

審査報告書

令和4年8月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] アービタックス注射液 100 mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルクバイオファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月25日
[剤形・含量] 1バイアル（20 mL）中にセツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の2週間間隔投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

[効能又は効果]

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

（変更なし）

[用法及び用量]

1 週間間隔投与の場合：

通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m²（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は 250 mg/m²（体表面積）を1時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m²（体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告(1)

令和4年6月24日

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

申請品目

[販売名]	アービタックス注射液 100 mg
[一般名]	セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	メルクバイオフーマ株式会社
[申請年月日]	令和3年11月25日
[剤形・含量]	1バイアル（20 mL）中にセツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射液
[申請時の効能・効果]	RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌 (変更なし)
[申請時の用法・用量]	通常、成人には週4回、 <u>以下の用量を1週間間隔もしくは2週間間隔で投与する。</u> <u>1週間間隔投与:</u> セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m ² （体表面積）を2時間かけて、2回目以降は 250 mg/m ² （体表面積）を1時間かけて1週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>2週間間隔投与:</u> セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m ² （体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加、取消線部削除)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	12
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 California 大学 San Diego 校で開発されたマウス抗ヒト EGFR モノクローナル抗体 M225 をヒト/キメラ化した、IgG1 サブクラスのキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、①2008年7月に「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、②2012年12月に「頭頸部癌」を効能・効果として承認され、2019年9月に、上記①の効能・効果が、「RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は既承認の効能・効果に対して、初回 400 mg/m² (体表面積)、2 回目以降 250 mg/m² (体表面積) を QW で点滴静注する用法・用量にて承認されている。

今般、申請者は、本薬の Q2W 投与について、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を基に検討を行った結果、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号)に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、本薬 Q2W 投与に係る用法・用量を追加する申請が行われた。なお、米国では、本薬単独投与又は白金系抗悪性腫瘍剤及び 5-FU との併用における本薬 500 mg/m² (体表面積) の Q2W 投与に係る用法・用量が 2021 年 4 月に承認された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、本薬に関する新たな「臨床薬理試験に関する資料」として母集団薬物動態解析が提出されたが、機構は、本薬の薬物動態等に関する申請者の説明について、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、結腸・直腸癌及び頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与の有効性及びその用法・用量が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、結腸・直腸癌及び頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与に係る記載は、以下のとおりであった。

【結腸・直腸癌】

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.3.2021）：
KRAS/NRAS/BRAF 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する、本薬と FOLFOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI 若しくは CPT-11 との併用投与又は本薬単独投与において、本薬の QW 投与又は Q2W 投与が推奨される。
- NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.2.2021）：
KRAS/NRAS/BRAF 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する、本薬と FOLFOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI 若しくは CPT-11 との併用投与又は本薬単独投与において、本薬の QW 投与又は Q2W 投与が推奨される。
- Pan-Asia ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2018; 29: 44-70）：
RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する、本薬と FOLFOX、FOLFIRI 若しくは CPT-11 との併用投与又は本薬単独投与において、本薬の QW 投与に加えて Q2W 投与も選択肢である。
- 国内診療ガイドライン（大腸癌）（2022 年版）：
RAS/NRAS/BRAF 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する、本薬と FOLFOX、FOLFIRI 若しくは CPT-11 との併用投与又は本薬単独投与において、本薬の QW 投与に加えて Q2W 投与も選択肢である。
BRAF V600E 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する、本薬とエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ及びビニメチニブとの併用投与において、本薬の QW 投与に加えて Q2W 投与も選択肢である。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年）：
臨床試験において本薬 QW 投与と Q2W 投与の有効性及び安全性が同等であることが確認されたことから、本邦においても本薬の Q2W 投与が実施可能となった。

【頭頸部癌】

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年）：
臨床試験において本薬 QW 投与と Q2W 投与の有効性及び安全性が同等であることが確認されたこ

とから、本邦においても本薬の Q2W 投与が実施可能となった。

7.1.2 公表論文

【結腸・直腸癌】

申請者より、結腸・直腸癌に対する本薬 Q2W 投与の有効性等を検討した使用実態に関する以下の 21 報の公表論文等が提出され、これらの概要は表 1 のとおりであった。

