

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ベクティビックス点滴静注 100mg
②ベクティビックス点滴静注 100mg「タケダバイオ」
[一 般 名] パニツムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ①武田薬品工業株式会社
②武田バイオ開発センター株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 22 年 2 月 10 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] ①ベクティビックス点滴静注100mg、②ベクティビックス点滴静注100mg「タケダバイオ」
[一 般 名] パニツムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ①武田薬品工業株式会社、②武田バイオ開発センター株式会社
[申 請 年 月 日] 平成20年6月30日
[剤 形・含 量] 1バイアル中にパニツムマブ（遺伝子組換え）を100mg含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[アミノ酸配列]

Asp - Ile - Gln - Met - Thr - Gln - Ser - Pro - Ser - Ser - Leu - Ser - Ala - Ser - Val - Gly - Asp - Arg - Val - Thr -
Ile - Thr - Cys - Gln - Ala - Ser - Gln - Asp - Ile - Ser - Asn - Tyr - Leu - Asn - Trp - Tyr - Gln - Gln - Lys - Pro -
Gly - Lys - Ala - Pro - Lys - Leu - Leu - Ile - Tyr - Asp - Ala - Ser - Asn - Leu - Glu - Thr - Gly - Val - Pro - Ser -
Arg - Phe - Ser - Gly - Ser - Gly - Ser - Gly - Thr - Asp - Phe - Thr - Phe - Thr - Ile - Ser - Ser - Leu - Gln - Pro -
Glu - Asp - Ile - Ala - Thr - Tyr - Phe - Cys - Gln - His - Phe - Asp - His - Leu - Pro - Leu - Ala - Phe - Gly - Gly -
Gly - Thr - Lys - Val - Glu - Ile - Lys - Arg - Thr - Val - Ala - Ala - Pro - Ser - Val - Phe - Ile - Phe - Pro - Pro -
Ser - Asp - Glu - Gln - Leu - Lys - Ser - Gly - Thr - Ala - Ser - Val - Val - Cys - Leu - Leu - Asn - Asn - Phe - Tyr -
Pro - Arg - Glu - Ala - Lys - Val - Gln - Trp - Lys - Val - Asp - Asn - Ala - Leu - Gln - Ser - Gly - Asn - Ser - Gln -
Glu - Ser - Val - Thr - Glu - Gln - Asp - Ser - Lys - Asp - Ser - Thr - Tyr - Ser - Leu - Ser - Ser - Thr - Leu - Thr -
Leu - Ser - Lys - Ala - Asp - Tyr - Glu - Lys - His - Lys - Val - Tyr - Ala - Cys - Glu - Val - Thr - His - Gln - Gly -
Leu - Ser - Ser - Pro - Val - Thr - Lys - Ser - Phe - Asn - Arg - Gly - Glu - Cys¹

軽鎖

分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：1（重鎖Cys222－軽鎖Cys214）

Gln* - Val - Gln - Leu - Gln - Glu - Ser - Gly - Pro - Gly - Leu - Val - Lys - Pro - Ser - Glu - Thr - Leu - Ser - Leu - Thr - Cys - Thr - Val - Ser - Gly - Gly - Ser - Val - Ser - Ser - Gly - Asp - Tyr - Tyr - Trp - Thr - Trp - Ile - Arg - Gln - Ser - Pro - Gly - Lys - Gly - Leu - Glu - Trp - Ile - Gly - His - Ile - Tyr - Tyr - Ser - Gly - Asn - Thr - Asn - Tyr - Asn - Pro - Ser - Leu - Lys - Ser - Arg - Leu - Thr - Ile - Ser - Ile - Asp - Thr - Ser - Lys - Thr - Gln - Phe - Ser - Leu - Lys - Leu - Ser - Ser - Val - Thr - Ala - Ala - Asp - Thr - Ala - Ile - Tyr - Tyr - Cys - Val - Arg - Asp - Arg - Val - Thr - Gly - Ala - Phe - Asp - Ile - Trp - Gly - Gln - Gly - Thr - Met - Val - Thr - Val - Ser - Ser - Ala - Ser - Thr - Lys - Gly - Pro - Ser - Val - Phe - Pro - Leu - Ala - Pro - Cys - Ser - Arg - Ser - Thr - Ser - Glu - Ser - Thr - Ala - Ala - Leu - Gly - Cys - Leu - Val - Lys - Asp - Tyr - Phe - Pro - Glu - Pro - Val - Thr - Val - Ser - Trp - Asn - Ser - Gly - Ala - Leu - Thr - Ser - Gly - Val - His - Thr - Phe - Pro - Ala - Val - Leu - Gln - Ser - Ser - Gly - Leu - Tyr - Ser - Leu - Ser - Ser - Val - Val - Thr - Val - Pro - Ser - Ser - Asn - Phe - Gly - Thr - Gln - Thr - Tyr - Thr - Cys - Asn - Val - Asp - His - Lys - Pro - Ser - Asn - Thr - Lys - Val - Asp - Lys - Thr - Val - Glu - Arg - Lys - Cys - Cys¹ - Val - Glu - Cys² - Pro - Pro - Cys³ - Pro - Ala - Pro - Pro - Val - Ala - Gly - Pro - Ser - Val - Phe - Leu - Phe - Pro - Pro - Lys - Pro - Lys - Asp - Thr - Leu - Met - Ile - Ser - Arg - Thr - Pro - Glu - Val - Thr - Cys - Val - Val - Val - Asp - Val - Ser - His - Glu - Asp - Pro - Glu - Val - Gln - Phe - Asn - Trp - Tyr - Val - Asp - Gly - Val - Glu - Val - His - Asn - Ala - Lys - Thr - Lys - Pro - Arg - Glu - Glu - Gln - Phe - Asn - Ser - Thr - Phe - Arg - Val - Val - Ser - Val - Leu - Thr - Val - Val - His - Gln - Asp - Trp - Leu - Asn - Gly - Lys - Glu - Tyr - Lys - Cys - Lys - Val - Ser - Asn - Lys - Gly - Leu - Pro - Ala - Pro - Ile - Glu - Lys - Thr - Ile - Ser - Lys - Thr - Lys - Gly - Gln - Pro - Arg - Glu - Pro - Gln - Val - Tyr - Thr - Leu - Pro - Pro - Ser - Arg - Glu - Glu - Met - Thr - Lys - Asn - Gln - Val - Ser - Leu - Thr - Cys - Leu - Val - Lys - Gly - Phe - Tyr - Pro - Ser - Asp - Ile - Ala - Val - Glu - Trp - Glu - Ser - Asn - Gly - Gln - Pro - Glu - Asn - Asn - Tyr - Lys - Thr - Thr - Pro - Pro - Met - Leu - Asp - Ser - Asp - Gly - Ser - Phe - Phe - Leu - Tyr - Ser - Lys - Leu - Thr - Val - Asp - Lys - Ser - Arg - Trp - Gln - Gln - Gly - Asn - Val - Phe - Ser - Cys - Ser - Val - Met - His - Glu - Ala - Leu - His - Asn - His - Tyr - Thr - Gln - Lys - Ser - Leu - Ser - Leu - Ser - Pro - Gly - Lys**

重鎖

分子内ジスルフィド結合：実線

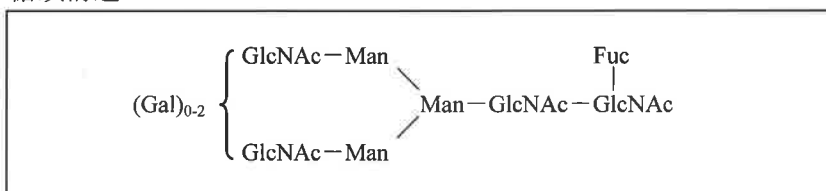
分子間ジスルフィド結合：1（重鎖Cys222－軽鎖Cys214）、2（重鎖Cys225－重鎖Cys225）、3（重鎖Cys228－重鎖Cys228）

Asn：糖鎖結合位置

Gln*：一部ピログルタミン酸へ環化

Lys**：ほぼ完全に欠損

糖鎖構造



Fuc：L-フコース、(Gal)₀₋₂：0、1又は2分子のD-ガラクトース、GlcNAc：D-N-アセチルグルコサミン、Man：D-マンノース

分子式：C₆₃₉₈H₉₈₇₈N₁₆₉₄O₂₀₁₆S₄₈

分子量：約147,000

化学名：

（日本名）ヒト抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体であるIgG2をコードするゲノムDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基（C₁₀₂₈H₁₅₈₈N₂₇₄O₃₃₆S₆；分子量：23,353.63）からなる軽鎖

2分子及び445個のアミノ酸残基 ($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$; 分子量: 48,811.47) からなる重鎖2分子より構成される糖タンパク質 (分子量: 約147,000) であり、重鎖サブユニットの主成分はC末端のリジンを欠く。

(英 名) Glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) consisting of two molecules of light chain each containing 214 amino acid residues ($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$; molecular weight: 23,353.63) and two molecules of heavy chain each containing 445 amino acid residues ($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$; molecular weight: 48,811.47), produced in Chinese hamster ovary cells transfected with genomic DNA encoding IgG2, human anti-human epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. The expected heavy chain C-terminal lysine residue is almost entirely processed.

