では不明であると説明している。また、申請者は、本薬の初回承認申請時において、EGFR 発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用には明確な相関性はないと説明している (「平成 20 年 5 月 7 日付審査報告書 アービタックス注射液 100mg」参照)。

機構は、以下のように考える。

頭頸部癌患者のうち 80~100% の患者で腫瘍における EGFR の発現が報告されていること (J Clin Oncol 1993; 11: 1873-8、Histopathology 2002; 41: 144-51 等)、及び EGFR を内在性に発現する、頭頸部癌に含まれる FaDu 細胞株に対して、本薬が増殖抑制作用を示したこと (「<提出された資料の概略>1) 頭頸部癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用」の項参照) から、EGFR 陽性の頭頸部癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

EGFR の発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用との関係については、臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択という観点から重要となる可能性があることから、今後も申請者自身による検討を含めた情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

頭頸部癌患者におけるセツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の薬物動態 (以下、「PK」) は、単独投与時、及び抗悪性腫瘍剤又は放射線療法 (以下、「RT」) との併用時について検討された。

なお、一般の承認申請において、頭頸部癌患者を対象に本薬の PK を検討した海外臨床試験成績として、EMR62202-008 試験 (以下、「008 試験」) に加え、本薬単独投与試験 (EMR62202-016 試験及び IMCL CP02-9709 試験)、並びに他の抗悪性腫瘍剤又は RT との併用療法による試験 (IMCL CP02-9607 試験、EMR62202-006 試験 (以下、「006 試験」)、IMCL CP02-9816 試験、IMCL CP02-9503 試験、IMCL CP02-9608 試験及び IMCL CP02-9813 試験) の成績 (計 9 試験) が提出されたが、初回承認申請時において、上記 9 試験を含む臨床試験の PK データを基に実施された母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析報告書 (報告書番号: RAIMC00100 及び RAIMC625004) が提出され、評価されていること (「平成 20 年 5 月 7 日付審査報告書 アービタックス注射液 100mg」参照) から、008 試験以外の海外臨床試験における PK 結果の記載は省略する。

(1) 頭頸部癌患者

1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.4 : EMR62202-008 試験<20 年 月~20 年 月>)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 53 例 (PK 解析対象は 39 例) を対象に、本薬、フルオロウラシル (以下、「5-FU」) 及び白金系抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン (以下、「CDDP」) 又はカルボプラチン (以下、「CBDCA」)) を併用 (以下、それぞれ「本薬/CDDP/5-FU」、「本薬/CBDCA/5-FU」) 投与した際の本薬の PK を検討する無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬については、初回用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて静脈内投与され、2 週目からは $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて毎週静脈内投与した。また、CDDP 及び CBDCA については、それぞれ $100\text{mg}/\text{m}^2$ 及び AUC $5\text{mg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 相当量を 3 週間間隔で静脈内投与、並びに 5-FU については、600、800 又は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 週間間隔で 24 時間持続静注することとされた。

4 回目投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ 投与群において、他の群と比較して C_{max} が高値を示す傾向が認められたものの、血清中本薬濃度の時間推移及び本薬の PK パラメータはすべての投与群で概ね同様であった。なお、本薬/CDDP/5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ 群 1 例及び本薬/CBDCA/5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ 群 1 例において、他の患者と比較して本薬の C_{max} は高値を示した (それぞれ 513 及び $429\mu\text{g}/\text{mL}$) が、その明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

	5-FU の投与量 (mg/m^2)	n	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_t ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
本薬/CDDP/5-FU	600	5	271 ± 141	$16,115\pm 4,141$	1.3 (1.0, 3.2)	110 ± 35	0.026 ± 0.007	4.02 ± 1.62
	800	5	190 ± 45	$15,419\pm 3,933$	1.5 (1.0, 3.0)	90 ± 19	0.029 ± 0.009	3.76 ± 1.12
	1,000	8	224 ± 37	$19,816\pm 4,662$	1.1 (0.8, 3.0)	111 ± 30	0.023 ± 0.006	3.75 ± 1.26
本薬/CBDCA/5-FU	600	6	251 ± 89	$16,820\pm 3,642$	3.0 (1.0, 6.0)	131 ± 55	0.027 ± 0.008	5.33 ± 4.06
	800	5	207 ± 64	$18,078\pm 4,236$	1.7 (1.0, 48.0)	123 ± 36	0.026 ± 0.005	4.58 ± 0.92
	1,000	10	203 ± 27	$18,175\pm 4,083$	4.7 (1.0, 10.0)	108 ± 26	0.024 ± 0.004	3.72 ± 0.74

算術平均±標準偏差、* : 中央値 (範囲)

2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : EMR62241-053 試験<2009 年 3 月~2010 年 6 月>)

局所進行の頭頸部癌患者 27 例 (PK 解析対象は 22 例) を対象に、本薬と RT を併用 (以下、「本薬/RT」) した際の本薬の PK を検討する非盲検試験が実施された。

用法・用量は、初回用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて静脈内投与され、2~7 週目までは $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて毎週静脈内投与することとされた。

7 回目投与時における本薬の血清中トラフ濃度の算術平均は $47.7\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

3) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.3 : EMR62241-056 試験<2009 年 7 月~2011 年 3 月>)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 35 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬/CDDP/5-FU 投与した際の本薬の PK を検討する非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬については、初回用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて静脈内投与され、2 週目からは $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて毎週静脈内投与し、腫瘍の進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続することとされた。本薬以外の抗悪性腫瘍剤については、3 週間を 1 サイクルとして、1 日目に CDDP $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて静脈内投与 (CDDP に対して事前に規定された非血液毒性が発現した場合には、CBDCA AUC $5\text{mg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 相当量に変更することとされた)、1~4 日目に 5-FU $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 24 時間持続静注することとされた。

4 回目投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。なお、4 回目投与時における本薬の血清中濃度は 8 例の患者から得られたが、15 日目に本薬が投与されなかった 2 例を除いた 6 例で PK パラメータが評価された。

本薬のPKパラメータ

n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _T ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
6	213±19	18,239±2,872	3.6 (1.1, 6.0)	118.2±56.0	0.023±0.005	3.74±1.11

算術平均±標準偏差、*：中央値（範囲）

(2) 抗セツキシマブ抗体

今般の承認申請で初回承認申請時から新たに提出された臨床試験のうち、EMR62241-053試験（以下、「053試験」）及びEMR62241-056試験（以下、「056試験」）において、抗セツキシマブ抗体（以下、「HACA」）の発現が検討された。

053試験において、本薬の投与前後に試料が得られた22例を対象にHACAの測定が行われた結果、本薬最終投与後8週時点で2例の陽性例が認められた。なお、陽性例が認められた本薬最終投与後8週時点では、HACAの発現の有無にかかわらず、殆どの患者（陽性例：2/2例、陰性例：16/22例）で血清中本薬濃度が検出限界（0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）未満であったことから、HACAが本薬のPKに及ぼす影響について検討することはできなかつた、と申請者は説明している。

056試験において、本薬の投与前後に試料が得られた25例を対象にHACAの測定が行われた結果、陽性例は認められなかつた。

(3) RTとの併用が本薬のPKに及ぼす影響

頭頸部癌患者を対象とした臨床試験のPKデータに基づくPPK解析（報告書番号：RAIMC625004）において、RTの併用は本薬のPKパラメータに対して有意な共変量ではなかつたことから、RTとの併用が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

(4) 日本人頭頸部癌患者と外国人頭頸部癌患者における本薬のPK

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験（056試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（008試験）の結果を基に、4回目投与時におけるPKパラメータ（C_{max}、AUC_T、t_{max}、t_{1/2}、CL及びV_{ss}）を比較した結果、日本人頭頸部癌患者については少数例の結果であるものの、両試験間でPKパラメータに明確な差異は認められなかつた（下表）。なお、008試験において、本薬のPKは併用投与する5-FUの投与量及び白金系抗悪性腫瘍剤の種類（CDDP又はCBDCA）にかかわらず同程度であったこと（「(1) 1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照）から、008試験について、すべての投与群の結果を併合して比較考察に用いることは可能と考える、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ

	n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _T ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
日本人	6	213±19	18,239±2,872	3.6 (1.1, 6.0)	118.2±56.0	0.023±0.005	3.74±1.11
外国人	39	222±70	17,673±4,144	3.0 (0.8, 48)	112±34	0.026±0.006	4.13±1.85

算術平均±標準偏差、*：中央値（範囲）

また、両試験で血清中本薬濃度が1点以上得られた患者を解析対象としたPKデータ（日本人患者12例（170測定点）及び外国人患者44例（523測定点））を基に、Michaelis-Menten型の消失過程を有する2-コンパートメントモデルを用いて非線形混合効果モデル法（NONMEM version 7.1、ICON Development Solutions）によるPPK解析を実施した結果、本薬の分布容積及び最大消失速度に対して、民族は有意な共変量ではないことが示された。

さらに、局所進行の頭頸部癌患者を対象に、本薬/RTでの本薬のPKを検討した国内第Ⅱ相試験（053試験）及び海外第Ⅲ相試験（006試験）において、7回目投与時における本薬の血清中トラフ濃度はそれぞれ47.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （「(1) 3 国内第Ⅱ相試験」の項参照）及び45.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$

（「アービタックス注射液 100mg 初回承認申請時資料概要」参照）であり、両試験間で同程度であった。

以上より、頭頸部癌患者における本薬の PK について、日本人と外国人との間で明確な差異はないと考える、と申請者は説明している。

(5) 頭頸部癌と他癌腫における本薬の PK

固形癌患者（結腸・直腸癌患者 526 例及び頭頸部癌患者 173 例を含む）を対象とした PPK 解析（報告書番号：RAIMC00100）により、癌腫は、本薬の PK パラメータに影響を及ぼす共変量として選択されなかったことから、本薬の PK について、頭頸部癌患者と結腸・直腸癌患者との間で明確な差異はないと考える、と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 日本人頭頸部癌患者と外国人頭頸部癌患者における本薬の PK について

機構は、056 試験から得られた日本人頭頸部癌患者における本薬の PK パラメータは少数例（6 例）の結果であること、及び 053 試験と 006 試験の結果の比較についてはトラフ濃度の比較のみに留まることから、日本人と外国人における本薬の PK の差異について評価することには限界があると考えられるものの、提出された資料から、日本人頭頸部癌患者と外国人頭頸部癌患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。

(2) 頭頸部癌と他癌腫における本薬の PK について

機構は、提出された資料から、頭頸部癌患者と既承認の結腸・直腸癌患者との間で、本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。

(3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤又は 5-FU との薬物動態学的相互作用について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

白金系抗悪性腫瘍剤又は 5-FU と本薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験成績は現時点では得られていない。しかしながら、本薬は抗体医薬品であり、CYP 分子種等によって代謝されないと考えられること、及び頭頸部癌患者を対象とした臨床試験の PK データに基づく PPK 解析（報告書番号：RAIMC625004）により、CDDP の併用は本薬の PK パラメータに対して有意な共変量ではないことが示されていることから、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤又は 5-FU が薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。

なお、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験成績が得られていないことから、米国食品医薬品局より、本薬と CDDP 及び本薬と CBDCA との薬物動態学的相互作用を検討する 2 つの臨床薬理試験（それぞれ IMCL CP02-0861 (I4E-MC-JXBA) 試験及び IMCL CP02-0862 (I4E-MC-JXBB) 試験）の実施が求められており、現在実施中である。

機構は、以下のように考える。

本薬と白金系抗悪性腫瘍剤又は 5-FU との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした試験成績は得られていないことから、当該抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用については明確ではないと考える。現時点までに、臨床試験において、白金系抗悪性腫瘍剤又は 5-FU と本薬との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な問題は認められていないと考えるが、本薬の適正使用推進の観点から、本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は重要と考えることから、実施中の IMCL CP02-0861 (I4E-MC-JXBA) 試験及び IMCL CP02-0862 (I4E-MC-JXBB) 試験については、結果が得られ次第、適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 2 試験、海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された 9 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	EMR62241-053	Ⅱ	局所進行の頭頸部癌患者	22	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(本薬/RT)	有効性 安全性
		EMR62241-056	Ⅱ	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者	33	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(本薬/CTX)	PK 有効性 安全性
	海外	EMR62202-006	Ⅲ	局所進行の頭頸部癌患者	424 ①211 ②213	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(①本薬/RT、②RT)	PK 有効性 安全性
		EMR62202-002	Ⅲ	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者	442 ①222 ②220	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(①本薬/CTX、②CTX)	有効性 安全性
参考	海外	IMCL CP02-9608	Ⅰ	EGFR 陽性の頭頸部癌患者	13	初回用量として100~500mg/m ² 、その後100~250mg/m ² を毎週投与(本薬/CDDP)	PK 安全性
		IMCL CP02-9503	Ⅰ/Ⅱ	非小細胞肺癌患者又は頭頸部癌患者	24	5~400mg/m ² を毎週投与、200mg/m ² を2週間隔投与又は200mg/m ² を3週間隔投与(本薬/CDDP)	PK 安全性
		IMCL CP02-9607	Ⅰ/Ⅱ	頭頸部癌患者	16	初回用量として100~500mg/m ² 、その後100~250mg/m ² を毎週投与(本薬/RT)	PK 有効性 安全性
		IMCL CP02-9709	Ⅰ/Ⅱ	頭頸部癌患者	4	初回用量として200又は400mg/m ² 、その後200又は250mg/m ² を毎週投与	PK 安全性
		EMR62202-008	Ⅰ/Ⅱ	頭頸部癌患者	53	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(本薬/CTX)	PK 有効性 安全性
		IMCL CP02-9816/CP02-9816C	Ⅱ	頭頸部癌患者	187	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(本薬/CDDP)	PK 安全性
		IMCL CP02-9813	Ⅱ	頭頸部癌患者	22	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(本薬/CDDP/RT)	PK 安全性
		EMR62202-001	Ⅱ	頭頸部癌患者	98	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与(本薬/CTX)	PK 安全性
		EMR62202-016	Ⅱ	頭頸部癌患者	103	初回用量として400mg/m ² 、その後250mg/m ² を毎週投与	PK 安全性

RT：放射線療法、CTX：白金系抗悪性腫瘍剤単独又はこれを含む併用化学療法、CDDP：シスプラチン、PK：薬物動態

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : EMR62241-053 試験<2009年3月~2010年6月>)

局所進行の頭頸部癌患者（目標症例数：20 例）を対象に、本薬/RT の忍容性、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 施設で実施された。

本薬の用法・用量については、初回用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて静脈内投与され、2～7 週目までは $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて毎週静脈内投与することとされた。

RT 照射法については、2～7 週目に週 5 日間、同時追加照射法により総線量 72.0Gy を 42 回に分割して照射（ 32.4Gy を 18 回に分割して 1 日 1 回、計 18 日間照射した後、 39.6Gy を 24 回に分割して 1 日 2 回、計 12 日間照射）することとされた。

本試験に登録された 27 例のうち、不適格とされた 5 例（治験責任医師の判断：1 例、同意撤回：1 例、治験実施計画書に従った RT の実施が不可能：2 例、及び選択又は除外基準からの逸脱：1 例）を除外した 22 例が intention to treat（以下、「ITT」）集団及び安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治療完遂率（本薬が計画総投与量の 70%以上投与され、かつ、計画されたスケジュールから最長 2 週間の延期以内で計画総照射線量が照射された患者の割合）とされ、22 例全例が治療を完遂し、治療完遂率は 100%であった。