- MEDLINE、EMBASE、BIOSIS、SCISEARCH、DRUGU 及び CAPLUS (2021 年 9 月 1 日及び 9 月 10 日時点) を用いて、結腸・直腸癌に対する本薬 Q2W 投与¹⁾に関連する検索条件で抽出された公表論文等のうち、下記のいずれにも合致する 16 報の公表論文 (文献番号 1~7、10~18) 。
 - 有効性に関する評価結果が記載されている。
 - 海外からの報告については Q2W 投与及び QW 投与の両方の検討が行われている。
- 結腸・直腸癌に対する本薬 Q2W 投与に関連する非介入研究及びメタ解析に関する 2 報の公表論文等 (文献番号 8、9) 。
- JAPIC 及び医中誌 Web (2021 年 5 月 7 日時点) を用いて、結腸・直腸癌に対する本薬 Q2W 投与に関連する検索条件で抽出された公表論文等のうち、文献番号 1~18 との重複を除く、日本人患者に関する 3 報の公表論文等 (文献番号 19~21) 。

表 1 結腸・直腸癌に対する本薬 Q2W 投与の有効性が検討された公表論文等

文献番号	標題	公表論文等	対象患者/介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
1	FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study	Ann Oncol 2013; 24: 1769-77	化学療法歴のない KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 / 無作為化比較試験	①77 ②75	FOLFOX との併用で本薬を ① Q2W 又は ② QW で静脈内投与	奏効率： ①62% ②53%
2	Comparative effectiveness of weekly versus every-2-weeks cetuximab in metastatic colorectal cancer in a US-insured population	J Comp Eff Res 2020; 9: 1117-29	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 / 非介入研究	①951 ②1,779	FOLFIRI、CPT-11、5-FU、FOLFOX 等との併用で本薬を ① Q2W*2 又は ② QW*2 で静脈内投与	OS ハザード比 [95%CI] : 0.94 [0.85, 1.03] *3
3	Therapeutic effect of biweekly cetuximab combined with first-line chemotherapy on KRAS/RAS wild-type advanced colorectal cancer	Int J Clin Exp Med 2019; 12: 12348-55	化学療法歴のない RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 / 非介入研究	①36 ②36	FOLFOX との併用で本薬を ① Q2W 又は ② QW で静脈内投与	奏効率： ①36% ②14%
4	Irinotecan associated with cetuximab given every 2 weeks versus cetuximab weekly in metastatic colorectal cancer	J Cancer Res Ther 2009; 5: 272-6	CPT-11 による治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 / 非介入研究	①18 ②32	CPT-11 との併用で本薬を ① Q2W 又は ② QW で静脈内投与	奏効率： ①11.1% ②28.1%
5	Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil	Ann Oncol 2008; 19: 1141-5	5-FU、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 / 非介入研究	①74 ②65	CPT-11 との併用で本薬を ① Q2W 又は ② QW で静脈内投与	奏効率： ①25.7% ②18.5%