[特 記 事 項] なし

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

審査結果

平成22年2月10日

- [販 売 名] ①ベクティビックス点滴静注100mg、②ベクティビックス点滴静注100mg「タケダバイオ」
[一 般 名] パニツムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ①武田薬品工業株式会社、②武田バイオ開発センター株式会社
[申 請 年 月 日] 平成20年6月30日
[審 査 結 果]

提出された資料から、*KRAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本薬の有効性は示され、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判断する。なお、皮膚障害、間質性肺疾患、infusion reaction、電解質異常、心臓障害等の安全性及び有効性に関する情報については、製造販売後調査において更なる検討も必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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した。

- [効能・効果] *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
[用法・用量] 通常、成人には 2 週間に 1 回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 6mg/kg（体重）を 60 分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 22 年 1 月 14 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ベクティビックス点滴静注用100mg/5mL
②ベクティビックス「タケダバイオ」点滴静注用100mg/5mL
- [一 般 名] パニツムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] ①武田薬品工業株式会社
②武田バイオ開発センター株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成20年6月30日
- [剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にパニツムマブ（遺伝子組換え）を100mg含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 進行・再発の結腸・直腸癌
- [申請時用法・用量] 通常、成人に対して、パニツムマブとして1回 6mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の症状に応じて適宜減量する。

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

上皮細胞増殖因子（Epidermal Growth Factor : EGF）やトランスフォーミング増殖因子（Transforming Growth Factor : TGF）- α 等のリガンドが ErbB（別名 : Her）ファミリーに属する EGF 受容体（EGF Receptor : EGFR（別名 : ErbB1 又は Her1））に結合すると、EGFR はホモ二量体又は他の ErbB ファミリー受容体とヘテロ二量体を形成し、その下流の細胞内シグナル伝達系を活性化すると考えられている。この EGFR を介したシグナル伝達は、腫瘍細胞の増殖、遊走、間質浸潤、アポトーシス抵抗性や腫瘍組織における血管新生に関与すると考えられている。

パニツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Abgenix 社及び Immunex 社（両社ともに現 Amgen 社）により創製された、ヒト EGFR に対する免疫グロブリン（以下、「Ig」）G2 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、EGFR に結合することで内在性リガンドの EGFR への結合とその後続く EGFR を介したシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本薬と同様の EGFR を標的とするヒト/マウスキメラ型抗体医薬品として、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）が、「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、本薬承認申請後の 2008 年 7 月に承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外における本薬の臨床開発は、1999 年 1 月より米国において、EGFR 陽性の固形癌患者を対象とした第 I 相試験（20030138 試験）から開始された。その後、2002 年 3 月からフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」）又はオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）の治療歴を有する EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第 II 相試験（20025405 試験）が実施され、2004 年 1 月からはフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP の治療歴を有する EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本薬単独投与による第 III 相比較試験（20020408 試験）が実施された。

欧米において、20020408 試験の成績に基づき、2006 年 3 月（米国）及び 4 月（EU）にお

いて本薬の承認申請がなされ、米国では同年9月に「Vectibix is indicated for the treatment of EGFR-expressing, metastatic colorectal carcinoma with disease progression on or following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.」、また EU では 2007 年 12 月に「Vectibix is indicated as monotherapy for the treatment of patients with EGFR expressing metastatic colorectal carcinoma with non-mutated (wild-type) *KRAS* after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.」を効能・効果としてそれぞれ承認された。なお、2009 年 12 月時点で、本薬は転移性結腸・直腸癌に関する効能・効果にて 34 の国又は地域で承認されている。

本邦では、海外第Ⅲ相試験（20020408 試験）実施中の 20 年 月 から、固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（0192 試験）が開始され、米国での承認申請後の 2006 年 4 月からフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP の治療歴を有する EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本薬単独投与による第Ⅱ相試験（20050216 試験）が実施された。

今般、当該国内試験及び海外 20020408 試験の成績に基づき、本薬の承認申請がなされた。また、転移性結腸・直腸癌患者の一次治療例及び二次治療例をそれぞれ対象として承認申請時に実施中であった、①フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ホリナートカルシウム（以下、「LV」）及び L-OHP の併用レジメン（FOLFOX4）と本薬との併用投与による海外第Ⅲ相比較試験（20050203 試験）、並びに②5-FU、LV 及び CPT-11 の併用レジメン（FOLFIRI）と本薬との併用投与による本邦を含む国際共同第Ⅲ相試験（20050181 試験）の成績が追加提出されている。

本薬は『ベクティビックス点滴静注用 100mg/5mL』及び『ベクティビックス「タケダバイオ」点滴静注用 100mg/5mL』を販売名として承認申請がなされたが、申請者は医療事故防止の観点から『ベクティビックス点滴静注 100mg』及び『ベクティビックス点滴静注 100mg 「タケダバイオ」』に変更するとしている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒト型抗ヒト EGFR モノクローナル抗体である IgG2 をコードするゲノム DNA を導入した Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞から産生され、214 個のアミノ酸残基 ($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$ 、分子量：23,353.63) からなる軽鎖 2 分子及び 445 個のアミノ酸残基 ($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$ 、分子量：48,811.47) からなる重鎖 2 分子から構成される糖タンパク質である（分子量：約 147,000）。本薬は分子内に 18 本のジスルフィド結合を有し、重鎖 295 番目のアスパラギン残基の約 % に N-結合型糖鎖が結合している。また、重鎖の約 % は C 末端リジン残基を欠失し、重鎖の N 末端グルタミン残基の % ～ % はピログルタミル化している。

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

EGFR を発現する A431 細胞を免疫したマウス (XenoMouse™ II) 由来の脾臓及びリンパ節リンパ球を NS0-bcl2 ミエローマ細胞と融合し、ハイブリドーマが作製された。酵素免疫測定法（以下、「ELISA 法」）を用いて、抗 EGFR 抗体を発現するハイブリドーマ E7.6 を選択した後、限界希釈法でサブクローニングし、ハイブリドーマ E7.6.3 が作製された。

ハイブリドーマ E7.6.3 より抽出した RNA から作製した重鎖の可変領域をコードする cDNA を挿入した EGFR ベクター、ヒト胎盤ゲノムライブラリーから作製したヒト Igγ-2 定常領域をコードする DNA 断片を挿入した ベクター及び ベクターから、EGFr ベクターが構築された。また、ハイブリドーマ E7.6.3 より抽出した RNA から作製した軽鎖の全領域をコードする cDNA を挿

入した EGFR [] 及び [] ベクターから EGFr [] ベクターが構築された。EGFr [] ベクターから作製した重鎖をコードする DNA 断片を [] ベクターに挿入した後、EGFr [] ベクターから作製した軽鎖をコードする DNA 断片を挿入し、[] EGFr [] が構築された。