有効性について、副次評価項目とされた効果安全性評価委員会判定による RT 終了後 8 週目の奏効率* [95%信頼区間（以下、「CI」）] は、81.8% [59.7%, 94.8%]（18/22 例）であった。

安全性について、試験期間中又は試験治療中止後若しくは試験治療終了後 60 日以内の死亡は認められなかった。

*：修正 WHO 規準に基づく完全奏効（Complete response：CR）及び部分奏効（Partial response：PR）が確定した症例の解析対象集団に占める割合。以下、同様。

2) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：EMR62241-056 試験＜2009 年 7 月～2011 年 3 月＞）

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者（目標症例数：31 例）を対象に、本薬と白金系抗癌性腫瘍剤を含む併用化学療法（CDDP/5-FU 又は CBDCA/5-FU、以下、2 つを纏めて「CTX」）との併用（以下、「本薬/CTX」）投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬については、初回用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間かけて静脈内投与され、2 週目からは $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて毎週静脈内投与し、腫瘍の進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続することとされた。CTX については、3 週間を 1 サイクルとして、1 日目に CDDP $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて静脈内投与（CDDP に対して事前に規定された非血液毒性が発現した場合には、CBDCA AUC $5\text{mg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 相当量に変更することとされた）、1～4 日目に 5-FU $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 24 時間持続静注することとされた。なお、CTX については、腫瘍の進行又は化学療法による許容できない有害事象が認められない限り、6 サイクルまで継続することとされた。

本試験に登録された 35 例のうち、2 例（状態の悪化：1 例及びクレアチニンクリアランスの低下：1 例）を除外した 33 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた独立画像判定委員会判定による最良総合効果及び奏効率の結果は、下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（ITT 集団、独立画像判定委員会判定、33 例）	
最良総合効果	例数（%）
完全奏効（CR）	1（3.0）
部分奏効（PR）	11（33.3）
安定（SD）	17（51.5）
病勢進行（PD）	1（3.0）
評価不能（NE）	3（9.1）
奏効（CR+PR）率 [95%CI]	36.4% [20.4%, 54.9%]

安全性について、試験期間中又は試験治療中止後若しくは試験治療終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : EMR62202-006 試験<19 年 月 日～実施中 (データカットオフ : 20 年 月 日) >)

局所進行の頭頸部癌患者 (目標症例数 : 416 例) を対象に、本薬/RT の有効性及び安全性を RT 単独と比較することを目的とした無作為化非盲験試験が、15 カ国、73 施設で実施された。

用法・用量は、初回用量として 400mg/m² を 2 時間かけて静脈内投与され、2～7 週目又は 8 週目までは 250mg/m² を 1 時間かけて毎週静脈内投与することとされた。

RT 照射法については、RT 群においては 1～6 週目又は 7 週目まで、及び本薬/RT 群においては 2～7 週目又は 8 週目まで、それぞれ①1 日 1 回照射法、②1 日 2 回照射法又は③同時追加照射法のいずれかにより照射することとされた。また、各施設において事前に標準とする RT 照射法を選択し、各患者が割り付けられた時点で医師が RT 照射法を最終決定することとされた。なお、総線量は、1 日 1 回照射法では 70.0Gy、1 日 2 回照射法では 72.0～76.8Gy、同時追加照射法では 72.0Gy とされた。

本試験に登録された 424 例 (本薬/RT 群 211 例、RT 群 213 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、不適格とされた 4 例 (本薬/RT 群 3 例、RT 群 1 例) を除外した 420 例 (本薬/RT 群 208 例、RT 群 212 例) が安全性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、独立臨床評価委員会 (以下、「ICRC」) 判定による局所病勢コントロール期間*とされた。

* : 無作為割付け日を起点とし、腫瘍測定に関する症例報告書 (以下、「CRF」)、画像報告書に関する CRF 及びフォローアップに関する CRF に基づくいずれかのイベント (最初に局所進行若しくは局所再発が認められた、又は死亡) が最初に発現するまでの期間。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた局所病勢コントロールの結果は、下表のとおりであった。

局所病勢コントロールの結果 (ITT 集団、ICRC 判定、20 年 月 日データカットオフ)		
	本薬/RT 群	RT 群
例数	211	213
イベント数 (%)	110 (52.1)	134 (62.9)
局所病勢コントロール期間中央値 [95%CI] (カ月)	24.4 [15.7, 45.1]	14.9 [11.8, 19.9]
1 年局所病勢コントロール率 [95%CI] (%)	63.2 [56.5, 69.8]	55.3 [48.5, 62.2]
2 年局所病勢コントロール率 [95%CI] (%)	50.3 [43.4, 57.3]	40.7 [33.8, 47.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.52, 0.89]	
p 値*2	0.005	

*1 : 層別因子 (KPS、N-stage、T-stage 及び RT 照射法) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (KPS、N-stage、T-stage 及び RT 照射法により層別)

安全性について、データカットオフ日までに報告された、試験期間中又は試験治療中止後若しくは試験治療終了後 60 日以内の死亡は、本薬/RT 群 11/208 例 (5.3%)、RT 群 12/212 例 (5.7%) に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例 (本薬/RT 群 1 例、RT 群 1 例) を除く患者の死因は、本薬/RT 群では、不明 3 例、心停止及び心筋梗塞各 2 例、感染、敗血症及び嚥下性肺炎各 1 例、RT 群では、脱水/尿路感染/嘔吐、心停止、無力症/脱水/体重減少、敗血症/皮膚壊死、無力症、呼吸困難、脱水/嚥下障害、血小板減少症、低ナトリウム血症/嚥下性肺炎、胃腸障害/腸閉塞及び嚥下性肺炎各 1 例であった。本薬/RT 群において認められたこれらの事象は、いずれも本薬との因果関係が否定された。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : EMR62202-002 試験<2004年12月～実施中(データカットオフ:2007年3月12日)>)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者(目標症例数:420例)を対象に、本薬/CTXの有効性及び安全性をCTXと比較することを目的とした無作為化非盲験試験が、17カ国、80施設で実施された。

用法・用量は、本薬については、初回用量として400mg/m²を2時間かけて静脈内投与され、2週目からは250mg/m²を1時間かけて毎週静脈内投与し、腫瘍の進行又は本薬による許容できない毒性が認められるまで投与を継続することとされた。CTXについては、3週間を1サイクルとして、1日目にCDDP 100mg/m²又はCBDCA AUC 5mg・min/mL相当量を1時間かけて静脈内投与、1～4日目に5-FU 1,000mg/m²/日を24時間持続静注することとされた。なお、CTXについては、腫瘍の進行又は化学療法による許容できない毒性が認められない限り、6サイクルまで継続することとされた。

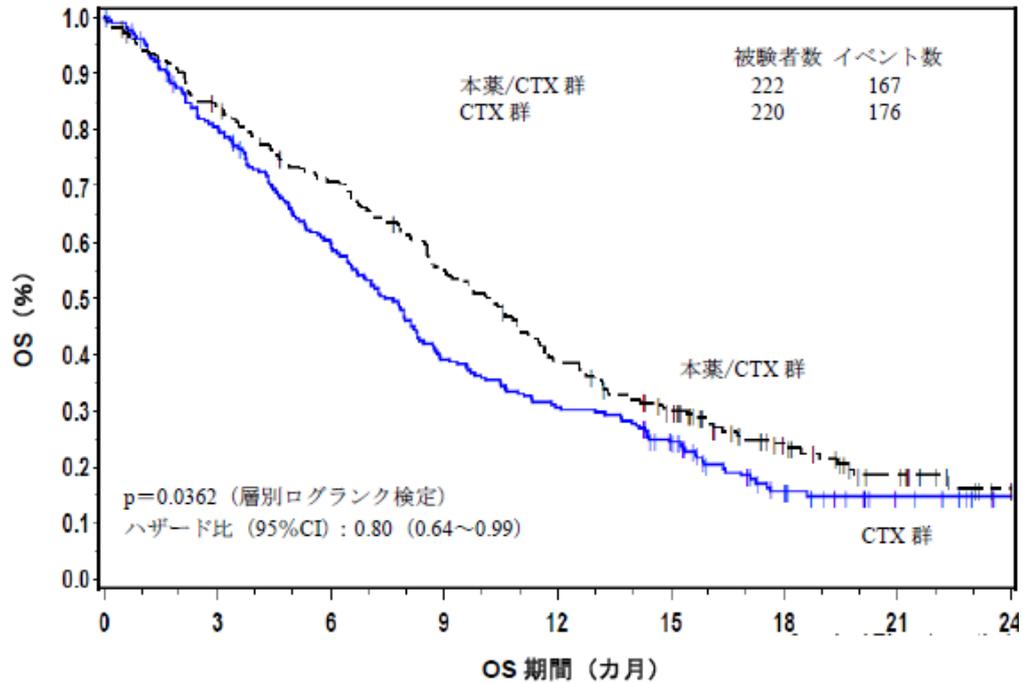
本試験に登録された442例(本薬/CTX群222例、CTX群220例)全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、不適格とされた8例(本薬/CTX群3例、CTX群5例)を除外した434例(本薬/CTX群219例、CTX群215例)が安全性解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた全生存期間(以下、「OS」)の結果は、下表及び下図のとおりであった。

OS (ITT 集団、2007年3月12日データカットオフ)

	本薬/CTX 群	CTX 群
例数	222	220
イベント数 (%)	167 (75.2)	176 (80.0)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [8.6, 11.2]	7.4 [6.4, 8.3]
層別ハザード比 [95%CI] *1	0.80 [0.64, 0.99]	
p 値*2	0.0362	

*1:層別因子(CTX歴及びKPS)により調整したCox比例ハザードモデル、*2:層別log-rank検定(CTX歴及びKPSにより層別)



at risk 数	OS 期間 (カ月)								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
本薬/CTX 群	222	184	153	118	82	57	30	15	3
CTX 群	220	173	127	83	65	47	19	8	1

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2007 年 3 月 12 日データカットオフ)

安全性について、データカットオフ日までに報告された、試験期間中又は試験治療中止後若しくは試験治療終了後 30 日以内の死亡は、本薬/CTX 群 42/219 例 (19.2%)、CTX 群 40/215 例 (18.6%) に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例 (本薬/CTX 群 10 例、CTX 群 15 例) を除く患者の死因は、本薬/CTX 群では、不明 10 例、肺炎 3 例、急性心筋梗塞、大動脈瘤、大動脈瘤破裂、心不全、錯乱状態、医療機器関連感染、呼吸困難/全身健康状態低下、疲労、胃腸炎、出血、感染、髄膜炎、活動状態低下、肺臓炎/敗血症性ショック、肺塞栓症、肺血栓症、敗血症性ショック、出血性ショック及び腫瘍出血各 1 例、CTX 群では、不明及び心停止各 2 例、急性呼吸窮迫症候群/脱水、貧血/白血球減少症/好中球減少症/血小板減少症、心肺停止、脳虚血、昏睡、原疾患に伴う合併症 (死因不明)、呼吸困難、発熱性好中球減少症/好中球減少症、出血、低血圧/好中球減少症/好中球減少性敗血症、虚血性脳卒中、肺感染、神経学的検査異常/活動状態低下、ブドウ球菌性肺炎、肺炎/気胸、急性腎不全、呼吸不全、敗血症、出血性ショック/腫瘍出血及び腫瘍出血各 1 例であった。このうち、本薬/CTX 群の不明、錯乱状態及び敗血症性ショック各 1 例、CTX 群の急性呼吸窮迫症候群/脱水、貧血/白血球減少症/好中球減少症/血小板減少症、敗血症、発熱性好中球減少症/好中球減少症、低血圧/好中球減少症/好中球減少性敗血症、肺感染及びブドウ球菌性肺炎各 1 例は本薬/CTX との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>
海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.8 : IMCL CP02-9608 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

EGFR 陽性の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 (目標症例数: 9 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、2 施設で実施された。

本試験に登録された 13 例のうち、12 例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了

後 30 日以内に 1 例の死亡が認められた。死因は、敗血症であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.10 : IMCL CP02-9503 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

非小細胞肺癌又は頭頸部癌患者 (目標症例数 : 21 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、3 施設で実施された。

本試験に登録された 24 例のうち、22 例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内に 2 例の死亡が認められた。死因は、病勢進行及び原疾患に関連する合併症 (死因不明) 各 1 例であり、全例で本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.2 : IMCL CP02-9607 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

局所進行又は再発頭頸部癌患者 (目標症例数 : 15 例) を対象に、本薬の PK、有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、1 施設で実施された。

本試験に登録された 16 例全例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

4) 海外第 I / II 相試験 (5.3.4.2.1 : IMCL CP02-9709 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

初期治療として外科的切除が予定された頭頸部癌患者 (目標症例数 : 6 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、1 施設で実施された。

本試験に登録された 4 例全例に本薬が投与され、試験期間中に 1 例の死亡が認められた。死因は、病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

5) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.4 : EMR62202-008 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 (目標症例数 : 72 例) を対象に、本薬の PK、有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、9 施設で実施された。

本試験に登録された 53 例のうち、52 例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、敗血症性ショック 1 例であり、全例で本薬との因果関係は否定された。

6) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.7 : IMCL CP02-9816/CP02-9816C 試験<19■■年■月~20■■年■月>)

CDDP に抵抗性の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 (目標症例数 : 175 例) を対象に、本薬の PK、有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、36 施設で実施された。

本試験に登録された 187 例のうち、139 例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内の死亡は 30 例に認められた。死因は、病勢進行 16 例、不明及び無呼吸 3 例、出血及び心停止各 2 例、肺障害、損傷、塞栓症及び原疾患に関連する合併症 (死因不明) 各 1 例であり、全例で本薬との因果関係は否定された。

7) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.9 : IMCL CP02-9813 試験<20■■年■月~■■月>)

局所進行又は再発の頭頸部癌患者 (目標症例数 : 25 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、1 施設で実施された。

本試験に登録された 22 例のうち、21 例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内に 2 例の死亡が認められた。死因は、不明 2 例であり、全例で本薬との因果関係は否定された。

8) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.6 : EMR62202-001 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

CTX に抵抗性の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、32 施設で実施され

た。

本試験に登録された 98 例のうち、96 例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内に 21 例の死亡が認められた。死因は、病勢進行 12 例、出血 3 例、不明 2 例、腹痛/呼吸困難/高血糖/低体温/白血球増加症/腸間膜閉塞/腹膜炎、胃腸出血/メレナ、不整脈及び悪液質各 1 例であり、全例で本薬との因果関係は否定された。

9) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : EMR62202-016 試験<20■年■月~20■年■月>)

CTX に抵抗性の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、19 施設で実施された。

本試験に登録された 103 例全例に本薬が投与され、試験期間中又は試験治療終了後 30 日以内に 34 例の死亡が認められた。死因は、病勢進行 21 例、呼吸困難及び不明各 2 例、無力症、肺炎、出血/低酸素症、感染、肺塞栓症、呼吸困難/喉頭浮腫、喉頭喘鳴/喉頭浮腫、感染/呼吸障害及び蜂巣炎/敗血症各 1 例であり、咽頭喘鳴/咽頭浮腫の 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、局所進行の頭頸部癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (006 試験) 及び再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-002 試験、以下、「002 試験」) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、局所進行の頭頸部癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (053 試験) 及び再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (056 試験) を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、①局所進行及び②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