¹⁾ 比較試験については、Q2W 投与群の本薬の用量として 500 mg/m² が設定された試験のみが対象とされた。

文献番号	標題	公表論文等	対象患者/介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
6	Noninferiority of cetuximab every-2-weeks versus standard once-weekly administration schedule for the first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer*4	Eur J Cancer 2021; 144: 291-301	化学療法歴のないRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 /メタ解析	①554 ②763	FOLFOX、FOLFIRI等との併用で本薬を①Q2W*2又は②QW*2で静脈内投与	OSハザード比 [95%CI] : 0.827 [0.715, 0.956] *3
7	Comparison between biweekly and weekly cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis*5	Anticancer Res 2020; 40: 3469-76	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 /メタ解析	①195 ②186	XELOX、FOLFOX又はCPT-11との併用で本薬を①Q2W又は②QWで静脈内投与	奏効率 : ①43.1% ②35.5%
8	Real-world data on overall survival associated with biweekly versus weekly cetuximab among metastatic colorectal cancer (mCRC) patients in the United States	J Clin Oncol 2021; 39: Suppl 33	KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 /非介入研究	①422 ②653	FOLFIRI、FOLFOX若しくはCPT-11との併用又は本薬単独で、本薬を①Q2W*2又は②QW*2で静脈内投与	OSハザード比 [95%CI] : 0.90 [0.75, 1.08] *3
9	Efficacy and safety of cetuximab dosing (biweekly vs weekly) in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis*6	Oncologist 2022; 27: 371-9	KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 /メタ解析	①677 ②487	FOLFOX又はFOLFIRIとの併用で本薬を①Q2W*2又は②QW*2で静脈内投与	OSハザード比 [95%CI] : 0.96 [0.89, 1.04] *3
10	Sensitivity to previous irinotecan treatment does not predict the efficacy of combination chemotherapy with cetuximab plus irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer*7	Eur J Cancer 2011; 47: 2673-80	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びCPT-11による治療歴のあるKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者 /メタ解析	①38 ②49	CPT-11との併用で本薬を①Q2W又は②QWで静脈内投与	OSハザード比 [95%CI] : 1.08 [0.58, 2.04] *3
11	Multicenter phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Erbitux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study	BMC Cancer 2015; 15: 695	化学療法歴のないKRAS及びBRAF遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者 /臨床試験	62	FOLFOX又はXELOXとの併用で本薬をQ2Wで静脈内投与	奏効率 : 67.7%
12	Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial)	Oncol Letters 2017; 13: 747-53	化学療法歴のないKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者 /臨床試験	60	FOLFOXとの併用で本薬をQ2Wで静脈内投与	奏効率 : 70%
13	Phase II trial of biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy for pretreated KRAS exon 2 wild-type colorectal cancer	Cancer Sci 2018; 109: 2567-75	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びCPT-11による治療歴のあるKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者 /臨床試験	40	CPT-11との併用で本薬をQ2Wで静脈内投与	奏効率 : 25%
14	Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines	Invest New Drugs 2012; 30: 787-93	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びCPT-11による治療歴のあるKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者 /臨床試験	30	CPT-11との併用で本薬をQ2Wで静脈内投与	奏効率 : 30%

文献番号	標題	公表論文等	対象患者/介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
15	A phase II study of XELOX and cetuximab as first-line therapy in patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer (FLEET2 study)	Clin Colorectal Cancer 2016; 15: 329-36	化学療法歴のないKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/臨床試験	①26 ②14	XELOX との併用で本薬を① Q2W 又は②QW で静脈内投与	奏効率： ①57.7% ②35.7%
16	Final analysis: Phase II trial of irinotecan/S-1/cetuximab (IRIS/Cet) as second line treatment in patients with KRAS exon2 wild type metastatic colorectal cancer: HGCSG0902. Comparison of administration interval in cetuximab treatment	Ann Oncol 2016; IX54 27:	L-OHPによる治療歴のあるKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/臨床試験	①23 ②34	CPT-11 及び S-1 との併用で本薬を① Q2W 又は②QW で静脈内投与	奏効率： ①31.8% ②34.4%
17	Bi-weekly cetuximab combined chemotherapy for advanced and recurred colorectal cancer	Ann Oncol. 2014; V93 25:	治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/不明	20	他の抗悪性腫瘍剤との併用又は本薬単独で、本薬を Q2W で静脈内投与	奏効率： 70%
18	Phase 2 trial of bi-weekly cetuximab for recurrent or metastatic colorectal cancer (BIC-K trial)	Ann Oncol 2016; VII77-8 27:	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のあるKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/臨床試験	20	本薬を Q2W で静脈内投与し、腫瘍増悪後に忍容可能であれば CPT-11 との併用で本薬を Q2W で静脈内投与	奏効率： 15%
19	進行再発大腸癌症例に対する Biweekly Cetuximab投与の安全性及び忍容性についての検討	日本癌治療学会 2014; 49: O50-1	KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/非介入研究	33	FOLFOX、CPT-11、FOLFIRI 若しくは 5-FU/LV との併用又は本薬単独で、本薬を Q2W で静脈内投与	奏効率： 35.7%
20	進行・再発大腸癌に対する cetuximab biweekly 投与の成績	日本癌治療学会 2012; 47: PD01-07	治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/臨床試験	13	CPT-11、FOLFIRI 若しくは XELOX との併用又は本薬単独で、本薬を Q2W で静脈内投与	奏効率： 50%
21	進行大腸癌1次治療における mFOLFOX6+隔週Cetuximab療法の治療成績の検討	日本癌治療学会 2014; 49: P52-15	化学療法歴のないKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の日本人結腸・直腸癌患者/不明	18	FOLFOX との併用で、本薬を Q2W で静脈内投与	奏効率： 67%