[] EGFr [] を [] 法で CHO 細胞に導入し、メトトレキサート（以下、「MTX」）を用いた限界希釈法により、[] EGFr [] 導入細胞が選択され、[] EGFr [] 導入細胞の中から本薬の生産能を指標に、マスターセルバンク（以下、「MCB」）作製用プレバンクが作製された。プレバンクを無血清培地で継代培養して MCB が調製され、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（下表）が実施され、MCB から起算して細胞数倍加レベルが [] までの遺伝的安定性が確認された。

セルバンク等における特性解析結果

試験項目	判定基準	結果			
		MCB	WCB ^{*2}		CAL
		Lot A*	Lot B*	Lot C*	Lot D*
DNA 塩基配列	予測される重鎖及び軽鎖の DNA 塩基配列と一致	一致	一致	一致	一致
タンパク質生産量 ^{*1}	[] pg/細胞/日以上	[] ± []	[] ± []	[] ± []	[] ^{*3}
培養細胞の同定と特性	ハムスター由来	ハムスター由来	ハムスター由来	ハムスター由来	ハムスター由来
セルバンクの生存率	生存率を測定	[] %	[] %	[] %	[]
挿入 DNA パターン解析	重鎖及び軽鎖遺伝子の挿入を確認	重鎖及び軽鎖遺伝子の挿入を確認	NT	NT	重鎖及び軽鎖遺伝子の挿入を確認
DNA コピー数	細胞あたりのコピー数を測定	軽鎖： [] 重鎖： []	NT	NT	軽鎖： [] 重鎖： []

NT：未実施

*1：プロテイン A 液体クロマトグラフィーにより測定（平均値±標準偏差）。MCB 及び WCB は培養 [] 日目、CAL は培養 [] 日目の値を示す。

*2：Lot B*と Lot C*は MCB からの調製方法が異なる。承認後の製造では、Lot B*から使用され、その後 Lot C*が使用される予定である。

*3：測定回数は [] 回

また、下表に示す純度試験が実施され、MCB の透過型電子顕微鏡検査において非感染性の A 型及び C 型レトロウイルス様粒子が観察されたことを除き、実施された試験項目の範囲で非ウイルス性感染物質及び外来性ウイルスの混入がないことが確認された。

セルバンク等における純度試験結果

試験項目		判定基準	結果			
			MCB	WCB ^{*7}		CAL
			Lot A*	Lot B*	Lot C*	Lot D*
細菌発育阻止及び真菌発育阻止試験		発育阻止能を認めない ^{*6}	適合	NT	NT	適合
無菌試験（直接法）		発育を認めない	適合	適合	適合	適合
マイコプラズマ否定試験 （ヘキスト染色法及び細胞培養法）		陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
ウイルス試験	延長 S ⁺ L ⁻ アッセイ ^{*1}	感染性を認めない	適合	NT	NT	適合
	逆転写酵素 （Mg ²⁺ 及び Mn ²⁺ 依存性活性）	・B 型及び D 型の酵素活性を認めない ・C 型の酵素活性を測定	逆転写酵素活性は認められなかった	NT	NT	逆転写酵素活性は認められなかった
	透過型電子顕微鏡検査	ウイルス様粒子又は他の微生物の有無を確認	A 型及び C 型レトロウイルス様粒子が認められた	NT	NT	認められなかった
	<i>in vitro</i> ウイルス試験 ^{*2}	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	<i>in vivo</i> ウイルス試験 ^{*3}	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	マウス抗体産生試験 ^{*4}	陰性	陰性	NT	NT	NT
ハムスター抗体産生試験 ^{*5}		陰性	陰性	NT	NT	NT

NT：未実施

*1： *in vitro* ミンク S⁺L⁻フォーカスアッセイによる異種指向性レトロウイルスの検出

*2： 指標細胞；2 倍体培養ヒト肺細胞、サル腎細胞、ウシ腎細胞、ヒト上皮性悪性腫瘍細胞、スイスウマ胎児線維芽細胞及び CHO 細胞

*3： 接種動物；哺乳及び成体マウス、並びに成体モルモット

*4： 試験対象ウイルス；エクトロメリア、マウス脳脊髄炎ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ハンタウイルス、マウス微小ウイルス、マウスアデノウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、ポリオーマウイルス、レオウイルス 3 型、センダイウイルス、マウスロタウイルス、マウス唾液腺ウイルス、K ウイルス、マウス胸腺ウイルス及び乳酸脱水素酵素ウイルス

*5： 試験対象ウイルス；リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、センダイウイルス及び SV5

*6： 被験試料を含む容器中の増殖が被験試料を含まない容器での増殖と肉眼的に同等であれば、被験試料に細菌発育阻止能及び真菌発育阻止能はないと判定。

*7： Lot B*と Lot C*は MCB からの調製方法が異なる。承認後の製造では、Lot B*から使用され、その後 Lot C*が使用される予定である。

MCB 及び WCB は、複数の施設において液体窒素フリーザーの気相中（ ℃以下）で保存される。保存中の安定性は、バイアル解凍後 日目の を最低 年毎に評価することにより確認することとされている。

WCB の更新は、残存バイアル数が 年間の製造に満たなくなった場合、生産量の需要に応じて決定され、WCB（Lot C*）の調製手順に従って MCB から調製される。WCB の更新の際には、DNA 塩基配列、タンパク質生産量、培養細胞の同定と特性、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及び *in vivo* ウイルス試験により、WCB としての適格性が確認される。なお、将来的な生産に対して十分量の MCB が確保されていることから、MCB の更新予定はない。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

細胞培養工程

① WCB バイアルの解凍

② 細胞培養 1

ステップ 1～4 フラスコ培養

装置： mL、 mL、 L 及び L フラスコ

培地： 増殖培地

(における が から を
で、 又は)

ステップ 5

装置： L フラスコ

工程内管理試験

③ 細胞培養 2

ステップ 1～3 バイオリアクター培養

装置： L、 L 及び L バイオリアクター

培地： 増殖培地

ステップ 4 バイオリアクター培養

装置： kL バイオリアクター

培地： 培地

④ 細胞培養 3 (生産培養) 【重要工程】

： の (プレハーベスト)

装置： kL バイオリアクター

培地： 培地

工程内管理試験

(プレハーベストに対して)

- ・ バイオバーデン
- ・ マイコプラズマ否定試験
- ・ *in vitro* ウイルス試験
- ・ マウス微小ウイルス試験

⑤ ハーベスト

装置： フィルター及び フィルター

精製工程

① 精製 1 クロマトグラフィー 【重要工程】

装置： レジン ()