①局所進行の頭頸部癌

申請者は、006 試験における対照群として RT 単独を設定した理由について、以下のよう

に説明している。

006 試験の計画時点において、局所進行の頭頸部癌に対する標準的な治療は RT 単独であったことから、対照群として設定した。なお、006 試験の計画当時、局所進行の頭頸部癌に対して化学放射線療法及び導入化学療法と化学放射線療法とを組み合わせた治療法の有効性を期待させる結果が報告され始めていたが、化学放射線療法は標準的な治療法として確立されるまでには至っていなかった (Lancet 2000; 355: 949-55) と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、006 試験の対照群として RT 単独を設定したことは適切であったと考える。

②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

機構は、002 試験における対照群として CTX (CDDP/5-FU 又は CBDCA/5-FU) を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

002 試験の計画時点において、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対するキードラッグは白金系抗悪性腫瘍剤であり、CDDP/5-FU が汎用され、また、患者の腎機能を考慮して

CBDCA/5-FU も使用されていたことから、CTX を対照群として設定した。なお、奏効率及び OS において、CDDP/5-FU が CBDCA/5-FU を上回る可能性を示唆することが報告されていた (J Clin Oncol 1992; 10: 1245-51) もの、当該報告は CDDP/5-FU と CBDCA/5-FU を直接比較した結果ではないため、CDDP/5-FU の優越性を結論付けるものではないと考える。

機構は、以下の点も踏まえ、申請者の説明を了承し、002 試験の対照群として CTX を設定したことは許容可能であると考ええる。

- 002 試験の計画時点において、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して OS の延長を示した薬剤はなく、標準的な治療は確立していなかったこと。
- 本邦における頭頸部癌診療ガイドライン (頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年版 日本頭頸部癌学会編 (金原出版株式会社、2009 年)) (以下、「国内診療ガイドライン」) において、CDDP/5-FU は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療選択肢の一つである旨が記載されており、002 試験計画当時においても同様の位置付けを有していたと考えること。

2) 有効性の評価項目について

機構は、006 試験における主要評価項目として局所病勢コントロール期間を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

頭頸部には、咀嚼、嚥下、発声、構音、臭覚、味覚等の日常生活に重要な機能が集中して存在しているため、局所病勢の制御によりこれらの機能を温存し、患者の身体的及び精神的苦痛を軽減することは臨床的に意義があると考ええる。また、局所進行の頭頸部癌患者を対象とした無作為化比較試験において、局所病勢コントロール期間の延長が得られた群では、統計学的に有意ではないものの OS が延長する傾向も認められていること (N Engl J Med 1998; 338: 1798-804, Radiother Oncol 1992; 25: 231-41) から、局所病勢コントロール期間の延長により OS 延長が期待できると考える。

以上より、006 試験における主要評価項目として局所病勢コントロール期間を設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

局所進行の頭頸部癌患者に対する主な治療目的は延命であること、及び局所病勢コントロール期間の延長により OS 延長が期待できる旨の申請者の説明を裏付ける十分な根拠は得られていないことから、006 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。一方、頭頸部には発声、嚥下、咀嚼等の重要な機能があり、局所進行の頭頸部癌患者に対する治療法の選択に際しては、機能的側面を考慮する必要があるとされていること (新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (南江堂、2009 年)) を踏まえると、局所病勢コントロール期間に加え、OS についても確認することで、局所進行の頭頸部癌患者に対する本薬の有効性について一定の評価を行うことは可能と判断した。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する治療目的は延命であり、002 試験における主要評価項目として OS を設定したことは適切であったと考える。

3) 有効性の評価結果について

①局所進行の頭頸部癌

006 試験において、ICRC 判定による、修正 WHO 規準に基づく局所病勢コントロール期間について、RT 群に対する本薬/RT 群の優越性が検証された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

また、治験責任医師による、腫瘍測定に関する CRF に基づく局所病勢コントロール期間について、RT 群に対する本薬/RT 群の統計学的に有意な延長が示された (下表)。さらに、追跡調査期間の中央値が 60 カ月に達した時点での OS (5 年間の追跡調査結果) について、

RT 群に対する本薬/RT 群の延長が示された（下表）。

局所病勢コントロール期間の結果（ITT集団、治験責任医師判定、20 年 月 日データカットオフ）

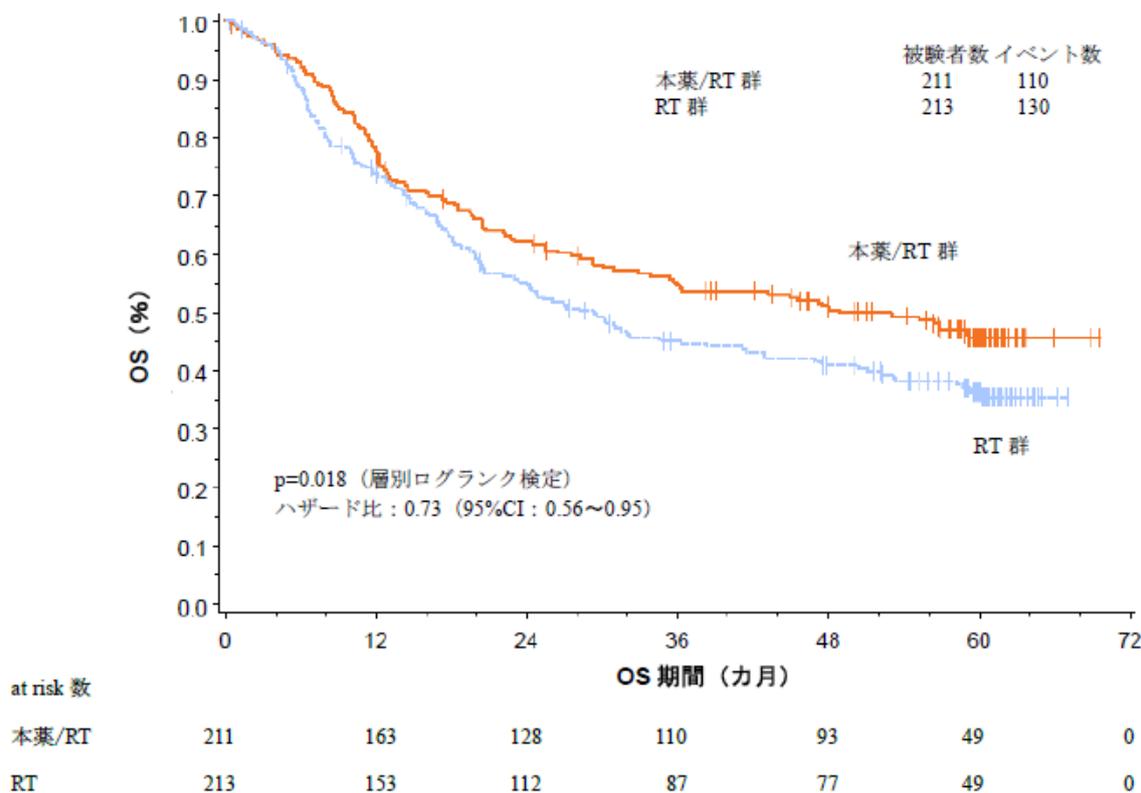
	本薬/RT 群	RT 群
例数	211	213
イベント数 (%)	108 (51.2)	131 (61.5)
局所病勢コントロール期間中央値 [95%CI] (カ月)	35.7 [16.2, NE]	17.6 [14.1, 25.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.71 [0.54, 0.93]	
p 値*2	0.023	

NE：推定不能、*1：層別因子（Karnofsky Performance Status（以下、「KPS」）、N-stage、T-stage及びRT照射法）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（KPS、N-stage、T-stage及びRT照射法により層別）

OSの5年間の追跡調査結果（ITT集団、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬/RT 群	RT 群
例数	211	213
死亡 (%)	110 (52.1)	130 (61.0)
追跡調査期間の中央値 (カ月)	60.0	60.1
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	49.0 [32.8, NE]	29.3 [20.6, 41.4]
ハザード比*1 [95%CI]	0.73 [0.56, 0.95]	
p 値*2	0.018	

NE：推定不能、*1：層別因子（KPS、N-stage、T-stage及びRT照射法）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（KPS、N-stage、T-stage及びRT照射法により層別）



OS（5年間の追跡調査結果）の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

なお、RT 照射法別の本薬の局所病勢コントロール期間の評価結果については下表のとおりであり、RT 照射法の違いに起因する本薬の有効性の差異は認められなかった。

局所病勢コントロール期間の RT 照射法別の部分集団解析結果 (006 試験)

	本薬/RT 群		RT 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	中央値 (カ月)	例数	中央値 (カ月)	
全患者	211	24.4	213	14.9	0.68 [0.52, 0.89]
1 日 1 回照射	50	11.9	55	8.5	0.73 [0.47, 1.15]
1 日 2 回照射	38	未到達*	37	19.9	0.82 [0.41, 1.62]
同時追加照射	117	45.1	120	17.7	0.62 [0.44, 0.88]
RT 未施行	6	5.7	1	未到達*	—

*: データカットオフ時点で中央値に到達しなかった。

機構は、006 試験における上記の局所病勢コントロール期間及び OS の結果から、局所進行の頭頸部癌患者に対する本薬/RT の有効性が示されたと判断した。

②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

機構は、002 試験において、本薬/化学療法群の対照群に対する OS の優越性が検証された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第Ⅲ相試験」の項参照) ことから、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する本薬/CTX の有効性が示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性について

①局所進行の頭頸部癌

053 試験において、006 試験における RT 照射法の一つである同時追加照射法と本薬との併用について検討され、RT 終了後 8 週目の最良総合効果及び奏効率は、下表のとおりであった。なお、006 試験における本薬と同時追加照射法との併用の ICRC 評価による RT 終了後 8 週目の奏効率は 79.5% (93/117 例) であった。

最良総合効果及び奏効率 (ITT集団、RT終了後8週目、22例)

最良総合効果	効果安全性評価委員会判定	治験責任医師判定
	例数 (%)	例数 (%)
完全奏効 (CR)	9 (40.9)	11 (50.0)
部分奏効 (PR)	9 (40.9)	8 (36.4)
安定 (SD)	3 (13.6)	2 (9.1)
病勢進行 (PD)	1 (4.5)	1 (4.5)
奏効 (CR+PR) 率 [95%CI]*	81.8% [59.7%, 94.8%]	86.4% [65.1%, 97.1%]

*: Clopper-Pearson

機構は、以下のように考える。

局所進行の日本人頭頸部癌患者を対象とした 053 試験における奏効率は、006 試験における本薬と同時追加照射法との併用の奏効率と明らかな差異は認められていないことから、006 試験の結果を踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待され则认为。ただし、日本人患者では同時追加照射法以外の RT 照射法での検討がなされていないことについては、適切に情報提供する必要があると判断した。

②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

機構は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (056 試験) において、002 試験と同一の用法・用量の本薬を CTX と併用することにより一定の奏効が認められていること (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国内第Ⅱ相試験」の項参照) から、日本人患者においても CDDP/5-FU (予め規定された CDDP に対する非血液毒性が発現した場合には CBDCA へ変更) における本薬の有効性は期待され则认为。

(3) 安全性について (死亡以外の有害事象については、「(iii) 臨床試験において認められ

「た有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の初回承認審査時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（infusion reaction、発疹、皮膚障害、心毒性（うっ血性心不全）、間質性肺疾患、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）（「平成 20 年 5 月 7 日付審査報告書 アービタックス注射用 100mg」参照））の発現には、頭頸部癌患者への使用に際しても同様に注意すべきであると考え。

加えて、今般提出された 002 試験において、Grade 3/4 の敗血症性事象（有害事象カテゴリー）（「(iv) 特別に定義した有害事象カテゴリーについて」の項参照）が発現した 12 例のうち 4 例が死亡に至っていることから適切に注意喚起を行う必要があると考える。ただし、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、また、放射線と併用する場合には放射線照射及びがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、頭頸部癌に対する本薬の安全性は忍容可能であると判断した。

1) 頭頸部癌患者における本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、頭頸部癌患者における本薬の安全性プロファイルについて、①本薬/RT に関しては 006 試験、及び②本薬/CTX に関しては 002 試験の安全性情報に基づき、それぞれ以下のように説明している。

①本薬/RT

006 試験において、本薬/RT 群及び RT 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (006 試験)		
	本薬/RT 群 208 例 例数 (%)	RT 群 212 例 例数 (%)
全有害事象	208 (100)	212 (100)
Grade 3/4 の有害事象	188 (90.4)	179 (84.4)
重篤な有害事象	69 (33.2)	69 (32.5)
試験治療の中止に至った有害事象		
本薬投与又は RT の中止	16 (7.7)	4 (1.9)
本薬投与のみの中止	14 (6.7)	NA
RT のみの中止	2 (1.0)	4 (1.9)

NA：評価不能

本薬/RT 群での発現率が RT 群よりも 10%以上高い有害事象（本薬/RT 群、RT 群）は、悪心（48.6%、37.3%）、発熱（28.8%、12.7%）、悪寒（15.9%、4.7%）、体重減少（83.7%、71.7%）、頭痛（18.8%、8.0%）、ざ瘡（61.5%、1.4%）、発疹（28.4%、4.7%）、皮膚乾燥（21.6%、4.7%）及びそう痒症（16.3%、4.2%）であった。

また、Grade 3/4 の有害事象のうち、本薬/RT 群の発現率が 2%以上で、かつ、本薬/RT 群の発現率が RT 群より 5%以上高い又は RT 群に対する本薬/RT 群の相対発現頻度が 2 倍を超える事象（本薬/RT 群、RT 群）は、ざ瘡（10.6%、0%）、細菌感染（2.4%、0.5%）、高カリウム血症（2.4%、0.5%）及び発疹（5.3%、1.4%）であった。

②本薬/CTX との併用

002 試験において、本薬/CTX 群及び CTX 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (002 試験)

	本薬/CTX 群 219 例 例数 (%)	CTX 群 215 例 例数 (%)
全有害事象	218 (99.5)	208 (96.7)
Grade 3/4 の有害事象	179 (81.7)	164 (76.3)
重篤な有害事象	110 (50.2)	102 (47.4)
試験治療の中止に至った有害事象		
本薬投与又は CTX 投与の中止	66 (30.1)	38 (17.7)
本薬投与の中止	44 (20.1)	NA
CTX 投与の中止	50 (22.8)	38 (17.7)

NA : 評価不能

本薬/CTX 群の発現率が CTX 群の発現率よりも 10%以上高い有害事象（本薬/CTX 群、CTX 群）は、発疹（27.9%、1.9%）、ざ瘡（21.9%、0%）、ざ瘡様皮膚炎（14.6%、0%）、皮膚乾燥（13.7%、0.5%）及び食欲減退（25.1%、14.4%）であった。

また、Grade 3/4 の有害事象のうち、本薬/CTX 群の発現率が 2%以上であり、かつ、本薬/CTX 群の発現率が CTX 群の発現率よりも 5%以上高い又は CTX 群に対する本薬/CTX 群の相対発現率が 2 倍を超える事象（本薬/CTX 群、CTX 群）は、発疹（5.0%、0%）、食欲減退（5.0%、1.4%）、低マグネシウム血症（5.0%、1.4%）、下痢（4.6%、0.9%）、低カルシウム血症（4.1%、0.9%）、肺炎（4.1%、1.9%）、全身健康状態低下（3.7%、1.4%）、脱水（3.7%、1.4%）、リンパ球減少症（3.2%、1.4%）、敗血症（2.7%、0.5%）、血小板数減少（2.7%、0.9%）及びざ瘡（2.3%、0%）であった。