*1：特記しない限り①QW 及び②Q2W 投与時の本薬の用量は、それぞれ①初回は 400 mg/m²、2 回目以降は 250 mg/m² 及び②500 mg/m²、*2：用量は特定されなかった、*3：QW 投与群に対する Q2W 投与群のハザード比、*4：申請者が各患者のデータを入手可能であった化学療法歴のない RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬 Q2W 投与又は本薬 QW 投与の有効性等を検討した本薬承認後に実施された臨床試験及び非介入研究が対象（文献番号 1 の試験成績が含まれる）とされた、*5：MEDLINE 等を用いて、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して本薬 Q2W 投与と本薬 QW 投与の有効性及び安全性を前向きに比較した試験として、文献番号 1、4、5 及び 15 が抽出された、*6：PubMed 及び RightFind を用いて、KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、本薬 500 mg/m² 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験が抽出され、KRAS 遺伝子野生型の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 FOLFIRI との併用で本薬 QW 投与の有効性及び安全性等を検討した国際共同Ⅲ相試験（CRYSTAL 試験、N Engl J Med. 2009; 360: 1408-17）と比較検討された（文献番号 1 及び 12 が含まれる）、*7：文献番号 14 が含まれる。

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Invest New Drugs 2012; 30: 787-93 : 1/30 例（肺炎 1 例）の死亡が認められた。

【頭頸部癌】

申請者より、頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与の有効性等を検討した使用実態に関する以下の 5 報の公表論文等が提出され、それらの概要は表 2 のとおりであった。

- MEDLINE、EMBASE、BIOSIS、SCISEARCH、DRUGU 及び CAPLUS (2021 年 8 月 23 日時点) を用いて、頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与¹⁾に関連する検索条件で抽出された公表論文のうち、下記のいずれにも合致する 2 報の公表論文 (文献番号 1、2) 。
 - 有効性に関する評価結果が記載されている。
 - 海外からの報告については Q2W 投与及び QW 投与の両方の検討が行われている。
- PubMed 及び RightFind を用いて、頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与に関連する検索条件で抽出された公表論文のうち、2007 年から 2020 年の間に報告された臨床試験に関する 2 報の公表論文 (文献番号 3、4) 。
- 本邦における頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与に関連する報告として、1 報の学会報告 (文献番号 5) 。

表 2 頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与の有効性が検討された公表論文等

文献番号	標題	公表論文等	対象患者/介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
1	Observational, prospective, phase 4 study in patients with first-line recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and platinum-based therapy: DIRECT	Cancer Reports 2021; e1467	化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 / 非介入研究	①39 ②33	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用で本薬 QW*2 を静脈内投与後、維持療法として本薬を① Q2W*2 又は② QW*2 で静脈内投与	12 カ月 PFS 率： ①27.5% ②18.2% 12 カ月 OS 率： ①77% ②62.6%
2	Maintenance therapy with biweekly cetuximab: optimizing schedule can preserve activity and improves compliance in advanced head and neck cancer	Oncology 2018; 95: 353-9	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与後に増悪が認められない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 / 臨床試験及び非介入研究	①36 ②36	本薬を① Q2W 又は② QW で静脈内投与	奏効率： ①19% ②17%
3	A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m ² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer	J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 1391-8	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 / 臨床試験	①35 ②26	本薬を① Q2W 又は② Q2W*3 で静脈内投与	奏効率： ①11% ②8%
4	A randomized phase II network trial of tivantinib plus cetuximab versus cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma	Cancer 2020; 126: 2146-52	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者 / 臨床試験	①40 ②38	① tivantinib との併用で本薬を Q2W 又は②本薬単独で Q2W で静脈内投与	奏効率： ①7.5% ②7.9%
5	Biweekly administration of cetuximab in Japanese patients with recurrent of metastatic head and neck cancer	日本臨床腫瘍学会 2022: P51-8	本薬を含む化学療法中の再発又は遠隔転移を有する日本人頭頸部癌患者 / 非介入研究	5	維持療法として本薬を Q2W で静脈内投与	—