② ウイルス不活化 【重要工程】

pH： ～

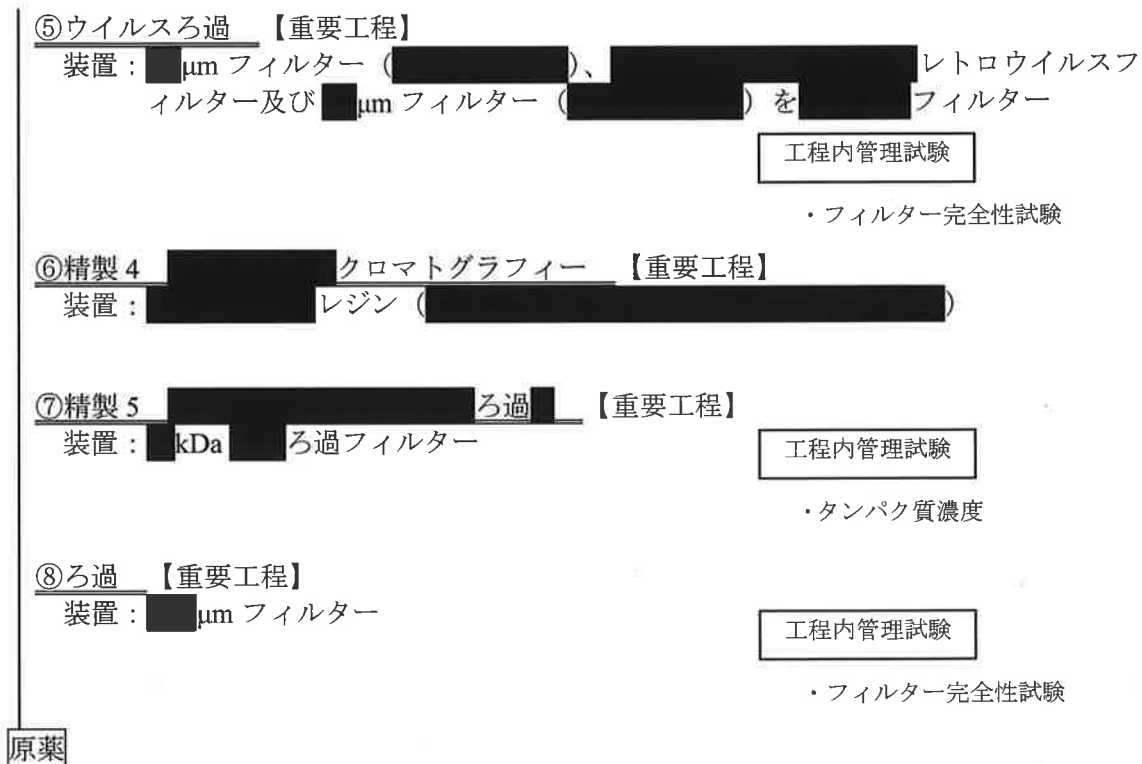
処理時間： ～ 分

③ 精製 2 クロマトグラフィー 【重要工程】

装置： レジン (レジン)

④ 精製 3 ろ過

装置： kDa ろ過フィルター



実生産スケールの原薬 $\blacksquare$ ロットを用いて、プロセスバリデーションが実施され、下表に示すいずれの試験項目についても設定された管理値を満たすことが確認された。また、パイロット又は実生産スケールで、ウイルスろ過工程及びろ過工程における $\blacksquare$ のバリデーションが実施され、 $\blacksquare$ 回までの $\blacksquare$ が可能であることが確認された。

プロセスバリデーションにおける各製造工程の試験項目

製造工程	試験項目
WCB バイアルの解凍	解凍時の生存細胞密度、解凍時の細胞生存率
細胞培養 (ステップ I)	の細胞生存率、細胞倍加時間
細胞培養 (ステップ I~II)	細胞密度、細胞生存率、細胞倍加時間
細胞培養 (ステップ II)	生存細胞数、細胞生存率、バイオバーデン
細胞培養 (ステップ I~II)	生存細胞密度、細胞生存率、バイオバーデン ^{*1}
細胞培養	細胞生存率、エンドトキシン試験、バイオバーデン ^{*2} 【プレハーベストに対して】 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、延長 S ⁺ L ⁻ アッセイ ^{*3} 、逆転写酵素 (Mg ²⁺ 及び Mn ²⁺ 依存性活性) ^{*3} 、透過型電子顕微鏡検査 ^{*4,5} 、 <i>in vitro</i> ウイルス試験、 <i>in vivo</i> ウイルス試験 ^{*3} 、マウス微小ウイルス試験、培養細胞の同定と特性 ^{*3} 、挿入 DNA パターン解析 ^{*3} 、DNA コピー数 ^{*3}
ハーベスト	、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン
精製 1 クロマトグラフィー	含量、製品由来物質 A*含量、宿主細胞由来タンパク質含量、含量、収率、エンドトキシン試験 ^{*6} 、バイオバーデン ^{*6}
ウイルス不活化	及びの、収率、エンドトキシン試験 ^{*6} 、バイオバーデン ^{*6}
精製 2 クロマトグラフィー	含量、製品由来物質 A*含量、宿主細胞由来タンパク質含量、含量、の及び、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン ^{*6}
精製 3 ろ過	ろ過の及び、タンパク質濃度、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン ^{*6}
ウイルスろ過	フィルター完全性試験、タンパク質濃度 ^{*5} 、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン ^{*6}
精製 4 クロマトグラフィー	宿主細胞由来タンパク質含量、の及び、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン ^{*6}
精製 5 ろ過	ろ過の及び ^{*5} 、タンパク質濃度、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン ^{*6}
ろ過	ろ過 ^{*5} 、フィルター完全性試験、タンパク質濃度、収率、エンドトキシン試験、バイオバーデン

*1: に実施された。なお、ステップ I ではにも実施された。

*2: にも実施された。

*3: ロットで実施

*4: ロットで実施

*5: 結果報告

*6: 精製、ウイルス不活化又はウイルスろ過直前の工程中間体に対しても実施された。

精製工程における不純物の除去能が実生産スケールで評価され、製造工程由来不純物（宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA、及び）（以下、「」）、及び目的物質由来不純物（凝集体及び製品由来物質 A*）が、恒常的に十分に除去されることが確認された。

クロマトグラフィー用レジンの使用回数限度が実生産スケールで検討され、クロマトグラフィー用レジンは回、クロマトグラフィー用レジンは回、クロマトグラフィー用レジンは回使用可能であることが確認された。また、各レジンをそれぞれ、サイクル毎に洗浄することで、効率的に残存物を除去することも確認された。

工程中間体は、以下の保存条件及び保存期間で安定であることが確認された（下表）。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

工程中間体の保存条件及び保存期間

工程中間体	保存 (～℃)	保存 (～℃)
クロマトグラフィー	日間	日間
クロマトグラフィー 保管液	日間	日間
ウイルス不活化中和保管液	日間	日間
クロマトグラフィー 保管液	時間	日間
クロマトグラフィー 保管液	日間	日間
ろ過 保管液	日間	日間
ウイルスろ過保管液	日間	日間
クロマトグラフィー 保管液	日間	日間
ろ過 保管液	日間	日間

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。なお、細胞培養工程において大腸菌由来の [] が使用されているが、[] の製造工程では動物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、非ウイルス性感染物質及び外来性ウイルスの混入は認められていない（「(1) 2) セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、プレハーベストに対して、パイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を確認するため、4つのモデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのモデルウイルスも精製工程で十分に除去されることが示された（下表）。なお、クロマトグラフィー工程については、未使用及び使用後のレジンをを用いた試験が実施され、未使用レジンと使用后レジンの除去能は同様であることが確認された。

ウイルスクリアランス試験結果

工程	XMuLV	PRV	Reo-3	MMV
クロマトグラフィー	*1	*1	*3	*4
ウイルス不活化（処理時間 分）	*2	*2		
クロマトグラフィー	*3	*3	*3	*3
ウイルスろ過	*2	*2	*2	
クロマトグラフィー	*3	*3	*3	*3
総対数減少係数	≥20.06	≥19.09	≥14.02	5.43

NT：未実施、XMuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、Reo-3：レオウイルス3型、MMV：マウス微小ウイルス

*1：未使用のレジンをを用いた [] 試験及び使用後のレジンをを用いた [] 試験の結果のうち、最低値を示した。未使用のレジンをを用いた [] 試験のうち [] 試験は、[] 法により測定された。

*2：[] 試験の結果のうち、最低値を示した。

*3：未使用のレジンをを用いた [] 試験及び使用後のレジンをを用いた [] 試験の結果のうち、最低値を示した。

*4：未使用のレジンをを用いた [] 試験及び使用後のレジンをを用いた [] 試験の結果のうち、[] 番目に低い値を示した（最低値は、[] 試験の結果の統計学的解析より、例外値と判断された）。

5) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

開発初期の原薬は、[] 社においてハイブリドーマを用いて製造されていた（以下、「ハイブリドーマ製法」）が、原薬増産のため、[] 社（現 [] 社（[]））において CHO 細胞を用いた製造方法（以下、「CHO 製法」）が開発された。CHO 製法の培

養スケールは、パイロットスケール（ 100L ）から 1kL スケールにスケールアップされ、原薬製造が $\blacksquare$ 社（現 $\blacksquare$ 社（ $\blacksquare$ ））（以下、「 $\blacksquare$ 」）に移管された際には、さらに 1kL スケールへスケールアップされた。

ハイブリドーマ製法から CHO 製法（培養スケール： 100L 及び 1kL ）への変更時及び CHO 製法の 1kL スケールから 1kL スケールへのスケールアップ時の主な変更点は下表のとおりである。