機構は、以下のように考える。

頭頸部癌患者における本薬の安全性について、対照群（RT 群又は CTX 群）と比較して、本薬/RT 及び本薬/CTX で高い発現率が認められた事象については、概ね本薬で特徴的に発現することが知られている事象であり、引き続き注意する必要があると考える。また、本薬で特徴的に発現することが知られている事象に加えて、002 試験において肺炎及び敗血症の発現率が本薬を CTX に併用することにより高くなることについては、当該試験において敗血症を発現して死亡に至った例も報告されており、注意が必要であると考え。

2) 国内外の安全性の差異について

申請者は、国内外の安全性の差異について、①本薬/RT との併用に関しては 006 試験及び 053 試験の安全性情報、並びに②CTX との併用に関しては 002 試験及び 056 試験の安全性情報に基づき、それぞれ以下のように説明している。

なお、申請者は、MedDRA 基本語により定義された有害事象の評価に加え、試験治療と臨床的に関連のある事象又は結腸・直腸癌の製造販売後調査で特に着目した事象である皮膚反応、infusion reaction 等の事象については、関連する MedDRA 基本語をまとめて検討している（「(iv) 特別に定義した有害事象カテゴリーについて」の項参照）。

①RT との併用

i) 有害事象 (MedDRA 基本語)

日本人患者（053 試験）の発現率が外国人患者（006 試験の本薬/RT 群）より 20%以上高い事象は、リンパ球減少症、便秘、下痢、発熱、粘膜の炎症、爪囲炎、低マグネシウム血症、味覚異常、皮膚乾燥、そう痒症、皮膚炎及びざ瘡様皮膚炎であった。

また、Grade 3/4 の有害事象のうち、日本人患者（053 試験）の発現率が外国人患者（006 試験の本薬/RT 群）より 10%以上高い事象は、リンパ球減少症、口内炎、粘膜の炎症、感染、食欲減退、咽頭の炎症及び皮膚炎であった。

ii) 有害事象 (有害事象カテゴリー)

日本人患者 (053 試験) の発現率が外国人患者 (006 試験の本薬/RT 群) より 20%以上高い有害事象カテゴリーは、低マグネシウム血症であった。

また、Grade 3/4 の有害事象カテゴリーのうち、日本人患者 (053 試験) の発現率の方が外国人患者 (006 試験の本薬/RT 群) より 10%以上高いカテゴリーは、急性放射線毒性及び粘膜炎であった (下表)。

特別に定義した有害事象カテゴリー (006 試験及び 053 試験)

	例数 (%)					
	006 試験 (外国人患者)				053 試験 (日本人患者)	
	本薬/RT 群 (208 例)		RT 群 (212 例)		本薬/RT 群 (22 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
皮膚反応	181 (87.0)	36 (17.3)	40 (18.9)	7 (3.3)	22 (100.0)	3 (13.6)
ざ瘡様皮疹	180 (86.5)	34 (16.3)	28 (13.2)	3 (1.4)	22 (100.0)	3 (13.6)
infusion reaction	33 (15.9)	7 (3.4)	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (4.5)	0
粘膜炎	194 (93.3)	116 (55.8)	199 (93.9)	110 (51.9)	22 (100.0)	19 (86.4)
血栓塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
心血管系事象	23 (11.1)	6 (2.9)	14 (6.6)	6 (2.8)	0	0
急性放射線毒性	205 (98.6)	144 (69.2)	211 (99.5)	138 (65.1)	22 (100.0)	20 (90.9)
放射線皮膚炎	177 (85.1)	47 (22.6)	190 (89.6)	38 (17.9)	10 (45.5)	5 (22.7)
眼障害	17 (8.2)	1 (0.5)	7 (3.3)	2 (0.9)	2 (9.1)	0
胃腸障害	192 (92.3)	80 (38.5)	198 (93.4)	86 (40.6)	22 (100.0)	8 (36.4)
低マグネシウム血症	3 (1.4)	0	4 (1.9)	0	5 (22.7)	0
創傷治癒遅延	4 (1.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

iii) 重篤及び中止に至った有害事象

重篤な有害事象の発現状況は、日本人患者 (053 試験) で 3/22 例 (13.6%)、外国人患者 (006 試験の本薬/RT 群) で 69/208 例 (33.2%) であった。また、本薬投与又は RT の中止に至った有害事象の発現状況は、日本人患者 (053 試験) 0 例、外国人患者 (006 試験の本薬/RT 群) 16/208 例 (7.7%) であった。

②CTX との併用

i) 有害事象 (MedDRA 基本語)

日本人患者 (056 試験) の発現率が外国人患者 (002 試験の本薬/CTX 群) より 20%以上高い事象は、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、下痢、便秘、口内炎、口唇炎、疲労、倦怠感、肝機能異常、爪囲炎、体重減少、ヘモグロビン減少、食欲減退、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、味覚異常、しゃっくり、ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛症及びそう痒症であった。

また、Grade 3/4 の有害事象のうち、日本人患者 (056 試験) の発現率が外国人患者 (002 試験の本薬/CTX 群) より 10%以上高い事象は、好中球減少症、白血球減少症、貧血、リンパ球減少症、食欲減退、下痢及び低マグネシウム血症であった。

ii) 有害事象 (有害事象カテゴリー)

日本人患者 (056 試験) の発現率の方が外国人患者 (002 試験の本薬/CTX 群) の発現率よりも 20%以上高い有害事象カテゴリーは、皮膚反応、ざ瘡様皮疹、粘膜炎及び低マグネシウム血症であった。

また、Grade 3/4 の有害事象カテゴリーのうち、日本人患者 (056 試験) の発現率の方が外国人患者 (002 試験の本薬/CTX 群) より 10%以上高いカテゴリーは、胃腸障害及び低マグ

ネシウム血症であった。

特別に定義した有害事象カテゴリー (002 試験及び 056 試験)

	例数 (%)					
	002 試験 (外国人患者)				056 試験 (日本人患者)	
	本薬/CTX 群 (219 例)		CTX 群 (215 例)		本薬/CTX 群 (33 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
皮膚反応	161 (73.5)	21 (9.6)	13 (6.0)	1 (0.5)	32 (97.0)	5 (15.2)
ざ瘡様皮疹	158 (72.1)	20 (9.1)	7 (3.3)	0	32 (97.0)	4 (12.1)
infusion reaction	28 (12.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	2 (6.1)	1 (3.0)
粘膜炎	79 (36.1)	12 (5.5)	71 (33.0)	15 (7.0)	27 (81.8)	1 (3.0)
血栓塞栓症	9 (4.1)	8 (3.7)	5 (2.3)	3 (1.4)	0	0
間質性肺疾患	5 (2.3)	1 (0.5)	5 (2.3)	0	0	0
心血管系事象	21 (9.6)	15 (6.8)	18 (8.4)	8 (3.7)	7 (21.2)	0
敗血症性事象	13 (5.9)	12 (5.5)	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (9.1)	3 (9.1)
眼障害	32 (14.6)	2 (0.9)	6 (2.8)	0	6 (18.2)	0
胃腸障害	169 (77.2)	35 (16.0)	141 (65.6)	40 (18.6)	32 (97.0)	11 (33.0)
低マグネシウム血症	24 (11.0)	11 (5.0)	11 (5.1)	3 (1.4)	27 (81.8)	5 (15.2)
創傷治癒遅延	0	0	0	0	0	0

iii) 重篤及び中止に至った有害事象

重篤な有害事象の発現状況は、日本人患者 (056 試験) 12/33 例 (36.4%)、外国人患者 (002 試験の本薬/CTX 群) 110/219 例 (50.2%) であった。また、本薬又は CTX の中止に至った有害事象の発現状況は、日本人患者 (056 試験) 18/33 例 (54.5%)、外国人患者 (002 試験の本薬/CTX 群) 66/219 例 (30.1%) であった。

機構は、以下のように考える。

外国人患者より日本人患者で発現率が高い有害事象及び CTX との併用において中止に至った有害事象の発現率が外国人患者より日本人患者で高かったことについては、適切に情報提供する必要があると考える。しかしながら、本薬投与により発現した有害事象の種類は、国内外を比較して大きな差異はなく、日本人患者に対する本薬投与は、本薬/RT 及び本薬/CTX、いずれにおいても忍容可能であると考えられる。

3) 肺炎及び敗血症

機構は、本薬投与による肺炎及び敗血症について、002 試験における発現率は、本薬/CTX 群が CTX 群より高かったこと、及び 002 試験における Grade 3/4 の敗血症性事象 (有害事象カテゴリー) が発現した 12 例のうち 4 例で死亡に至っていることを踏まえ、以下の検討を行った。

002 試験における肺炎及び敗血症 (MedDRA 基本語) の発現状況は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語	肺炎及び敗血症 (MedDRA 基本語) の発現状況 (002 試験)			
	例数 (%)			
	002 試験			
	本薬/CTX 群 (219 例)		CTX 群 (215 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
感染症及び寄生虫症	101 (46.1)	31 (14.2)	61 (28.4)	21 (9.8)
肺炎	13 (5.9)	9 (4.1)	7 (3.3)	4 (1.9)
敗血症	6 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

(MedDRA ver.13.0)

002 試験における敗血症性事象 (有害事象カテゴリー) の発現状況は、本薬/CTX 群 13/219

例 (5.9%)、CTX 群 3/215 例 (1.4%) であり、このうち Grade 3/4 の敗血症性事象の発現状況は、本薬/CTX 群 12/219 例 (5.5%)、CTX 群 3/125 例 (1.4%) であった。敗血症性事象の内訳は、本薬/CTX 群では敗血症 6 例 (2.7%)、敗血症性ショック 3 例 (1.4%)、医療機器関連敗血症、肺炎球菌性敗血症、サルモネラ性敗血症及びブドウ球菌性菌血症各 1 例 (0.5%)、CTX 群では、敗血症、好中球減少性敗血症及び化膿性血栓静脈炎各 1 例 (0.5%) であった。

056 試験における敗血症性事象 (有害事象カテゴリー) の発現状況は、3/33 例 (9.1%) であり、内訳は敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症及びブドウ球菌性敗血症各 1 例 (3.0%) であった。

申請者は、002 試験における肺炎及び敗血症の発現状況を踏まえ、本薬/CTX 群において、CTX 群と比較して肺炎及び敗血症の発現率が上昇する可能性があることから、本薬の添付文書において新たに注意喚起を行うと説明している。

機構は、以下のように考える。

002 試験において、本薬/CTX 群の方が CTX 群よりも肺炎及び敗血症の発現率が高かったことを踏まえると、本薬投与と肺炎及び敗血症の発現との関連は否定できないと考える。したがって、本薬投与により肺炎及び敗血症が発現することについては添付文書により注意喚起を行うとともに、002 試験における発現状況については資材等により情報提供する必要があると考える。

4) 心毒性 (うっ血性心不全)

機構は、本薬の初回承認審査時において、本薬使用時に注意が必要な有害事象の一つとして心毒性 (うっ血性心不全) を挙げており、また、006 試験及び 002 試験において「突然死」が報告されていることから、心血管系事象について以下の検討を行った。

心血管系事象 (有害事象カテゴリー) の発現状況は下表のとおりであった。

心血管系事象 (有害事象カテゴリー) の発現状況 (006 試験及び 053 試験)

有害事象カテゴリー メディカルコンセプト*	例数 (%)					
	006 試験				053 試験	
	本薬/RT 群 (208 例)		RT 群 (212 例)		本薬/RT 群 (22 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
心血管系事象	23 (11.1)	6 (2.9)	14 (6.6)	6 (2.8)	0	0
心停止	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
不整脈	17 (8.2)	0	13 (6.1)	5 (2.4)	0	0
梗塞/虚血	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.5)	0	0	0
突然死	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0

*: 有害事象カテゴリーのサブカテゴリー (「(iv) 特別に定義した有害事象のカテゴリーについて」の項参照)

心血管系事象 (有害事象カテゴリー) の発現状況 (002 試験及び 056 試験)

有害事象カテゴリー メディカルコンセプト*	例数 (%)					
	002 試験				056 試験	
	本薬/CTX 群 (219 例)		CTX 群 (215 例)		本薬/CTX 群 (33 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
心血管系事象	21 (9.6)	15 (6.8)	18 (8.4)	8 (3.7)	7 (21.2)	0
心停止	0	0	3 (1.4)	3 (1.4)	0	0
不整脈	8 (3.7)	3 (1.4)	10 (4.7)	2 (0.9)	7 (21.2)	0
梗塞/虚血	8 (3.7)	7 (3.2)	4 (1.9)	2 (0.9)	0	0
うっ血性心不全	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0
突然死	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0

*：有害事象カテゴリーのサブカテゴリー（「(iv) 特別に定義した有害事象のカテゴリーについて」の項参照）

機構は、以下のように考える。

006 試験及び 002 試験において、本薬併用群の方が対照群よりも心血管系事象の発現率は高く、併用する治療内容にかかわらず当該事象には注意する必要があると考える。当該事象については、頭頸部癌患者での使用に際しても、既承認癌腫と同様、治療開始時の患者の既往歴等を確認するとともに、投与開始前及び投与中は血清中電解質を定期的にモニタリングする必要があると考える。また、頭頸部癌患者を対象とした臨床試験における発現状況は資材等により情報提供する必要があると考える。

5) 血栓塞栓症

機構は、本薬の初回承認審査時において、本薬使用時に注意が必要な有害事象の一つとして血栓塞栓症を挙げており、002 試験において、本薬/CTX 群が CTX 群よりも血栓塞栓症の発現率が高かったことから、以下の検討を行った。

002 試験における血栓塞栓症（有害事象カテゴリー）の発現状況は、本薬/CTX 群 9/219 例（4.1%）、CTX 群 5/215 例（2.3%）であった。このうち、Grade 3/4 の有害事象は、本薬/CTX 群 8/219 例（3.7%）、CTX 群 3/215 例（1.4%）であり、本薬/CTX 群の発現率の方が CTX 群より高い傾向であった。

一方、006 試験における血栓塞栓症（有害事象カテゴリー）の発現状況は、本薬/RT 群及び RT 群各 1 例（0.5%）であった。

申請者は、以上を踏まえ、再発又は転移性の頭頸部癌患者における当該事象の発現状況について添付文書により情報提供を行うと説明している。

機構は、申請者の回答を了承した。

6) infusion reaction

機構は、頭頸部癌を対象とした一部の臨床試験では、infusion reaction に対する予防的前投与の規定内容が初回承認申請時に提出された臨床試験における設定と異なっていたことについて、以下の検討を行った。