*1：特記しない限り①QW 及び②Q2W 投与時の本薬の用量は、それぞれ①初回は 400 mg/m²、2 回目以降は 250 mg/m² 及び② 500 mg/m²、*2：用量は特定されなかった、*3：用量は本薬 750 mg/m²

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Cancer 2020; 126: 2146-52 : tivantinib 併用群 2/40 例（肺炎/肺感染症、敗血症各 1 例）の死亡が認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本薬の用法・用量の公知性について

機構は、以下に示す検討の結果、結腸・直腸癌及び頭頸部癌に対する本申請に係る用法・用量については、医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.1 有効性について

申請者は、本申請に係る用法・用量における結腸・直腸癌及び頭頸部癌に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内外の結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与の有効性等が検討された公表論文（7.1.2 参照）を踏まえると、本薬 QW 投与と Q2W 投与の間で有効性に明確な差異はなく、海外における承認状況（1.2 参照）、並びに国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容（7.1.1 参照）を考慮すると、本申請に係る用法・用量における本薬の有効性は医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

国内外の結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与の有効性等が検討された公表論文（7.1.2 参照）で報告されている、本薬 Q2W 投与時に認められた主な有害事象は、皮膚障害、低マグネシウム血症、下痢等であり、いずれも既知の事象であった。

以上より、結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与に際し、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p><効能共通> 通常、成人には週1回、以下の用量を1週間間隔もしくは2週間間隔で投与する。</p> <p><u>1週間間隔投与：</u> セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400 mg/m²（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250 mg/m²（体表面積）を1時間かけて1週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>2週間間隔投与：</u> セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m²（体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本薬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。 infusion reaction 発現時の調節基準について。 皮膚障害発現時の調節基準について。* 本薬の投与時には、10 mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。 <p><RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 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、本薬の上乗せによる延命効果は検証されていない。 本薬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。 <p><頭頸部癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 本薬の2週間間隔投与では、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。

*：本薬 Q2W 投与に係る内容の追記

機構は、「7.R.1 本薬の用法・用量の公知性について」の項及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下表のように整備して設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p><u>1週間間隔投与の場合：</u> 通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400 mg/m²（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250 mg/m²（体表面積）を1時間かけて1週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>2週間間隔投与の場合：</u> 通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m²（体表面積）を2時間かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本薬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。 infusion reaction 発現時の調節基準について。 皮膚障害発現時の調節基準について。* 本薬の投与時には、10 mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。 <p><RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 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、本薬の上乗せによる延命効果は検証されていない。 本薬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。 <p><頭頸部癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 2週間間隔投与の場合、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。

*：本薬 Q2W 投与に係る内容の追記

7.R.2.1 本薬の用法・用量について

申請者は、結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

国内外の結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与の有効性等が検討された公表論文（7.1.2 参照）において、主な本薬の用法・用量は、本薬 500 mg/m² Q2W 投与であり、当該公表論文の

結果に基づいて、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、結腸・直腸癌患者及び頭頸部癌患者に対する本薬 Q2W 投与が推奨されている（7.1.1 参照）。

以上より、本薬の申請用法・用量を設定した。なお、頭頸部癌に対して本薬を使用する場合には、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用する旨を注意喚起しているものの、以下の点を考慮すると、本薬 Q2W 投与時の放射線療法との併用投与の有効性及び安全性は医学薬学上公知ではないと考えること等から、用法・用量に関連する注意の項において、本薬 Q2W 投与の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注意喚起する。

- 公表論文等が極めて限られていること。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて推奨されていないこと。
- 承認されている国又は地域はないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量及び放射線療法との併用に係る注意喚起について、以下のように整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

1 週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 2 週間間隔投与の場合、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。

7.R.2.2 皮膚障害発現時の本薬の用量調節について

申請者は、皮膚障害発現時における本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

本薬 Q2W 投与の有効性等が検討された複数の公表論文（Ann Oncol 2013; 24: 1769-77 等）において、皮膚障害発現時の Q2W 投与における本薬の用量は、既承認の QW 投与時との用量比が保たれるよう設定されていた。当該設定に従うことにより本薬は忍容可能であった旨が報告されていることから、当該設定に基づき本薬 Q2W 投与における皮膚障害発現時における用量調節基準として追加する。

機構は上記の申請者の説明を了承し、皮膚障害発現時における本薬の用量調節について、下表のように、設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