製法変更における主な変更点

	ハイブリドーマ製法から CHO 製法（培養スケール： 100L 及び 1kL ）への変更	CHO 製法 1kL スケールから 1kL スケールへの変更
細胞培養工程	・ 宿主細胞の変更 ・ 製造スケールの変更 ・ 細胞培養 $\blacksquare$ の $\blacksquare$ ・ 培地 $\blacksquare$ の変更 ・ $\blacksquare$ 工程における $\blacksquare$ 法の変更 ・ バイオリアクターの $\blacksquare$ 変更 ・ バイオリアクター $\blacksquare$ の $\blacksquare$ の追加 ・ $\blacksquare$ の $\blacksquare$ ろ過工程の削除	・ 製造スケールの変更 ・ バイオリアクター $\blacksquare$ の $\blacksquare$ の追加
精製工程	・ $\blacksquare$ クロマトグラフィー $\blacksquare$ の $\blacksquare$ の変更 ・ $\blacksquare$ クロマトグラフィー工程の追加 ・ $\blacksquare$ ろ過工程で用いる $\blacksquare$ ・ $\blacksquare$ ろ過フィルターの $\blacksquare$ の変更 ・ ウイルスろ過用フィルターを $\blacksquare$ レトロウイルスフィルターに変更 ・ $\blacksquare$ クロマトグラフィー工程を $\blacksquare$ ・ $\blacksquare$ クロマトグラフィー工程に変更 ・ 原薬の $\blacksquare$ の変更 ・ 原薬の保存容器の変更	・ クロマトグラフィー $\blacksquare$ の $\blacksquare$ の変更 ・ $\blacksquare$ ろ過工程で用いる $\blacksquare$ ・ $\blacksquare$ ろ過フィルターの $\blacksquare$ の変更 ・ 原薬の保存容器の変更

下表に示す同等性／同質性評価より、ハイブリドーマ製法原薬と CHO 製法（培養スケール： 100L 及び 1kL ）原薬は品質特性に若干の差異が認められたものの、安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられたことから、両原薬は同等／同質であるとされた。また、下表に示す同等性／同質性評価並びに開発段階で得られた CHO 製法の 1kL スケール原薬 $\blacksquare$ ロット及び 1kL スケール原薬 $\blacksquare$ ロットの出荷判定試験結果のレトロスペクティブな評価より、 1kL スケール原薬と 1kL スケール原薬は同等／同質であるとされた。なお、ハイブリドーマ製法原薬と CHO 製法原薬は同等／同質と考えられたことから、ハイブリドーマ製法原薬及び当該原薬由来の製剤を用いた非臨床及び臨床試験成績も添付資料として提出されている。

同等性／同質性評価項目

	ハイブリドーマ製法原薬と CHO 製法（培養スケール：L 及び kL）原薬の同等性／同質性評価項目	CHO 製法 kL スケール原薬と kL スケール原薬の同等性／同質性評価項目
特性解析	【原薬】 キャピラリー等電点電気泳動、ペプチドマップ、オリゴ糖プロファイル、pH、キャピラリーゲル電気泳動（非還元及び還元）、液体クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、EGFR ELISA 法、EGFR 阻害活性試験、タンパク質濃度、遊離スルフヒドリル解析、近紫外円偏光二色性分析、HCP 含量、宿主細胞由来 DNA 含量、	【原薬】 性状、澄明度、キャピラリー等電点電気泳動、ペプチドマップ、オリゴ糖プロファイル、pH、キャピラリーゲル電気泳動（非還元及び還元）、液体クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、EGFR ELISA 法、EGFR 阻害活性試験、アッセイ、遊離スルフヒドリル解析、近紫外円偏光二色性分析、HCP 含量、宿主細胞由来 DNA 含量、 【製剤】 性状、澄明度、キャピラリー等電点電気泳動、pH、浸透圧、キャピラリーゲル電気泳動（還元）、液体クロマトグラフィー、エンドトキシン試験、無菌試験、実容量、EGFR ELISA 法、EGFR 阻害活性試験、タンパク質濃度
安定性試験	【原薬】苛酷試験（℃、カ月） ^{*1}	【原薬】苛酷試験（℃、カ月） 【製剤】長期保存試験（℃、カ月）
非臨床試験	カニクイザル薬物動態試験（102876 試験）^{*2}、 カニクイザル反復投与毒性試験（102906 試験）^{*3}、組織交差反応性試験（102920 試験）^{*2}	カニクイザル反復投与毒性試験（103917 試験） ^{*5}
臨床試験	海外第 I 相試験（20030138 試験） ^{*3} 、臨床試験での使用実績における安全性比較 ^{*4}	薬物動態試験（20030251 試験）、臨床試験での使用実績における安全性比較 ^{*4}

*1：CHO 製法（培養スケール：L）原薬は標準物質として用いられた。

*2：ハイブリドーマ製法原薬と CHO 製法（培養スケール：L）原薬の比較

*3：ハイブリドーマ製法原薬と CHO 製法（培養スケール：kL）原薬の比較

*4：ハイブリドーマ製法原薬並びに CHO 製法 kL スケール原薬及び kL スケール原薬の比較

(2) 原薬

1) 構造・組成

特性解析として、以下の試験が実施された。

①一次構造

- アミノ酸組成分析、並びに Lys-C 及び Asp-N 消化ペプチドマップ分析より、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及び脱グリコシル化後の Lys-C 消化ペプチドマップ分析より、重鎖の N 末端グルタミン残基の % がピログルタミル化していること及び重鎖の C 末端の約 % はリジンを欠失していることが確認された。

②高次構造

- エルマン法による遊離スルフヒドリル解析より、本薬における全スルフヒドリル基 1mol あたり mol の遊離スルフヒドリル基が確認された。
- 条件下における液体クロマトグラフィー／質量分析より、遊離システイン残基は領域に最も多く、その大半がドメインに存在することが確認された。
- ジスルフィド構造解析（質量分析及びサイズ排除液体クロマトグラフィー（以下、「SE-HPLC」）を法と組み合わせた解析）より、計 18 本のジスルフィド結合の存在が確認された。また、既報の IgG2 モデル（Nature 1969; 221: 145-8）では、ヒンジ領域内のジスルフィド結合は重鎖間で平行に結合しているが、本薬の約 %

は、上記の IgG2 モデルとは異なるジスルフィド結合パターンを有し、主なジスルフィド結合位置は、軽鎖内に 4 本、重鎖内に 10 本、軽鎖と重鎖の間に 2 本及び重鎖間に 2 本であることが示された。なお、当該ジスルフィド結合パターンを有する IgG2 分子はヒト血漿中にも存在し、特別な高次構造ではないと考えられる、と申請者は説明している。

- ・ 近紫外及び遠紫外円偏光二色性分光法より、 β シート構造の割合は、約 ■%と推定された。
- ・ 熱安定性を示差走査熱量測定により解析したところ、最初の熱転移が ■°C で認められ、他の抗体や Fc 含有タンパク質における Fc ドメインのアンフォールディング温度と一致したとされている。なお、■°C を超えると大きな熱転移が認められたが、抗体分子が溶液から不可逆的に析出したことに起因するものと考察されている。

③糖鎖構造

- ・ 糖組成分析及びシアル酸分析の結果、本薬 1mol あたりの中性糖、アミノ糖及びシアル酸含量は、それぞれ ■~■mol、■~■mol 及び ■mol 未満であることが確認された。
- ・ PNGase F 処理により単離した N-結合型糖鎖を順相液体クロマトグラフィー及びレーザー励起蛍光検出器付きキャピラリー電気泳動を用いて解析したところ、■オリゴ糖鎖構造はフコシル化 2 本鎖複合型 (■、■及び■) であり、非フコシル化型 (■、■及び■)、シアリル化オリゴ糖及び■型 (■、■及び■) は■であることが確認された。
- ・ 還元型の質量分析より、O-結合型糖鎖構造はないことが示唆された。