各試験における予防的前投与の規定内容及び infusion reaction（有害事象カテゴリー）の発現状況は下表のとおりであった。

本薬投与に対する予防的前投与の規定内容（006 試験、053 試験、002 試験及び 056 試験）

対象	試験名	予防的前投与の内容	本薬初回投与	本薬 2 回目以降の投与
局所進行の頭頸部癌	006 試験	適切な抗ヒスタミン剤	必須	推奨
	053 試験	適切な抗ヒスタミン剤	必須	必須
		適切なコルチコステロイド剤	必須	推奨
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	002 試験	適切な抗ヒスタミン剤	必須	推奨
	056 試験	適切な抗ヒスタミン剤	必須	必須
		適切なコルチコステロイド剤	必須	推奨

infusion reaction (有害事象カテゴリー) の発現状況 (006 試験及び 053 試験)

有害事象カテゴリー メディカルコンセプト*	例数 (%)					
	006 試験				053 試験	
	本薬/RT 群 (208 例)		RT 群 (212 例)		本薬/RT 群 (22 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
infusion reaction	33 (15.9)	7 (3.4)	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (4.5)	0
発熱	19 (9.1)	0	0	0	0	0
アレルギー/アナフィラキシー	11 (5.3)	6 (2.9)	4 (1.9)	0	0	0
呼吸困難	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
その他	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0

*: 有害事象カテゴリーのサブカテゴリー (「(iv) 特別に定義した有害事象のカテゴリーについて」の項参照)

infusion reaction (有害事象カテゴリー) の発現状況 (002 試験及び 056 試験)

有害事象カテゴリー メディカルコンセプト*	例数 (%)					
	002 試験				056 試験	
	本薬/CTX 群 (219 例)		CTX 群 (215 例)		本薬/CTX 群 (33 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
infusion reaction	28 (12.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	2 (6.1)	1 (3.0)
発熱	10 (4.6)	0	1 (0.5)	0	0	0
アレルギー/アナフィラキシー	10 (4.6)	4 (1.8)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
その他	8 (3.7)	1 (0.5)	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)

*: 有害事象カテゴリーのサブカテゴリー (「(iv) 特別に定義した有害事象のカテゴリーについて」の項参照)

機構は、国内臨床試験 (053 試験及び 056 試験) での規定内容について、先行する海外臨床試験 (006 試験及び 002 試験) と異なる設定とした経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

転移性結腸・直腸癌患者を対象に本薬とイリノテカン塩酸塩併用時の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験 EMR62202-501 において、infusion reaction の発現状況は、予防的前投与として抗ヒスタミン薬のみが投与された患者では 108/422 例 (25.6%)、Grade 3/4 は 20/108 例 (18.5%)、抗ヒスタミン剤とコルチコステロイド剤が併用された患者では 67/700 例 (9.6%)、Grade 3/4 は 7/67 例 (10.4%) であり、コルチコステロイド剤併用により、infusion reaction の発現率が低下した。この結果に基づき、国内における結腸・直腸癌の製造販売時には infusion reaction の発現率が高い初回投与時にコルチコステロイド剤の併用を推奨しており、添付文書においてもその旨を記載している。053 試験及び 056 試験においても同様の理由から、初回投与時のコルチコステロイド剤の併用を規定した。なお、当該結果が公表された 2007 年 1 月以前はコルチコステロイド剤の予防的前投与の臨床的位置付けが明確ではなかったため、006 試験及び 002 試験ではコルチコステロイド剤についての規定はなかった。

機構は、国内臨床試験 (053 試験及び 056 試験) における規定は現行の結腸・直腸癌で推奨されている予防的前投与と異なることを確認し、添付文書を含め、新たな注意喚起又は情報提供の必要はないと判断した。

7) 間質性肺疾患

機構は、結腸・直腸癌患者等を対象とした製造販売後調査において、24/2,006 例 (1.2%) に間質性肺疾患が発現し、そのうち 10 例が死亡に至っていることから、肺臓炎等の間質性肺疾患の発現に注意が必要であると考え、以下の検討を行った。

間質性肺疾患（有害事象カテゴリー）の発現状況は、「2）国内外の安全性の差異について」の項において示したとおりであり、Grade 3 の間質性肺疾患が 006 試験の本薬/RT 群で 1 例（0.5%）、002 試験の本薬/CTX 群で 1 例（0.5%）に認められたものの、Grade 4 は、006 試験、053 試験、002 試験及び 056 試験いずれにも認められなかった。

機構は、以下のように考える。

結腸・直腸癌患者等を対象とした製造販売後調査における間質性肺疾患の発現率と比較して、006 試験、053 試験、002 試験及び 056 試験における発現率が高くなる傾向は認められないことを確認した。本薬投与による間質性肺疾患の発現には引き続き注意する必要があると考える。

8) 遅発性放射線毒性

申請者は、遅発性放射線毒性について、以下のように説明している。

RT 終了 90 日後から 12 カ月後までの間に発現し、RT に起因するとみなされた遅発性の有害事象を遅発性放射線毒性と定義し、The Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) の遅発性放射線毒性評価基準 (<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>) を用いて重症度 (Grade) を評価した。

006 試験において、遅発性放射線毒性は、本薬/RT 群 171/205 例 (83.4%) 及び RT 群 164/212 例 (77.4%) に発現し、そのうち Grade 3/4 は、本薬/RT 群 37/205 例 (18.0%) 及び RT 群 46/212 例 (21.7%) であった。

本薬/RT 群及び RT 群における発現時期別の発現状況は、RT 終了後 3~9 カ月の間ではそれぞれ 21/205 例 (10.2%) 及び 33/212 例 (15.6%)、並びに 9~12 カ月の間ではそれぞれ 142/205 例 (69.3%) 及び 125/212 例 (59.0%) であった。

また、発現部位別の発現状況について、発現率が RT 群より本薬/RT 群で 10%以上高い部位は、喉頭（本薬/RT 群 106/205 例 (51.7%)、RT 群 76/212 例 (35.8%)）のみであった（下表参照）。一方、Grade 3/4 の遅発性放射線毒性について、発現部位別での群間比較では、発現率が RT 群より本薬/RT 群で 2%以上高い部位は認められなかった（下表参照）。

発現部位別の放射線療法における遅発性放射線毒性（006 試験）

発現部位	例数 (%)			
	本薬/RT 群 (205 例)		RT 群 (212 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
遅発性放射線毒性発現症例	171 (83.4)	37 (18.0)	164 (77.4)	46 (21.7)
唾液腺	133 (64.9)	12 (5.9)	118 (55.7)	11 (5.2)
喉頭	106 (51.7)	8 (3.9)	76 (35.8)	7 (3.3)
皮下組織	101 (49.3)	8 (3.9)	95 (44.8)	6 (2.8)
粘膜	99 (48.3)	9 (4.4)	83 (39.2)	10 (4.7)
食道	90 (43.9)	12 (5.9)	74 (34.9)	14 (6.6)
皮膚	86 (42.0)	2 (1.0)	70 (33.0)	3 (1.4)
脳	22 (10.7)	0	20 (9.4)	1 (0.5)
肺	22 (10.7)	1 (0.5)	17 (8.0)	1 (0.5)
脊髄	9 (4.4)	0	6 (2.8)	1 (0.5)
骨	8 (3.9)	2 (1.0)	11 (5.2)	5 (2.4)
心臓	1 (0.5)	0	0	0
照射-その他	36 (17.6)	5 (2.4)	34 (16.0)	7 (3.3)

なお、遅発性放射線毒性に関する情報収集の実施状況は、053 試験では未収集、006 試験を含む本薬の臨床試験では、RT 終了後 1 年以降は未収集、海外製造販売後の安全性データベースからは遅発性放射線毒性は特定できなかった。

機構は、以下のように考える。

遅発性放射線毒性について、006 試験において Grade 3/4 の事象発現率は本薬/RT 群で高い傾向は認められていないものの、発現時期別では RT 終了後 9~12 カ月の間では本薬/RT 群での発現率が RT 群の発現率よりも高い傾向にあったこと及び喉頭において本薬/RT 群の発現率が RT 群の発現率よりも高い傾向にあったことについて、資材等により適切に情報提供する必要があると考える。

9) 放射線照射法別の安全性について

機構は、局所進行の頭頸部癌患者に対する RT の違いによる安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

006 試験において、Grade 3/4 の有害事象における放射線照射法別の有害事象発現率は、本薬との併用の有無にかかわらず 1 日 1 回照射法が最も低かった（下表参照）。Grade 3/4 の急性放射線毒性は、1 日 1 回照射及び 1 日 2 回照射では、RT 群の発現率より本薬/RT 群の発現率が高かった。遅発性放射線毒性は、本薬/RT 群と RT 群の発現率に大きな差異は認められなかった。

放射線照射法別の安全性（006 試験）

照射法	例数 (%)					
	本薬/RT 群			RT 群		
	1 日 1 回 (50 例)	1 日 2 回 (38 例)	同時追加 (117 例)	1 日 1 回 (55 例)	1 日 2 回 (37 例)	同時追加 (120 例)
有害事象						
全 Grade	50 (100)	38 (100)	117 (100)	55 (100)	37 (100)	120 (100)
Grade 3/4	40 (80.0)	35 (92.1)	111 (94.9)	41 (74.5)	29 (78.4)	109 (90.8)
急性放射線毒性						
全 Grade	50 (100)	38 (100)	117 (100)	55 (100)	37 (100)	119 (100)
Grade 3/4	24 (48.0)	30 (78.9)	90 (76.9)	19 (34.5)	22 (59.5)	97 (80.8)
遅発性放射線毒性						
全 Grade	38 (76.0)	31 (81.6)	102 (87.2)	37 (67.3)	30 (81.1)	97 (80.8)
Grade 3/4	6 (12.0)	6 (15.8)	25 (21.4)	12 (21.8)	6 (16.2)	28 (23.3)

機構は、いずれの照射法との併用においても本薬は忍容可能と考えるものの、Grade 3/4 の急性放射線毒性は、1 日 1 回照射及び 1 日 2 回照射では、RT 群の発現率より本薬/RT 群の発現率が高かったことは資材等により情報提供する必要があると判断した。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び教科書における、①局所進行及び②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、国内診療ガイドライン及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query において、本薬に関する記載はない。

①局所進行の頭頸部癌 <診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.1.2012）：
局所進行の頭頸部癌に対して、本薬/RT は、治療選択肢の一つとして推奨されている。
- Squamous cell carcinoma of the head and neck: European Head and Neck Society – European Society of Medical Oncology – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Ann Oncol 2010; Supple 5: v184-6)：

局所進行の頭頸部癌に対して、本薬/RTにより、奏効率の向上、並びに無増悪生存期間及びOSの延長が示され、その有効性は化学放射線療法と同等以上であると記載されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :
006 試験の結果を示し、OS 及び局所病勢コントロール期間の延長が認められている旨が記載されている。
- 新臨床腫瘍学 改訂第2版 (南江堂、2009年) :
006 試験の結果を示し、OS について、分子標的薬として初めて RT への上乗せ効果を示したが、局所進行の頭頸部癌に対する現在の標準的な治療は RT 単独ではなく化学放射線療法であることから、本薬/RT の投与対象は化学放射線療法が適応とならない患者に限定すべきである旨が記載されている。

機構は、局所進行の頭頸部癌患者に対して、CDDP/RTによりOSの延長が示されていること (J Clin Oncol 2003; 21: 92-8) を踏まえ、本薬/RT と CDDP/RT との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬/RT と CDDP/RT を直接比較した試験成績は得られておらず、現時点では有効性については優劣をつけることはできない。安全性については、本薬/RT と CDDP/RT の安全性プロファイル及び治療のコンプライアンスを後向きに検討した研究において、放射線皮膚炎、口腔粘膜の炎症及び体重減少は本薬/RT で高かったものの、重度の血液毒性は CDDP/RT 併用治療で高く、安全性プロファイル及び治療コンプライアンスともに本薬/RT で良好であった (Radiother Oncol 2011; 98: 38-41) ことが報告されている。以上より、リスク・ベネフィットのバランスは本薬/RT が優れていると考えるが、両者の使い分けについては、患者の状態を考慮して、患者ごとに判断されるものとする。

機構は、以下のように考える。

後向きの研究結果のみをもって、本薬/RT が CDDP/RT よりも優れているとする申請者の説明は適切ではないと考える。現時点において、CDDP/RT が標準的な治療として用いられていること、及び本薬/RT が CDDP/RT と比較して優れた特徴を有するとは判断できる情報は乏しいことを踏まえると、本薬/RT は、局所進行の頭頸部癌患者に対する治療選択肢の一つにすぎず、当該患者に対する治療方法については、患者の状態や本薬/RT と CDDP/RT との安全性プロファイルの差異等を考慮して選択されるものとする。

②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2012) :
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して、本薬/CTX は、治療選択肢の一つとして推奨されている。
- Squamous cell carcinoma of the head and neck: European Head and Neck Society – European Society of Medical Oncology – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Ann Oncol 2010; Supple 5: v184-6) :
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して、本薬/CTX は、治療選択肢の一つとして推奨されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition

(Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :

002 試験の結果を示し、OS の延長が示されたことは注目に値すると記載されている。また、安全性について、敗血症、皮膚反応及び infusion reaction の発現が認められるものの、本薬に関連した死亡はなかった旨が記載されている。

機構は、002 試験の結果を踏まえ、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して、本薬/CTX は標準的な治療の一つとして有用であると判断した。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は「頭頸部癌」と設定されていた。また、申請時の添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項では、頭頸部癌に関して、以下の旨が注意喚起されていた。

- 術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 扁平上皮癌以外の頭頸部癌患者における有効性・安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付け」の項、並びに本項における検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「頭頸部癌」と設定することは可能であると判断した。また、臨床試験の対象患者の詳細（組織型、原発部位、病期等）について添付文書において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨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有効性及び安全性は確立していない。
- 頭頸部癌に対する本薬の使用に際しては、組織型等に関して「臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

1) EGFR の発現状況について

機構は、薬理学的な観点からは、抗 EGFR 抗体である本薬の有効性が期待できるのは EGFR 陽性の頭頸部癌であり、EGFR に対する抗体医薬品である本薬の投与に際して、「EGFR 陰性」と判定された頭頸部癌患者に対する本薬投与の妥当性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法により、98～100%の頭頸部扁平上皮癌で EGFR が発現し、当該患者では EGFR の発現率が非常に高いと報告されており（Cancer Res 1993; 53: 3579-84 等）、EGFR 発現に関する規定を選択基準に含める必要はないと考え、海外第 I 相試験を除き、当該規定を含めなかった。また、006 試験及び 002 試験における EGFR 陰性例は、それぞれ 3/339 例（0.9%）（すべて RT 群）及び 8/413 例（1.9%）（本薬/CTX 群 3 例（0.7%）、CTX 群 5 例（1.2%））であった。なお、本薬/CTX 群の 3 例における腫瘍縮小効果は、安定（SD）2 例及び評価不能（NE）1 例であった。

以上のように、頭頸部癌では EGFR の発現率が非常に高いため、EGFR 陰性頭頸部癌患者に対する本薬投与について、積極的に推奨できるエビデンスはない。また、EGFR を真に発現していない患者を、IHC 法等の EGFR 検査により本薬の投与対象から除外することが可能であれば、本薬の効果が薬理学的に得られない患者への不必要な曝露を回避することができる。しかしながら、以下の理由を考慮すると、EGFR 陰性頭頸部癌患者に対しても、リスク・ベネフィットのバランスを考慮した上で、本薬投与を選択できる余地を残すべきと考える。