用量調節の目安

Grade 3 以上の皮膚症状の発現回数	本薬の投与	投与延期後の状態	本薬の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2 以下に回復	A : 200 mg/m ² で投与継続
			B : 250 mg/m ² で投与継続
			C : 500 mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
2 回目の発現時	投与延期	Grade 2 以下に回復	A : 150 mg/m ² で投与継続
			B : 200 mg/m ² で投与継続
			C : 400 mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
3 回目の発現時	投与延期	Grade 2 以下に回復	A : 投与中止
			B : 150 mg/m ² で投与継続
			C : 300 mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
4 回目の発現時	投与中止		

A : QW 投与で放射線療法との併用の場合、B : QW 投与で放射線療法との併用以外の場合、C : Q2W 投与の場合 Grade は NCI-CTC に準じる。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

結腸・直腸癌及び頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与において認められた有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと (7.R.1.2 参照) から、現時点で結腸・直腸癌及び頭頸部癌患者を対象とした本薬の Q2W 投与に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料 (公表論文等) から、本薬 Q2W 投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年8月4日

申請品目

[販売名] アービタックス注射液 100 mg
[一般名] セツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] メルクバイオフーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 本薬の用法・用量の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 本薬の用法・用量の公知性について」の項における検討の結果、結腸・直腸癌及び頭頸部癌に対する本薬 Q2W 投与の用法・用量は医学薬学上公知であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。（皮膚障害発現時の調節基準の詳細については、審査報告(1)の「7.R.2.2 皮膚障害発現時の本薬の用量調節について」の項参照）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>1 週間間隔投与の場合： 通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2 週間間隔投与の場合： 通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>< 効能共通 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本薬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。 infusion reaction 発現時の調節基準について。 皮膚障害発現時の調節基準について。 本薬の投与時には、10 mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。 <p>< RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 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、本薬の上乗せによる延命効果は検証されていない。 本薬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。 <p>< 頭頸部癌 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 2 週間間隔投与の場合、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2. 総合評価

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

[効能・効果] (変更なし)

RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
頭頸部癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

1 週間間隔投与の場合：

通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は 400 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 週間間隔投与の場合：

通常、成人には、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、500 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。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。

[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・効果に関連する注意] (取消線部削除)

<効能共通>

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. 「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・用量に関連する注意] (下線部追加)

<効能共通>

1. 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。
2. 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。
3. 重度 (Grade 3 以上^{注)}) の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。

用量調節の目安

Grade 3 以上 ^{注)} の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2 ^{注)} 以下に回復	A : 200 mg/m ² で投与継続 B : 250 mg/m ² で投与継続 <u>C : 500 mg/m² で投与継続</u>
		回復せず	投与中止
2 回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^{注)} 以下に回復	A : 150 mg/m ² で投与継続 B : 200 mg/m ² で投与継続 <u>C : 400 mg/m² で投与継続</u>
		回復せず	投与中止
3 回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^{注)} 以下に回復	A : 投与中止 B : 150 mg/m ² で投与継続 <u>C : 300 mg/m² で投与継続</u>
		回復せず	投与中止
4 回目の発現時	投与中止		

A : 1 週間間隔投与で放射線療法との併用の場合、B : 1 週間間隔投与で放射線療法との併用以外の場合、
C : 2 週間間隔投与の場合

注) Grade は NCI-CTC に準じる。

4. 本剤の投与時には、10 mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。

<RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

5. 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。
6. 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。

<頭頸部癌>

7. 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。
8. 2 週間間隔投与の場合、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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BRAF V600E 変異		BRAF の 600 番目のバリンがグルタミン酸に置換された変異
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FOLFIRI		5-FU、LV (又は l-LV) 及び CPT-11 の併用
FOLFOX		5-FU、LV (又は l-LV) 及び L-OHP の併用
FOLFOXIRI		5-FU、LV (又は l-LV)、L-OHP 及び CPT-11 の併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
KRAS 遺伝子		v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
LV		ホリナート
l-LV		レボホリナート
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NRAS 遺伝子		神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RAS 遺伝子		ラット肉腫ウイルスがん遺伝子
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
XELOX		L-OHP 及びカペシタビンの併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (大腸癌)		大腸癌治療ガイドライン医師用 大腸癌研究会編
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		セツキシマブ (遺伝子組換え)