④物理的・化学的性質

i) 電気泳動

- ・ 非還元キャピラリー電気泳動の結果、■つの主要なピークの他に、■つのピークが確認された。主要なピークは重なっており、■は■の■が異なる分子種であると考えられている。また、主要なピーク以外の■つのピークは、■が■つの分子種、■と■が■つの分子種、■が■つの分子種及び■が■つと■が■つの分子種を示すピークであった。
- ・ 還元キャピラリー電気泳動 (以下、「rCE-SDS」) の結果、軽鎖を示すピーク、重鎖を示すピーク及びその他のピークが確認された。その他のピークは、糖が付加した■、■、■の■及び糖鎖の付いていない重鎖を示すピークからなることが確認されている。なお、■は、重鎖の■番目までのアミノ酸残基と、それに続く■の■部が■アミノ酸残基を含む全長■残基のアミノ酸配列を有し、エレクトロスプレーイオン化-四重極/飛行時間型質量分析 (以下、「ESI-qTOF MS」) により測定した実測質量は、アミノ酸配列結果に基づく理論質量と同等であった、と申請者は説明している。また、糖が付加した■及び■の■は微量であること、■は製品由来物質 A* を構成する成分の 1 つであり製品由来物質 A* の生物活性は標準物質と同様と考えられること (「ii) 液体クロマトグラフィー」の項参照)、並びに脱グリコシル化後の生物活性 (■アッセイ) は標準物質と同等と考えられることから、その他のピークの生物活性は標準物質と同様であると考察されている。
- ・ キャピラリー等電点電気泳動の結果、等電点は■~■の範囲であった。

ii) 液体クロマトグラフィー

- ・ ■液体クロマトグラフィー (以下、「■-HPLC」) の結果、■つのピークが確認された。各ピークの生物活性 (EGFR ■阻害活性試験及び■

アッセイ) は、標準物質と同等であることが示された。

- SE-HPLC の結果、単量体を示す主ピーク、凝集体を示すピーク及び製品由来物質 A* を示すピークが確認された。凝集体は、SE-HPLC/ [] で測定したモル質量より、主として二量体であると考えられている。また、凝集体の生物活性 (EGFR [] 阻害活性試験) は、標準物質より低いことが示されている。なお、EGFR [] ELISA 法では、凝集体は標準物質より高い結合活性を示したが、ELISA 法に用いた抗体の認識部位が凝集体には [] 力所あることに起因するものと考察されている。
- 製品由来物質 A* は、完全型 (軽鎖 2 分子及び重鎖 2 分子) に、 [] 及び [] が共有結合した複合体であり、他の IgG2 抗体には認められない特有の分子種であるとされている。なお、製品由来物質 A* の生物活性 (EGFR [] 阻害活性試験及び EGFR [] ELISA 法) は標準物質より低い値を示したが、生物活性は試料質量あたりで算出されており、製品由来物質 A* の分子量が標準物質より大きいことを考慮すると、製品由来物質 A* の生物活性は標準物質と同様であると考察されている。

iii) その他の物理的・化学的性質

- 紫外吸収スペクトルより、約 230 及び 280nm に IgG2 抗体に典型的な吸収極大が認められた。
- 非還元型及び還元型の分子量を ESI-qTOF MS により測定したところ、理論分子量と一致した。

⑤ 生物学的性質

EGFR [] ELISA 法による EC_{50} 値は約 [] ng/mL であり、 [] EGF [] アッセイ、EGFR [] 阻害活性試験、 [] アッセイ及び [] 阻害活性試験による IC_{50} 値は、それぞれ約 [] ng/mL、約 [] ng/mL、約 [] ng/mL 及び約 [] ng/mL であった。

2) 目的物質関連物質

rCE-SDS により確認された、重鎖及び軽鎖以外のその他のピーク (糖が付加した []、 []、 [] の [] 及び糖鎖の付いていない重鎖) が類縁物質 1 とされた。また、 [] -HPLC により確認された [] つのピークが、酸性側よりピーク [] 及び [] の [] つに分類され、類縁物質 2 とされた。

3) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物 (HCP 及び宿主細胞由来 DNA)、細胞培養工程由来不純物 ([]、 []、 [] 及び []) 及び精製工程由来不純物 ([]) が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に十分に除去されることが確認されている (「(1) 3) 製造工程」の項参照)。

② 目的物質由来不純物

[]、凝集体、製品由来物質 A*、酸化体、脱アミド体及び軽鎖の [] の異性化体が目的物質由来不純物とされた。凝集体、製品由来物質 A* 及び脱アミド体含量は、原薬及び製剤の規格及び試験方法に設定されている。なお、 []、酸化体及び [] の [] の [] は管理された製造工程で製造される製品中には極微量しか存在せず、苛酷な条件で保存した際に生じる不純物であることから、当該不純物の含量を規定するための工程管理試験、並びに原薬及び製剤の規格及び試験方法は設定されていない。

4) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (キャピラリー等電点電気泳動、ペプ

*新薬承認情報提供時に置き換えた

チドマップ及びオリゴ糖プロファイル)、pH、浸透圧、純度試験(類縁物質1、類縁物質2(ピーク■)及び凝集体・製品由来物質A*)、エンドトキシン試験、微生物限度試験、生物活性試験(■アッセイ)及び定量法(紫外可視吸光度測定)が設定されている。

5) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された原薬6ロットを用いて、長期保存試験(5℃、■カ月(4ロット)及び■カ月(2ロット))、加速試験(25℃、■カ月)及び苛酷試験(■℃、■カ月(4ロット)及び■カ月(2ロット))が実施された。また、実生産スケールで製造された原薬1ロットを用いて、陸上輸送時(最長約■km)の安定性が評価された(■回)。いずれの試験においても、原薬は■製気密容器に保存された。試験項目は、性状、澄明度、確認試験(キャピラリー等電点電気泳動)、pH、浸透圧、純度試験(類縁物質1、類縁物質2及び凝集体・製品由来物質A*)、エンドトキシン試験、バイオバーデン、生物活性試験(EGFR ■ ELISA 法、EGFR ■ 阻害活性試験及び■アッセイ)及びタンパク質濃度であった。なお、確認試験、浸透圧、エンドトキシン試験及びバイオバーデンは陸上輸送時の安定性評価でのみ、EGFR ■ ELISA 法及び EGFR ■ 阻害活性試験は長期保存試験、加速試験及び苛酷試験でのみ実施された。

長期保存試験では、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められなかった。加速試験では、■カ月経過後から、類縁物質2(ピーク■)及び凝集体の増加が認められた。苛酷試験では、■カ月経過後から、類縁物質2(ピーク■)及び凝集体の増加が認められ、■カ月経過後から、生物活性(EGFR ■ 阻害活性試験及び■アッセイ)の低下が認められた。なお、長期保存試験は、■カ月まで継続される予定である。

陸上輸送時の安定性を評価した結果、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められなかった。

以上の結果より、原薬の有効期間は、■製気密容器を用いて 2~8℃で保存するとき、■カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤は、有効成分である本薬を1バイアル(5mL)あたり100mg含有する注射剤であり、緩衝剤として酢酸ナトリウム水和物34mg、等張化剤として塩化ナトリウム29mg、pH調節剤として■(適量)が添加されている。なお、過量仕込みはされていない。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

■の■工程：保管された原薬を、■µm フィルターでろ過し、■に移した後、■を加え、タンパク質濃度を調整する(■)。

滅菌ろ過工程：■を■µm フィルターでろ過した後、■の■µm フィルターを用いて滅菌ろ過する。

無菌充填工程：5mL ガラスバイアルに充填後、■を■した■ゴム栓及びアルミキャップで密栓する。

表示及び包装工程：ラベルの表示及び包装を行い、2~8℃で保管する。

製剤化工程における重要工程は滅菌ろ過工程であり、工程内管理試験として、■工程ではタンパク質濃度、pH 及びフィルター完全性試験が、滅菌ろ過工程ではフィルター完全性試験が設定されている。また、■の■工程は、■回までの■が可能であることが確認されている。