- EGFR 発現の有無を確認するために用いた IHC 法（Merck KGaA が実施したすべての臨床試験において Dako EGFR pharmDx[®]キットが用いられた）は、検出感度（ホルマリン固定・パラフィン包埋組織中の EGFR が 8×10^3 （受容体/細胞）未満では検出できない

こと)及び組織標本の調製・保存法に起因する検体の質により、EGFRを発現する腫瘍であるにもかかわらず、EGFRの発現を検出できない場合があること。

- 国内外の診療ガイドラインにおいては、頭頸部癌患者に対する本薬による治療についてEGFR発現状況の確認は必要とされていないこと。

機構は、以下のように考える。

①上記の申請者の説明、②006試験及び002試験では、EGFRの発現状況にかかわらず患者登録がなされており、当該試験に組み入れられたEGFR陰性患者において本薬の有効性を否定するような情報は得られていないこと、並びに③頭頸部癌に対する治療選択肢が限られていることを踏まえると、本薬の頭頸部癌に関する効能・効果において「EGFR陽性」患者に限定する必要性は低いと判断した。

2) 扁平上皮癌以外の組織型について

機構は、扁平上皮癌以外の組織型を有する頭頸部癌患者に対する本薬の有効性及び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。

本承認申請において、本薬の有効性及び安全性を検討した主な臨床試験(006試験、002試験、053試験及び056試験)で対象とされた組織型は、扁平上皮癌のみであった。公表論文では、再発又は遠隔転移を有する唾液腺癌患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験成績が報告されている(Oral Oncol 2009; 45: 574-8)。当該報告では、組み入れられた患者30例の組織型はすべて非扁平上皮癌(腺様嚢胞癌23例、粘膜表皮癌2例、筋上皮癌3例、腺房細胞癌1例、嚢胞腺癌1例)であった。本薬投与による奏効例は認められず、安定(SD)は24/30例(80%)に認められた。一方、本承認申請において、本薬の有効性及び安全性を検討した主な臨床試験(006試験、002試験、053試験及び056試験)で対象とされた組織型は、扁平上皮癌のみであり、非扁平上皮癌の組織型を有する頭頸部癌患者に対する本薬の有効性は不明であることから、当該患者に対して本薬投与は推奨しない。

一方、日常診療においては、頭頸部癌患者の90%以上が扁平上皮癌であることから、非扁平上皮癌に対する適切な治療法は確立しておらず、扁平上皮癌に準じて治療が行われることが多い(新臨床腫瘍学 改訂第2版(南江堂、2009年))。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、非扁平上皮癌の頭頸部癌患者における有効性及び安全性は確立していないことを記載することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

扁平上皮癌以外の組織型を有する頭頸部癌患者については、本薬の検証的試験に組み入れられていないことから、本薬の投与対象として推奨できる組織型は提出された臨床試験成績からは扁平上皮癌のみであると考えられる。しかしながら、頭頸部癌患者では扁平上皮癌が92.7%と大部分を占めること(新臨床腫瘍学 改訂第2版(南江堂、2009年))、及び当該患者に対する治療は扁平上皮癌に準じて行われていることを踏まえると、効能・効果から、非扁平上皮癌を除外する必要性は低いと判断した。ただし、臨床試験において組み入れられた組織型については、添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。

3) 原発部位について

局所進行の頭頸部癌患者を対象とした006試験及び053試験では上咽頭癌及び口腔癌が除外され、また、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした002試験及び056試験では上咽頭癌が除外されている。機構は、006試験及び002試験における原発部位別の主要評価項目に関する部分集団解析結果は下表のとおりであり、組み入れられた原発部位ごとに有効性は大きく異なることを確認した。

局所病勢コントロール期間の原発部位別の部分集団解析結果 (006 試験)

	本薬/RT 群		RT 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	中央値 (カ月)	例数	中央値 (カ月)	
中咽頭	118	49.0	135	23.0	0.61 [0.43, 0.88]
喉頭	57	12.9	51	11.9	0.69 [0.43, 1.10]
下咽頭	36	12.5	27	10.3	0.92 [0.52, 1.62]

OS の原発部位別の部分集団解析結果 (002 試験)

	本薬/CTX 群		CTX 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	中央値 (カ月)	例数	中央値 (カ月)	
中咽頭	80	10.9	69	7.9	0.85 [0.58, 1.23]
下咽頭	28	8.4	34	8.9	1.14 [0.64, 2.04]
喉頭	59	8.6	52	8.4	0.99 [0.65, 1.51]
口腔	46	11.0	42	4.4	0.42 [0.26, 0.67]
その他	9	9.8	23	8.3	0.65 [0.28, 1.55]

次に、機構は、今般の承認申請において、有効性及び安全性を検討した主な臨床試験 (006 試験、002 試験、053 試験及び 056 試験) の対象から除外された原発部位に対して本薬の投与が推奨されるかについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上咽頭癌は、CTX 及び RT に高感受性で予後が良好であることから、各試験から除外した。また、局所進行の口腔癌患者に対しては手術が標準的治療であり RT の適用対象とはならないため、RT を必須とする 006 試験及び 053 試験からは除外した。

主な臨床試験から除外された対象に対する臨床試験成績は、今般提出した資料には含まれていない。一方、公表論文では、局所進行の上咽頭癌患者を対象として本薬、CDDP 及び RT の併用が行われ、奏効率は 29/30 例 (96%) であったと報告されている (Ann Oncol 2012; 23: 1287-92)。また、再発又は転移性の上咽頭癌患者を対象として本薬及び CBDCA の併用が行われ、奏効率は 7/60 例 (11.7%) であった (J Clin Oncol 2005; 23: 3568-76)。これらの試験結果においては、一定の奏効が認められているものの、無作為化比較試験は実施されていない。

以上より、上咽頭癌患者に対する本薬投与の妥当性を示す根拠は得られておらず、本薬投与を積極的に推奨するエビデンスはないため、添付文書の「臨床成績」の項に承認の根拠となった臨床試験の対象に上咽頭癌が含まれていない旨を明記して注意喚起を行う。また、局所進行の口腔癌は、RT の適用対象とならないため、本薬投与も適用対象とならない。

機構は、以下のように考える。

頭頸部癌領域における治療において、原発部位によって化学療法又は RT に対する感受性が異なる等、治療体系がすべての原発部位で完全に一致しているとは言えないと考える。しかしながら、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者では、原発部位によらず治療体系は同一であること (NCCN ガイドライン (v.1. 2012))、また、頭頸部癌に対する日常診療においてはがん化学療法、RT 又は外科手術に十分な知識と経験を有する医師等により原発部位を含めた患者の状態を考慮して治療方針が決定されている現状を踏まえると、がんの進行度ごとに原発部位を分けて記載する等、効能・効果において原発部位を敢えて限定する必要性は低いと判断した。ただし、臨床試験の対象とされた原発部位については、添付文書にて適切に情報提供する必要があると考える。

4) 病期について

機構は、006 試験の対象とされなかった Stage I / II (T1~T2 かつ N0) の頭頸部癌患者に対して RT を行う場合に、本薬の併用投与が推奨されるかについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Stage I / II (T1~T2 かつ N0) の頭頸部癌患者に対して、RT に本薬を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績はないことから、当該患者に対する本薬/RT 投与は推奨されないと考える。なお、NCCN ガイドライン (v.1.2012) において、当該患者に対する治療については、外科手術又は RT のいずれかが推奨されており、通常、RT に化学療法は併用されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

Stage I / II (T1~T2 かつ N0) の頭頸部癌患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えるものの、Stage I / II (T1~T2 かつ N0) の頭頸部癌患者に対して化学療法は通常行われなことを踏まえると、Stage I / II (T1~T2 かつ N0) の頭頸部癌患者を効能・効果において敢えて除外する必要はないと判断した。ただし、臨床試験の対象とされた患者の病期については、添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。

(6) 用法・用量について

申請用法・用量は既承認内容と同一の「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。」と設定されていた。また、承認申請時の添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、今般の承認申請に際して、以下の旨の注意喚起を追記することとされていた。

- 頭頸部癌では、本薬と RT の併用療法、又は本薬を含む CTX は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、申請どおり設定することが適切であると判断した。また、頭頸部癌に対する用法・用量に関連する使用上の注意の項における注意喚起について、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 頭頸部癌の場合、本薬は RT 又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- 本薬と併用する RT 又は他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

1) 用法・用量の設定について

申請者は、頭頸部癌に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

006 試験及び 002 試験は、既承認用法・用量で実施されており、これらを主要な臨床成績とした臨床データパッケージにより本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、頭頸部癌に対しても、結腸・直腸癌に対する用法・用量と同一の用法・用量を設定することが適切と考える。ただし、局所進行の頭頸部癌に対する治療としては、RT との併用で、また、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療としては、CTX との併用で用いられることが適切と考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行った。

機構は、以下のように考える。

006 試験及び 002 試験で使用された本薬の用法・用量の設定根拠は明確ではないと考えるものの、当該試験において頭頸部癌に対する有効性及び安全性が示されていることから、頭頸部癌に対する用法・用量として、当該試験で規定された用法・用量を設定することは可能であると判断した。また、本薬の有効性は RT 又は CDDP/5-FU 若しくは CBDCA/5-FU との併用において検証され、本薬単独投与の有効性は不明であることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①頭頸部癌の場合、本薬は RT 又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること、及び②本薬と併用する RT 又は他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択することを注意喚起することが適切であると考える。

2) 用量調節について

機構は、現行添付文書において記載されている用量調節の目安と、006 試験、002 試験、053 試験及び 056 試験で設定された減量・休薬基準の差異に基づいて、現行添付文書における用量調節の目安の内容を変更する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Grade 3 の皮膚症状が発現したときの減量・休薬基準について、002 試験及び 056 試験では、現行添付文書における用量調節と同様に、初回の投与再開時には本薬を減量せずに投与継続することとされた。一方で、006 試験及び 053 試験では、初回の投与再開時から本薬を 200mg/m²に減量することとされており、006 試験及び 053 試験の方が Grade 3 の皮膚症状が発現したときの減量・休薬基準はより厳しく設定されている。

006 試験において、上記の減量基準が設定された経緯は、試験開始当時、皮膚毒性を有する RT と本薬とを併用することで、より重症度の高い皮膚毒性が高率に発現する懸念があったためである。006 試験では、Grade 3/4 の放射線皮膚損傷は、RT 群 17.9%と比較して本薬/RT 群 22.6%でやや高い傾向が認められた。しかしながら、本薬投与 2 回目以降 (250mg/m²/週の投与) の relative dose intensity が 90%以上の患者は 86.7%であり、忍容性は良好であった。また、053 試験では、本薬投与 2 回目以降 (250mg/m²/週の投与) の relative dose intensity が 90%以上であった患者の割合は 90.9%であり、日本人においても忍容性は良好であった。

以上より、RT との併用であっても、現行添付文書における用量調節の目安を変更する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と RT と併用する場合に、Grade 3 の皮膚症状が発現した後、初回の投与再開時において本薬を減量せずに投与継続した場合の臨床試験成績は得られていない。006 試験では、Grade 3/4 の放射線皮膚損傷の発現率は、RT 群 17.9%に対して本薬/RT 群 22.6%と高い傾向が認められたことを踏まえると、本薬と RT を併用する場合には、006 試験及び 053 試験に準じた用量調節法を目安とすることが適切であり、当該調節法を添付文書で情報提供することが適切と判断した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、頭頸部癌患者を対象とした臨床試験に関する以下の点を踏まえると、製造販売後において頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査の実施予定はないと説明している。

- 臨床試験で認められた有害事象については、RT又はCTXに本薬を併用することにより発現率が高くなる事象が認められるものの、各事象は本薬、RT又はCTXのいずれかで既知の事象であること。
- 国内外で実施された臨床試験成績を比較検討した結果、安全性について国内外で大きな差異はないと考えること。
- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤とを併用した国内臨床試験 (053試験及び056試験) 成績と結腸・直腸癌患者を対象として国内で実施した使用成績調査の成績とを比較検討した結果、有害事象の発現状況に差異は認められるものの、当該差異の原因は併用する抗悪性腫瘍剤の違いによると考えられ、本薬に起因する安全性については顕著な差異はないと考えること。

機構は、以下のように考える。

頭頸部癌患者に対する本薬の使用にあたって、既承認の癌腫で本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象に加えて、CTX 群と比較して本薬/CTX 群で肺炎・敗血症の発現率が高かったことについても注意すべきと考えるものの、肺炎・敗血症以外の事象を含めて、本薬併用により発現率が高くなる事象については、本薬、RT 又は CTX のいずれかで既

知の事象であり、国内外の臨床試験における発現状況より、当該事象は日本人において管理可能と考える（「(3) 安全性について」の項参照）。また、既承認の結腸・直腸癌では、本薬を投与された全症例を対象として実施された使用成績調査結果より、適切な注意喚起を行うことで、日本人に対する本薬投与が管理可能であることが確認されていることも踏まえると、本邦の使用実態下における本薬の日本人での安全性情報は一定程度蓄積されていると考える。

以上より、製造販売後直ちに使用成績調査を実施する必要性は低く、通常の安全監視体制下で安全性情報を収集していくことで差し支えないと考える。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、IMCL CP02-9608試験、IMCL CP02-9503試験、IMCL CP02-9607試験、IMCL CP02-9709試験、EMR62202-008試験、IMCL CP02-9816/CP02-9816C試験、IMCL CP02-9813試験、EMR62202-001試験及びEMR62202-016試験については、初回承認申請時に提出され、評価されていること（「平成20年5月7日付審査報告書 アービタックス注射液100mg」参照）から、本項での記載は省略する。

(1) 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-006試験）

有害事象は、本薬/RT群208/208例（100%）及びRT群212/212例（100%）に認められ、このうち本薬との因果関係が否定できない事象は、本薬/RT群194/208例（93.3%）に認められた。本薬/RT群で発現率10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（本薬/RT群で発現率10%以上）

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬/RT群 (208例)		RT群 (212例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	208 (100)	188 (90.4)	212 (100)	179 (84.4)
血液及びリンパ系障害				
白血球減少症	39 (18.8)	37 (17.8)	43 (20.3)	38 (17.9)
胃腸障害				
口内乾燥	150 (72.1)	10 (4.8)	150 (70.8)	6 (2.8)
嚥下障害	136 (65.4)	54 (26.0)	134 (63.2)	63 (29.7)
悪心	101 (48.6)	4 (1.9)	79 (37.3)	5 (2.4)
便秘	72 (34.6)	10 (4.8)	64 (30.2)	10 (4.7)
嘔吐	60 (28.8)	5 (2.4)	49 (23.1)	9 (4.2)
口内炎	48 (23.1)	10 (4.8)	46 (21.7)	11 (5.2)
下痢	40 (19.2)	5 (2.4)	28 (13.2)	3 (1.4)
消化不良	30 (14.4)	0	20 (9.4)	2 (0.9)
全身障害及び投与局所様態				
粘膜障害	178 (85.6)	108 (51.9)	183 (86.3)	106 (50.0)
無力症	116 (55.8)	8 (3.8)	104 (49.1)	11 (5.2)
発熱	60 (28.8)	3 (1.4)	27 (12.7)	2 (0.9)
疼痛	59 (28.4)	12 (5.8)	60 (28.3)	14 (6.6)
適用部位反応	38 (18.3)	0	25 (11.8)	2 (0.9)
悪寒	33 (15.9)	0	10 (4.7)	0
感染症及び寄生虫症				
咽頭炎	54 (26.0)	7 (3.4)	40 (18.9)	9 (4.2)
口腔カンジダ症	41 (19.7)	0	46 (21.7)	0
感染	27 (13.0)	2 (1.0)	20 (9.4)	3 (1.4)
傷害、中毒及び処置合併症				
放射線皮膚損傷	177 (85.1)	47 (22.6)	190 (89.6)	38 (17.9)