なお、■が重要中間体とされ、■~■℃で■日間保存できることが確認されている。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（キャピラリー等電点電気泳動）、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質 1、類縁物質 2（ピーク ■）及び凝集体・製品由来物質 A*）、エンドトキシン試験、無菌試験、注射剤の採取容量試験、注射剤の不溶性異物検査、生物活性試験（■アッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤 7 ロットを用いて、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施された。また、実生産スケールで製造された製剤 1 ロット用いて、陸上輸送時（最長約 ■km）及び航空輸送時（最長約 ■km）の安定性が評価された（■回）。いずれの試験においても、製剤はガラスバイアルに保存された。各試験における保存条件、使用ロット数、実施期間及び試験項目は、下表のとおりである。

製剤の安定性試験概要

		保存条件	使用ロット数 (製造所*3)	実施期間	試験項目
長期保存試験		5℃、遮光	3(製造所 A*)	■カ月	・性状 ・色 ・澄明度 ・pH ・純度試験(類縁物質 1、 類縁物質 2*4 及び凝集 体・製品由来物質 A*) ・エンドトキシン試験*5 ・無菌試験*6 ・生物活性試験(EGFR ■ELISA 法*7、 EGFR ■阻害活 性試験*8、 アッセイ) ・タンパク質濃度
			1(製造所 A*)	■カ月	
			3(製造所 B*)	■カ月	
加速試験		25℃、遮光	4(製造所 A*)	■カ月	
			3(製造所 B*)		
苛酷試験	高温条件下 での安定性	■℃、遮光	4(製造所 A*)	■カ月	
	光安定性	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯下 (約 120 万 lux・h、 $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 、 ■℃) *1	1(製造所 A*)	■日間	
		使用実態下 (■lux、■℃) *2	1(製造所 A*)	■時間	
		凍結融解時 の安定性	■℃及び ■℃の凍結融解	1(製造所 A*)	
輸送時の安定性試験		陸上輸送	1(製造所 A*)	(最長約 ■km)	
		航空輸送	1(製造所 A*)	(最長約 ■km)	

*1：■の製剤、製造販売用包装形態の製剤及びアルミ箔で遮蔽した製剤（対照）が用いられた。

*2：■の製剤、並びにアルミ箔で遮蔽した上で ■℃又は ■℃で保存した製剤（対照）が用いられた。

3：開発段階において、実生産用の製造所が ■（現製造所 A、■、■）から製造所 B*に移管された。

*4：陸上輸送時の安定性試験では未実施

*5：輸送時の安定性試験でのみ実施

*6：長期保存試験及び輸送時の安定性試験でのみ実施

*7：使用実態下の光安定性試験及び輸送時の安定性試験では未実施

*8：航空輸送時の安定性試験では未実施

長期保存試験では、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められなかった。加速試験では、■カ月経過後から、類縁物質 2（ピーク ■）の増加が認められた。■℃で保存したところ、■カ月経過後から、類縁物質 2（ピーク ■）の増加が認められ、■カ月経過後から、類縁物質 1 の増加及び生物活性（EGFR ■ 阻害活性試験及び■アッセイ）の低下が認められた。また、■カ月経過後には、凝集体の増加が認められた。なお、長期保存試験は、■カ月まで継続される予定である。

白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯下（約 120 万 lux・h、 $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 、■℃、■日間）で保存したところ、■の製剤では、アルミ箔で遮蔽した製剤（対照）と比較して、類縁

*新薬承認情報提供時に置き換えた

物質2(ピーク■)の顕著な増加を含む■液体クロマトグラムの変化が認められ、■に起因するものと考えられている。SE-HPLCでは、主ピークの減少及び凝集体の顕著な増加とともに新たな■成分が認められ、分子の切断が起きたと考えられている。また、rCE-SDSでは、分子の断片化と考えられる新たなピーク成分が認められた。一方、製造販売用包装形態の製剤では、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められず、アルミ箔で遮蔽した製剤(対照)の試験結果と差異は認められなかった。また、■の製剤を使用実態下(■lux、■℃)で■時間保存したところ、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められず、アルミ箔で遮蔽した製剤(■℃又は■℃保存)(対照)の試験結果と差異は認められなかった。

凍結融解時の安定性及び輸送時の安定性を評価した結果、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められなかった。

以上の結果より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて遮光下、2～8℃で保存するとき、36カ月とされた。

なお、製剤を生理食塩液で最終濃度 2.5mg/kg 又は 9.0mg/kg^{注)} に希釈した後、5℃又は室温で24時間保存したときの安定性が、性状、澄明度、pH、純度試験(凝集体・製品由来物質A*)、生物活性試験(■アッセイ)、タンパク質濃度及び不溶性微粒子試験を試験項目として評価され、いずれの試験項目にも顕著な変化は認められなかったことから、生理食塩液で希釈した製剤は、6時間以内に使用するか、又はやむを得ず希釈後速やかに投与を開始しない場合は2～8℃で保存し、24時間以内に投与を開始することとされた。

(4) 標準物質

一次標準物質は原薬ロットから選択され、■mmol/L 塩化ナトリウムを含む■mmol/L 酢酸ナトリウム緩衝液(pH■)中にタンパク質濃度■mg/mLとなるように調製され、■℃以下で保存される。現在までに、■年間の安定性を担保するデータが取得されており、継続中の標準物質を用いた安定性試験の結果より有効期間を延長することが予定されている。また、解凍後の一次標準物質は、■～■℃で■カ月まで保存可能とされている。一次標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験(キャピラリー等電点電気泳動、ペプチドマップ及びオリゴ糖プロファイル)、pH、浸透圧、純度試験(類縁物質1、類縁物質2(ピーク■)及び凝集体・製品由来物質A*)、エンドトキシン試験、無菌試験、生物活性試験(■アッセイ)及び定量法(紫外可視吸光度測定)が設定されている。なお、現行の一次標準物質は、上記の規格及び試験方法に加え、澄明度、■ペプチドマップ、分子量(■の質量分析(■及び■))及び生物活性(EGFR ■ELISA法及びEGFR ■阻害活性試験)が確認されている。

常用標準物質の調製方法、保存条件及び有効期間並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同様である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、製造販売用製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 純度試験(類縁物質2)の規格について

■HPLCにより確認された■つのピーク(ピーク■及び■)が類縁物質2とされているが、原薬、製剤及び標準物質の純度試験(類縁物質2)では、ピーク■の含量のみが規格として設定されている。

機構は、ピーク■のみを純度試験(類縁物質2)の規格として設定することにより、原薬及び製剤の電荷の不均一性を管理できるか説明するよう求め、申請者は以下のように回答

注) 2.5mg/kg に希釈する際には体重■kg が、9.0mg/kg に希釈する際には体重■kg が想定され、生理食塩液 100mL で希釈されたため、2.5mg/kg は■mg/mL に、9.0mg/kg は■mg/mL に相当する。

した。

保存中に観察されるクロマトグラムの主な変化は、重鎖の N 末端グルタミン残基のピログルタミル化によりピークが (ピーク 及び) に移動すること、及びピーク が主として脱アミド化され、ピーク が増加することである。さらに、ピーク は、凝集化や切断による分子サイズの変化及びその他の分子修飾の影響を受けないこと、並びに原薬及び製剤の保存中に全体として観察されるピーク の増加量とピーク の増加量の間には相関関係 ($r=$) が認められていることから、ピーク を規格に設定することで原薬及び製剤の電荷の不均一性を適切に管理できると考える。

機構は、CHO 製法 kL スケール原薬 ロット及び CHO 製法 kL スケール原薬 ロットの出荷判定試験結果、並びに製剤 ロットの長期保存試験の開始時の試験結果より製造時の各ピークレベルがほぼ一定に保たれていることも確認した上で、回答を了承した。

(2) 製剤の有効期間について

製剤の実生産用の製造所は、開発段階において、 (現製造所 A*,) (以下、「製造所 A*」) から製造所 B*に移管された。製造販売用製剤は製造所 B*で製造される予定であるが、製剤の有効期間は、製造所 A*で製造された製剤の長期保存試験の結果に基づき、「遮光下、2~8℃で保存するとき、36 カ月」と設定されている。