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬/RT 群 (208 例)		RT 群 (212 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査				
体重減少	174 (83.7)	23 (11.1)	152 (71.7)	14 (6.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	57 (27.4)	5 (2.4)	48 (22.6)	5 (2.4)
脱水	53 (25.5)	13 (6.3)	41 (19.3)	17 (8.0)
神経系障害				
味覚異常	60 (28.8)	0	59 (27.8)	0
頭痛	39 (18.8)	1 (0.5)	17 (8.0)	1 (0.5)
精神障害				
不眠症	31 (14.9)	0	30 (14.2)	0
不安	22 (10.6)	1 (0.5)	20 (9.4)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	41 (19.7)	1 (0.5)	41 (19.3)	0
発声障害	40 (19.2)	4 (1.9)	47 (22.2)	0
喀痰増加	28 (13.5)	1 (0.5)	31 (14.6)	3 (1.4)
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡	128 (61.5)	22 (10.6)	3 (1.4)	0
発疹	59 (28.4)	11 (5.3)	10 (4.7)	3 (1.4)
皮膚乾燥	45 (21.6)	2 (1.0)	10 (4.7)	0
そう痒症	34 (16.3)	0	9 (4.2)	0

(MedDRA ver.13.0)

重篤な有害事象は、本薬/RT 群 69/208 例 (33.2%) 及び RT 群 69/212 例 (32.5%) に認められた。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/RT 群では脱水 15 例 (7.2%)、粘膜障害 12 例 (5.8%)、嚥下障害 8 例 (3.8%)、放射線皮膚損傷 7 例 (3.4%)、肺炎 5 例 (2.4%)、錯乱状態及び下痢各 4 例 (1.9%)、悪性新生物、細菌感染、蜂巣炎及び過敏症各 3 例 (1.4%)、RT 群では脱水 16 例 (7.5%)、嚥下障害 9 例 (4.2%)、肺炎 5 例 (2.4%)、呼吸困難及び嚥下性肺炎各 4 例 (1.9%)、粘膜障害、肺障害、悪液質、嘔吐及び体重減少各 3 例 (1.4%) であった。このうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は、本薬/RT 群では粘膜障害 7 例、過敏症及び放射線皮膚損傷各 3 例、脱水及び錯乱状態各 2 例、嚥下障害及び蜂巣炎各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/RT 群 14/208 例 (6.7%) に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った事象は、過敏症及びざ瘡各 3 例 (1.4%)、アナフィラキシー様反応及び剥脱性皮膚炎各 2 例 (1.0%) であった。このうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は、過敏症及びざ瘡各 3 例、アナフィラキシー様反応及び剥脱性皮膚炎各 2 例であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (EMR62202-002 試験)

有害事象は、本薬/CTX 群 218/219 例 (99.5%) 及び CTX 群 208/215 例 (96.7%) に認められ、このうち本薬/CTX との因果関係が否定できない事象は、それぞれ 217/219 例 (99.1%) 及び 195/215 例 (90.7%) に認められた。本薬/CTX 群で発現率 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (本薬/CTX 群で発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬/CTX 群 (219 例)		CTX 群 (215 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	218 (99.5)	179 (81.7)	208 (96.7)	164 (76.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	93 (42.5)	29 (13.2)	114 (53.0)	41 (19.1)

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬/CTX 群 (219 例)		CTX 群 (215 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	84 (38.4)	49 (22.4)	84 (39.1)	50 (23.3)
血小板減少症	48 (21.9)	24 (11.0)	52 (24.2)	24 (11.2)
白血球減少症	42 (19.2)	19 (8.7)	34 (15.8)	19 (8.8)
胃腸障害				
悪心	119 (54.3)	8 (3.7)	101 (47.0)	9 (4.2)
嘔吐	87 (39.7)	12 (5.5)	81 (37.7)	6 (2.8)
下痢	57 (26.0)	10 (4.6)	35 (16.3)	2 (0.9)
便秘	48 (21.9)	1 (0.5)	43 (20.0)	3 (1.4)
口内炎	31 (14.2)	3 (1.4)	28 (13.0)	6 (2.8)
嚥下障害	22 (10.0)	9 (4.1)	20 (9.3)	8 (3.7)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	57 (26.0)	11 (5.0)	47 (21.9)	12 (5.6)
疲労	51 (23.3)	8 (3.7)	45 (20.9)	7 (3.3)
粘膜の炎症	51 (23.3)	9 (4.1)	41 (19.1)	8 (3.7)
発熱	49 (22.4)	0	28 (13.0)	2 (0.9)
臨床検査				
体重減少	41 (18.7)	2 (0.9)	32 (14.9)	3 (1.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	55 (25.1)	11 (5.0)	31 (14.4)	3 (1.4)
低カルシウム血症	27 (12.3)	9 (4.1)	10 (4.7)	2 (0.9)
低カリウム血症	26 (11.9)	16 (7.3)	15 (7.0)	10 (4.7)
低マグネシウム血症	24 (11.0)	11 (5.0)	11 (5.1)	3 (1.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	22 (10.0)	0	19 (8.8)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	61 (27.9)	11 (5.0)	4 (1.9)	0
ざ瘡	48 (21.9)	5 (2.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	32 (14.6)	4 (1.8)	0	0
皮膚乾燥	30 (13.7)	0	1 (0.5)	0
脱毛症	27 (12.3)	0	15 (7.0)	0

(MedDRA ver.13.0)

重篤な有害事象は、本薬/CTX 群 110/219 例 (50.2%) 及び CTX 群 102/215 例 (47.4%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CTX 群では肺炎 10 例 (4.6%)、脱水 9 例 (4.1%)、発熱性好中球減少症 8 例 (3.7%)、敗血症 6 例 (2.7%)、貧血、粘膜の炎症、嘔吐及び全身健康状態低下各 5 例 (2.3%)、呼吸困難、血小板減少症、下痢、疲労、過敏症、低カルシウム血症及び低マグネシウム血症各 4 例 (1.8%)、CTX 群では呼吸困難 11 例 (5.1%)、貧血及び好中球減少症各 10 例 (4.7%)、発熱性好中球減少症 9 例 (4.2%)、発熱及び腫瘍出血各 7 例 (3.3%)、粘膜の炎症及び血小板減少症各 6 例 (2.8%)、白血球減少症及び呼吸不全各 5 例 (2.3%)、肺炎、嘔吐、活動状態低下及びヘモグロビン減少各 4 例 (1.9%) であった。このうち本薬/CTX との因果関係が否定されなかった事象は、本薬/CTX 群では発熱性好中球減少症 8 例、貧血、粘膜の炎症、嘔吐及び脱水各 5 例、血小板減少症、下痢、疲労、過敏症及び低マグネシウム血症各 4 例、全身健康状態低下、肺炎、敗血症及び低カルシウム血症各 3 例、呼吸困難 1 例、CTX 群では好中球減少症 10 例、発熱性好中球減少症及び貧血各 9 例、粘膜の炎症及び血小板減少症各 6 例、白血球減少症 5 例、嘔吐及びヘモグロビン減少各 4 例、発熱 3 例、肺炎、活動状態低下、呼吸不全及び腫瘍出血各 1 例であった。

本薬/CTX の投与中止に至った有害事象は、本薬/CTX 群 66/219 例 (30.1%) 及び CTX 群 38/215 例 (17.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた本薬/CTX の投与中止に至った有害事象は、本薬/CTX 群では好中球減少症及び全身健康状態低下各 6 例 (2.7%)、粘膜の炎症、過敏症及び敗血症各 4 例 (1.8%)、肺炎、腫瘍出血及び発疹各 3 例 (1.4%)、CTX

群では高クレアチニン血症及び腫瘍出血各 3 例 (1.4%) であった。このうち本薬/CTX との因果関係が否定されなかった事象は、本薬/CTX 群では好中球減少症 6 例、全身健康状態低下、粘膜の炎症及び過敏症各 4 例、発疹 3 例、敗血症、肺炎及び腫瘍出血各 1 例、CTX 群では高クレアチニン血症 3 例、腫瘍出血 1 例であった。

(3) 国内第Ⅱ相試験 (EMR62241-053 試験)

有害事象は、22/22 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない事象は全例に認められた。発現率 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬/RT 群 (22 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	21 (95.5)
血液及びリンパ系障害		
リンパ球減少症	7 (31.8)	3 (13.6)
貧血	3 (13.6)	0
胃腸障害		
口内乾燥	17 (77.3)	0
便秘	15 (68.2)	0
下痢	10 (45.5)	2 (9.1)
嚥下障害	9 (40.9)	3 (13.6)
口内炎	6 (27.3)	5 (22.7)
悪心	4 (18.2)	0
嚥下痛	4 (18.2)	0
嘔吐	4 (18.2)	0
消化不良	3 (13.6)	0
全身障害及び投与局所様態		
粘膜の炎症	19 (86.4)	16 (72.7)
発熱	11 (50.0)	0
疲労	4 (18.2)	0
感染症及び寄生虫症		
感染	5 (22.7)	5 (22.7)
爪囲炎	5 (22.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
放射線皮膚損傷	10 (45.5)	5 (22.7)
臨床検査		
体重減少	9 (40.9)	1 (4.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (13.6)	1 (4.5)
血中アルブミン減少	3 (13.6)	1 (4.5)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	10 (45.5)	4 (18.2)
低マグネシウム血症	5 (22.7)	0
高カリウム血症	3 (13.6)	1 (4.5)
神経系障害		
味覚異常	15 (68.2)	0
精神障害		
不眠症	5 (22.7)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害		
発声障害	6 (27.3)	1 (4.5)
口腔咽頭痛	4 (18.2)	1 (4.5)
咽頭の炎症	3 (13.6)	3 (13.6)
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	15 (68.2)	2 (9.1)
ざ瘡	14 (63.6)	1 (4.5)
皮膚炎	11 (50.0)	6 (27.3)

器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬/RT 群 (22 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	10 (45.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	8 (36.4)	0
皮膚亀裂	3 (13.6)	1 (4.5)

(MedDRA/J ver.13.0)

重篤な有害事象は、3/22 例 (13.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、食欲減退、脱水、意識変容状態各 1 例 (4.5%) であった。このうち脱水 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 国内第Ⅱ相試験 (EMR62241-056 試験)

有害事象は、33/33 例 (100%) に認められ、本薬/CTX との因果関係が否定できない事象は全例に認められた。発現率 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬/CTX 群 (33 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	32 (97.0)
血液及びリンパ系障害		
白血球減少症	28 (84.8)	17 (51.5)
好中球減少症	27 (81.8)	21 (63.6)
血小板減少症	20 (60.6)	6 (18.2)
貧血	16 (48.5)	8 (24.2)
リンパ球減少症	11 (33.3)	6 (18.2)
白血球増加症	4 (12.1)	0
耳及び迷路障害		
耳鳴	5 (15.2)	0
胃腸障害		
口内炎	26 (78.8)	1 (3.0)
悪心	23 (69.7)	3 (9.1)
便秘	22 (66.7)	0
下痢	16 (48.5)	5 (15.2)
嘔吐	12 (36.4)	1 (3.0)
口唇炎	9 (27.3)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	19 (57.6)	4 (12.1)
倦怠感	7 (21.2)	0
発熱	7 (21.2)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	8 (24.2)	0
感染症及び寄生虫症		
爪囲炎	19 (57.6)	1 (3.0)
臨床検査		
体重減少	16 (48.5)	0
ヘモグロビン減少	9 (27.3)	3 (9.1)
血中アルブミン減少	6 (18.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (18.2)	0
総タンパク減少	6 (18.2)	0
体重増加	5 (15.2)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	30 (90.9)	7 (21.2)

器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬/CTX 群 (33 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
低マグネシウム血症	27 (81.8)	5 (15.2)
低ナトリウム血症	14 (42.4)	3 (9.1)
低カリウム血症	10 (30.3)	4 (12.1)
低カルシウム血症	8 (24.2)	1 (3.0)
低アルブミン血症	6 (18.2)	0
低クロール血症	6 (18.2)	0
高クレアチニン血症	5 (15.2)	0
高カリウム血症	5 (15.2)	2 (6.1)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (12.1)	0
神経系障害		
味覚異常	11 (33.3)	0
頭痛	5 (15.2)	0
末梢性ニューロパチー	4 (12.1)	0
精神障害		
不眠症	6 (18.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
しゃっくり	13 (39.4)	1 (3.0)
鼻出血	8 (24.2)	0
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	23 (69.7)	0
ざ瘡	21 (63.6)	1 (3.0)
脱毛症	20 (60.6)	0
そう痒症	10 (30.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (21.2)	2 (6.1)
全身性そう痒症	5 (15.2)	0
全身性皮疹	5 (15.2)	0
皮膚亀裂	5 (15.2)	0
発疹	4 (12.1)	1 (3.0)
ひび・あかざれ	4 (12.1)	0
血管障害		
起立性低血圧	5 (15.2)	0

(MedDRA/J ver.13.0)

重篤な有害事象は、12/33 例 (36.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心臓内腫瘍、下痢、嚥下障害、機械的イレウス、食道瘻、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、C-反応性タンパク増加、食欲減退、脱水、高クレアチニン血症、癌疼痛、頭痛及び失神各 1 例 (3.0%) であった。このうち本薬/CTX との因果関係が否定されなかった事象は、心臓内腫瘍、下痢、嚥下障害、食道瘻、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、C-反応性タンパク増加、食欲減退、脱水、高クレアチニン血症及び失神各 1 例であった。

本薬/CTX の投与中止に至った有害事象は、18/33 例 (54.5%) に認められた。認められた本薬/CTX の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症及び中毒性ネフロパシー各 3 例 (9.1%)、血小板減少症及び低マグネシウム血症各 2 例 (6.1%)、白血球減少症、耳鳴、食道瘻、注入に伴う反応、肺炎、敗血症性ショック、血中クレアチニン増加、高クレアチニン血症、低カルシウム血症、味覚異常及び失神各 1 例 (3.0%) であった。このうち本薬/CTX との因果関係が否定されなかった事象は、好中球減少症及び中毒性ネフロパシー各 3 例、血小板減少症及び低マグネシウム血症各 2 例、白血球減少症、耳鳴、食道瘻、注入に伴う反応、肺炎、敗血症性ショック、血中クレアチニン増加、高クレアチニン血症、低カルシウム血症、味覚異常及び失神各 1 例であった。

(iv) 特別に定義した有害事象のカテゴリーについて

本承認申請において、申請者が設定した「特別に定義した有害事象カテゴリー」について、MedDRA 基本語との対応は下表のとおりである。なお、「特別に定義した有害事象カテゴリー」のサブカテゴリーとして「メディカルコンセプト」が設定されている。

特別に定義した有害事象カテゴリー	メディカルコンセプト	MedDRA 基本語
皮膚反応		ざ瘡、膿疱性ざ瘡、蝶形皮疹、蜂巣炎、ざ瘡様皮膚炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、皮膚乾燥、丹毒、紅斑、剥脱性発疹、顔面浮腫、毛包炎、性器発疹、睫毛の成長、毛髪成長異常、多毛症、皮膚粘膜発疹、爪萎縮、爪床感染、爪床の炎症、爪の障害、爪感染、爪囲炎、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、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、皮膚剥脱、皮膚色素過剰、皮膚壊死、皮膚局面、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、毛細血管拡張症、創壊死、乾燥症
ざ瘡様皮疹		ざ瘡、膿疱性ざ瘡、蝶形皮疹、ざ瘡様皮膚炎、好酸球増加及び全身症状を伴う薬疹、皮膚乾燥、紅斑、剥脱性発疹、毛包炎、性器発疹、皮膚粘膜発疹、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、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、皮膚剥脱、皮膚色素過剰、皮膚局面、毛細血管拡張症、乾燥症
infusion reaction	アレルギー/ アナフィラキシー	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、好酸球増加及び全身症状を伴う薬疹、過敏症、1 型過敏症
	呼吸困難	急性呼吸不全 ³ 、無呼吸 ³ 、気管支閉塞 ³ 、気管支痙攣 ³ 、チアノーゼ ³ 、呼吸困難 ³ 、安静時呼吸困難 ³ 、労作性呼吸困難 ³ 、低酸素症 ³ 、起坐呼吸 ³ 、呼吸窮迫 ³ 、呼吸不全 ³
	発熱	悪寒 ³ 、異常高熱 ³ 、発熱 ³
	その他	急性心筋梗塞 ³ 、狭心症 ³ 、血管浮腫 ³ 、血圧低下 ³ 、血圧測定不能 ³ 、血圧上昇 ³ 、心不全 ³ 、心肺不全 ³ 、循環虚脱 ³ 、間欠 ³ 、痙攣 ³ 、てんかん ³ 、高血圧 ³ 、高血圧クリーゼ ³ 、高血圧緊急症 ³ 、低血圧 ³ 、注入に伴う反応 ³ 、意識消失 ³ 、心筋梗塞 ³ 、心筋虚血 ³ 、プリンツメタル狭心症 ³ 、ショック ³ 、突然死 ³ 、失神 ³ 、収縮期高血圧 ³
粘膜炎		アフタ性口内炎、喉頭蓋紅斑、胃腸の炎症、歯肉紅斑、歯肉炎、潰瘍性歯肉炎、舌炎、口腔内出血、口腔内潰瘍形成、粘膜変色、粘膜乾燥、粘膜びらん、粘膜擦過傷、粘膜剥脱、粘膜出血、粘膜の炎症、粘膜壊死、粘膜潰瘍、粘膜障害、鼻の炎症、鼻粘膜障害、粘膜浮腫、口腔障害、口腔粘膜びらん、口腔粘膜変色、口腔粘膜疹、口腔粘膜紅斑、口腔粘膜剥脱、口腔咽頭水疱形成、口腔咽頭プラーク、口内炎、出血性口内炎、壊死性口内炎
血栓塞栓症		肺血管造影、肺血管造影異常、大動脈塞栓、大動脈血栓症、動脈血栓症、四肢動脈血栓症、腋窩静脈血栓症、深部静脈血栓症、塞栓症、フィブリン D ダイマー、フィブリン D ダイマー増加、頸静脈血栓症、骨盤静脈血栓症、肺動脈血栓症、肺塞栓症、肺梗塞、肺微小塞栓、肺血栓症、肺静脈閉塞性疾患、肺静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、血栓性静脈炎、血栓症、静脈血栓症、四肢静脈血栓症、換気/血流スキャン、換気/血流スキャン異常
間質性肺疾患		びまん性肺胞障害、間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症
心血管系事象	心停止	心停止、心肺停止
	不整脈	心臓副伝導路、アダムス・ストークス症候群、房室興奮の異常、不整脈、上室性不整脈、心房内伝導時間遅延、心房細動、心房粗動、心房頻脈、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、房室伝導時間短縮、房室解離、房室性期外収縮、二束ブロック、徐脈性不整脈、徐脈、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、心細動、心粗動、伝導障害、心電図異常 P 波、心電図 PQ 間隔延長、心電図 PR 延長、心電図 PR 短縮、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、心電図 U 波異常、心電図 2 相性 U 波、心電図再分極異常、電気収縮解離、期外収縮、ギャロップ・リズム陽性、心拍数異常、心拍数減少、心拍数増加、心拍数不整、QT 延長症候群、結節性不整脈、結節性調律、副収縮、発作性不整脈、リバウンド頻脈、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、上室性頻脈性不整脈、上室性頻脈、頻脈性不整脈、頻脈、発作性頻脈、トルサード ド ボアント、三束ブロック、心室性不整脈、心室無収縮、心室性期外収縮、心室細動、心室粗動、心室早期興奮、心室性頻脈性不整脈、心室性頻脈
	うっ血性心不全	急性左室不全、急性右室不全、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、高拍出性心不全、心肺機能窮迫、心原性ショック、心肺不全、心腎症候群、慢性左室不全、慢性右室不全、左室不全、低心拍出量症候群、右室不全、心室不全
	梗塞/虚血	急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠血管造影異常、冠動脈硬化症、冠動脈攣縮、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、心筋酵素増加、心臓負荷試験異常、冠動脈コンピュータ断層撮影異常、冠動脈疾患、冠動脈塞栓症、冠動脈不全、冠動脈閉塞、冠動脈再閉塞、冠動脈再狭窄、冠動脈

特別に定義した有害事象カテゴリー	メディカルコンセプト	MedDRA 基本語
		狭窄、冠動脈血栓症、冠動脈ノーリフロー現象、心筋虚血の心電図所見、心電図異常 Q 波、心電図 ST 部分異常、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図 ST-T 部分異常、心電図 ST-T 部分下降、心電図 ST-T 部分上昇、運動負荷心電図異常、ステント内冠動脈再狭窄、虚血性心筋症、微小血管性狭心症、心筋梗塞、心筋虚血、乳頭筋梗塞、梗塞後狭心症、プリンツメタル狭心症、心筋血流スキャン異常、無症候性心筋梗塞、ストレス心筋症、心内膜下虚血、トロポニン I 増加、トロポニン T 増加、トロポニン増加
	突然死	心臓死、心突然死、突然死
急性放射線毒性*1		口内乾燥、嚥下障害、歯肉炎、舌炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、粘膜障害、食道炎、咽頭炎、放射線皮膚損傷、リコール現象、口内炎
放射線皮膚炎*1		放射線皮膚損傷、リコール現象
敗血症性事象*2		腹部敗血症、アシネトバクター性菌血症、炭疽性敗血症、菌血症、細菌性敗血症、細菌性毒血症、バクテロイデス性菌血症、胆道性敗血症、ブルセラ性敗血症、パークホルデリア・セバシア菌群性敗血症、カンジダ性敗血症、シトロバクター性敗血症、クロストリジウム性菌血症、クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症、コリネバクテリウム性敗血症、クロノバクター性菌血症、クリプトコッカス性真菌血症、サイトメガロウイルス血症、医療機器関連敗血症、エンドトキシン血症、エンドトキシンショック、エンテロバクター性菌血症、エンテロバクター性敗血症、腸球菌性菌血症、腸球菌性敗血症、エプスタイン・バーウイルス血症、大腸菌性菌血症、大腸菌性敗血症、真菌血症、真菌性敗血症、ヘモフィルス性菌血症、ヘモフィルス性敗血症、ヘリコバクター性敗血症、ヘルペス性敗血症、クレブシエラ性菌血症、クレブシエラ性敗血症、リステリア性敗血症、無菌性髄膜炎、髄膜炎菌性菌血症、髄膜炎菌性敗血症、小球菌性敗血症、敗血症性心筋炎、好中球減少性敗血症、ノカルジア性敗血症、骨盤内敗血症、敗血症性ペスト、肺炎球菌性菌血症、肺炎球菌性敗血症、処置後敗血症、シュードアレシエリア性敗血症、シュードモナス性菌血症、シュードモナス性敗血症、肺敗血症、サルモネラ性菌血症、サルモネラ性敗血症、敗血症、パスツレラ菌性敗血症、敗血症症候群、ヘモフィルス性化膿性関節炎、ナイセリア性化膿性関節炎、ブドウ球菌性化膿性関節炎、レンサ桿菌性化膿性関節炎、レンサ球菌性化膿性関節炎、敗血症性塞栓、敗血症性脳症、敗血症性壊死、敗血症性静脈炎、敗血症、敗血症性ショック、セラチア性菌血症、セラチア性敗血症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、ブドウ球菌性毒血症、ステノトロフォモナス性敗血症、レンサ球菌性菌血症、レンサ球菌性敗血症、化膿性血栓性静脈炎、尿路性敗血症、ウイルス血症、膿創、エルシニア性菌血症
低マグネシウム血症		血中マグネシウム減少、低マグネシウム血症
創傷治癒遅延		治癒不良

*1：006 試験及び 053 試験のみを集計対象とした事象、*2：002 試験及び 056 試験のみを集計対象とした事象、*3：本薬初回投与日に発現した場合のみ集計した事象

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

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.2.1、5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（放射線治療及びセツキシマブ投与に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の頭頸部癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はヒト上皮増殖因子受容体（EGFR）に対するキメラ型ヒト/マウスモノクローナル抗体であり、頭頸部癌に対する治療選択肢の一つ

として、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 19 日

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)
[申請者名]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 19 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」の項において記載した機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 頭頸部癌患者における Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子ホモログ (以下、「KRAS」) 遺伝子の変異状況と本薬の有効性との関連について、確認することが望ましい。

申請者は、頭頸部癌患者における KRAS 遺伝子の変異状況と本薬の有効性との関連について、以下のように説明している。

英国の公共のデータベースである Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC、<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic>) によると、頭頸部扁平上皮癌 (頭頸部癌患者の 90%以上が該当) における KRAS 遺伝子変異の発現率は 2%と低いことが報告されている。また、日本人の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした検討においても同様な結果が報告されており、本承認申請において提出した日本人を対象とした 2 つの国内第 II 相試験 (EMR62241-053 試験及び EMR62241-056 試験) においても、KRAS 遺伝子検査を実施した全例 (20 例及び 15 例) で変異は認められなかった。そのため、頭頸部癌患者において、KRAS 遺伝子の変異が本薬の有効性に影響を与えるか否かについての情報は現時点で得られていない。

機構は、頭頸部癌患者における KRAS 遺伝子変異と本薬の有効性との関連については現時点では不明であり、引き続き公表論文等を含めて情報収集を行い、新たな情報が得られた場合は、適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」の項において記載した機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした海外第 III 相試験 (EMR62202-002 試験、以下、「002 試験」) において、本薬投与により敗血症の発現率が高かったことから、感染症及び寄生虫症 (MedDRA 器官別大分類) に分類される有害事象の発現状況について検討する必要がある。
- また、本薬投与により好中球減少症の発現率は増加していないにもかかわらず、肺炎及び敗血症の発現率が高かった原因について、患者の背景 (敗血症については、本薬に特徴的な重度の皮膚症状の発現状況を含む) を踏まえて検討を行い、本薬投与と肺炎又は敗血症との関連について検討する必要がある。

機構は、上記について詳細に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

002試験における感染症及び寄生虫症（MedDRA器官別大分類）に分類される有害事象の発現状況について、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法（シスプラチン又はカルボプラチンとフルオロウラシルとの併用化学療法、以下、「CTX」）との併用（以下、「本薬/CTX」）群の発現率がCTX群より5%以上高い有害事象（本薬/CTX群、CTX群）は、爪囲炎（8.7%、0%）であり、Grade 3/4のうち、本薬/CTX群の発現率がCTX群より1%以上高い有害事象（本薬/CTX群、CTX群）は、肺炎（4.1%、1.9%）、敗血症（2.7%、0.5%）及び敗血症性ショック（1.4%、0%）であった。

また、002試験において、肺炎（MedDRA基本語）又は敗血症性事象（有害事象カテゴリー）を発現した患者の背景について確認した結果、肺炎が認められた患者（本薬/CTX群13例、CTX群7例）のうち、好中球減少症又は発熱性好中球減少症が認められた患者は、本薬/CTX群で3/13例、CTX群で0/7例であり、易感染性となり得る既往症又は合併症（肺転移、基礎疾患の悪化、慢性閉塞性肺疾患等）を有していた患者は、本薬/CTX群で9/13例、CTX群で4/7例であった。敗血症性事象が認められた患者のうち、好中球減少症又は発熱性好中球減少症が認められた患者は、本薬/CTX群で6/13例、CTX群で2/3例であり、易感染性となり得る既往症又は合併症（感染、手術歴等）を有していた患者は、本薬/CTX群で10/13例、CTX群で1/3例であり、敗血症性事象の発現時点において重度の皮膚症状を合併していた患者は、本薬/CTX群、CTX群いずれも0例であった。

本薬投与により肺炎又は敗血症の発現頻度が高かった原因について、好中球減少症、発熱性好中球減少症又は易感染性となり得る既往症若しくは合併症の有無等について評価を行ったが、明確に結論を出すことは困難であり、肺炎及び敗血症の発現と本薬との関連は否定できないことから、添付文書により注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

(3) 臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告（1）の「(4) 臨床的位置付けについて」の項における機構の判断は専門委員により支持された。

(4) 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）の「(5) 効能・効果について」の項における機構の判断は専門委員により支持された。

(5) 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「(6) 用法・用量について」の項における機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 局所進行の頭頸部癌患者を対象とした臨床試験（EMR62202-006 試験及びEMR62241-053 試験）における放射線療法の治療計画（放射線療法の開始時期並びに照射法別の分割照射及び照射野の詳細な内容）について、適切に情報提供する必要がある。

機構は、本薬の臨床試験で規定された放射線療法の治療計画について、資材により詳細に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告（1）の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員により支持された。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

項	行	改訂前	改訂後
24	上 2	CTX 群 3/125 例 (1.4%)	CTX 群 3/215 例 (1.4%)
26	表中 (053 試験 : 全 Grade)	1 (0.5)	1 (4.5)
34	下 11	他の抗悪性腫瘍剤と	RT 又は CTX
	下 9	併用する抗悪性腫瘍剤	併用療法

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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と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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成28年7月15日(残余期間)までとすることが適当であると判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
頭頸部癌

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人には週 1 回、セツキシマブ (遺伝子組換え) として、初回は 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。

[警告] (変更なし)

- (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 重度の infusion reaction が発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後 1 時間以内に観察されているが、投与数時間後又は 2 回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度の infusion reaction が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の使用に際してはKRAS遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。
- (2) EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本剤と放射線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) 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- (4) 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reactionが軽減されることがある。
- (5) 重度 (Grade 3以上^注) のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度 (Grade 1-2^注) のinfusion reactionが発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- (6) 重度 (Grade 3以上^注) の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。

<用量調節の目安>

Grade 3 以上 ^注 の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2 ^注 以下に回復	A : 200mg/m ² で投与継続 B : 250mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^注 以下に回復	A : 150mg/m ² で投与継続 B : 200mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^注 以下に回復	A : 投与中止 B : 150mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止		

A : 放射線療法との併用の場合、B : 放射線療法との併用以外の場合

注 : Grade は NCI-CTC に準じる

- (7) 注射液の調製方法及び投与速度
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッ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。投与終了後は本剤投与時と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。