機構は、製造所 A*から製造所 B*へ移管された際の主な変更点は、滅菌ろ過工程における µm フィルターの追加であり、ロット分析結果より両製造所で製造された製剤の同等性/同質性が確認されていることから、製造所 A*で製造された製剤の長期保存試験結果に基づき、製造所 B*で製造される製造販売用製剤の有効期間を設定することは可能と判断した。なお、これまでに得られている、両製剤を用いた安定性試験 (実施中の長期保存試験及び加速試験) の結果からは、両製剤の安定性プロファイルに差異は認められていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 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として 49 の報告書、副次的薬理試験として 33 の報告書、及び安全性薬理試験として 1 つの報告書が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

① ヒト正常組織における結合特性 (R 3207 試験)

ヒト正常組織における結合特性は、ビオチン化した本薬を用いた免疫組織化学染色により検討された。

正常組織では皮膚、膀胱、乳房、食道、腎臓 (遠位尿管)、胎盤、前立腺、扁桃腺、尿管及び子宮において、特異的な染色像が認められた。一方、副腎、血液、骨髓、脳 (小脳又は大脳皮質)、眼球、卵管、心臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、骨格筋、卵巣、膵臓、副甲状腺、下垂体、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺及び甲状腺においては、染色像は認められず、内皮、平滑筋、線維芽細胞、炎症細胞及び神経においては、特異的な染色像は認められなかった。正常組織におけるビオチン化した本薬による染色像は、既知の EGFR 発現部位 (上皮性起源の増殖細胞を伴う組織) と一致した、と申請者は説明している。

② 結合親和性 (R 5552、R 5581、R 5582 試験)

ハイブリドーマ又は CHO 細胞 (培養スケール: kL 及び kL) から製造された本薬のヒト

EGFRに対する結合親和性が検討された（下表）。

本薬のEGFRに対する結合親和性		
本薬の由来	相対的な結合親和性 (Kd)	測定法
ハイブリドーマ	50pmol/L	Biacore法：EGFR ECDをセンサーチップに固定化
CHO細胞 (■kL)	42.3pmol/L	SKMES腫瘍細胞に対する平衡結合 ／スキッチャード解析
CHO細胞 (■kL)	5.7pmol/L	Biacore法：本薬をセンサーチップに固定化

ECD：細胞外ドメイン

本薬は、ヒトEGFRに対して高親和性（Kd：50pmol/L以下）を有するIgG2モノクローナル抗体であり、EGFRに対する親和性はEGFの約60倍以上である、と申請者はしている（Cancer Metastasis Rev 1999; 18: 421-5、J Biol Chem 1984; 259: 7755-60）。

なお、上記表の本薬間で認められた相対的な結合親和性の違いは、測定法の違いに基づくものである、と申請者は説明している。

③リガンドによる EGFR 活性化及び下流シグナル伝達の抑制（R■3197、R■3199、R■5539、R■3198 試験）

本薬は、ヒト類表皮癌由来 A431 細胞株の EGFR に対する EGF の結合を阻害した（IC₅₀：3.1nmol/L）。その結果、細胞外微細領域の酸性化（機構注：A431 細胞株の活性化の指標と説明されている。）を用量依存的に阻害した。

また、本薬は、A431 細胞株及びヒト肺癌由来 A549 細胞株において、EGFR リガンドで惹起した EGFR のチロシンリン酸化を競合的に抑制した。

④EGFR インターナリゼーション（R■4090、R■5421、R■5530 試験）

本薬は、EGFR 発現細胞株（A431 細胞株及び A549 細胞株）における細胞表面上の EGFR のインターナリゼーションを誘導した。しかし EGF による EGFR インターナリゼーションでは、核周辺に点状に局在したのに対し、本薬による EGFR インターナリゼーションでは、細胞質全体に拡散した。また、本薬による EGFR インターナリゼーションは、EGF による場合と比較して、遅延した。

本薬により誘導された細胞表面からの EGFR インターナリゼーションは、EGFR の不活性化をもたらし、腫瘍増殖の休止を導く可能性がある（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 1915-20、Oncogene 2004; 23: 2057-70）、と申請者は説明している。

なお、本薬と EGF では、EGFR インターナリゼーションの機序が異なるが、当該相違の生理学的な意義は不明である、と申請者は説明している。

⑤エピトープマッピング（R■5497 試験）

ヒト EGFR の細胞外ドメイン及び切断型のクローニング試験の結果、本薬は、EGFR のリガンド結合ドメイン 2（L2 ドメイン）に結合し、EGF と EGFR の結合を阻害することが示唆された。

⑥細胞増殖阻害作用（*in vitro*）（R■3200 試験）

in vitro において、EGFR を過剰発現する A431 細胞株に対する本薬と 2 種のマウス抗 EGFR モノクローナル抗体（クローン 225 及び 528）の増殖抑制作用が比較検討された。本薬の増殖抑制活性（IC₅₀：0.08nmol/L）はマウス抗 EGFR モノクローナル抗体（IC₅₀：0.44nmol/L（クローン 225）及び 0.44nmol/L（クローン 528））より強かった。

⑦ヒト血管平滑筋細胞増殖阻害作用（*in vitro*）（R■3330 試験）

*in vitro*において、本薬（3μg/mL）はヒト血管平滑筋細胞（以下、「SMC」）のEGFRリン酸化、及びEGF又はHB-EGFに惹起された下流シグナル（ERKの活性化）をそれぞれ阻害した。一方、本薬はSMCの増殖を有意に抑制しなかった。

EGF又はHB-EGFによるEGFRの活性化は、SMCに対して弱い増殖刺激しか示さないことと一致した、と申請者は説明している。

⑧血管新生因子産生阻害作用（*in vitro*）（R-3373、R-3211、R-3212 試験）

*in vitro*において、本薬（50μg/mL）はヒト前立腺癌由来細胞DU145細胞株、並びにヒト腎細胞癌由来Caki-1及びCaki-2細胞株からのインターロイキン（IL-8）及び血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor：VEGF）の産生を有意に阻害した。

以上より、申請者は、本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序について、以下のように説明している。

本薬は、EGFRのL2ドメインに結合することで、①内因性リガンド（EGF、TGF-α、アンフィレグリン、ベータセルリン、HB-EGF、エピレグリン）の結合を競合的に阻害し、リガンド刺激によるEGFRの自己リン酸化を阻害すること、②EGFRのインターナリゼーションを誘導し、ダウンレギュレーションすることを介してEGFR依存性の細胞反応を抑制すること（細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導、炎症性サイトカインの発現抑制及び血管増殖因子の産生抑制）により、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられる。

2) 腫瘍細胞増殖阻害作用（*in vivo*）

①ヒト結腸癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（R-3327、R-70255、R-3325 試験）

ヒト結腸癌由来HT29細胞株を皮下に移植したヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬（20、200、500又は1000μg）を週2回5週間腹腔内投与し、腫瘍体積が測定された（下表）。本薬20μg群以外の本薬群で、対照であるhIgG2群に比して有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた。

HT29細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（44日目の腫瘍体積（mm³））

投与群	腫瘍体積* ¹	%阻害率* ²	p値* ³
hIgG2（200μg）	2,099±201	—	—
本薬（20μg）	1,722±153	18	0.1579
本薬（200μg）	1,495±144	29	0.0091
本薬（500μg）	1,544±61	26	0.0051
本薬（1,000μg）	1,407±160	33	0.0006

n=10、*¹：平均値±標準誤差、*²：hIgG2群に対する阻害率（%）、*³：hIgG2群に対するp値（シェッフエの方法に基づく分散分析）

ヒト結腸癌由来DLD1細胞株を皮下に移植したヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬（25、100、200又は500μg）を週2回2週間腹腔内投与し、腫瘍体積が測定された（下表）。本薬500μg群で、hIgG2群と比較して有意な腫瘍増殖抑制が認められた。

DLD1細胞に対する腫瘍増殖抑制作用（32日目の腫瘍体積（mm³））

投与群	腫瘍体積* ¹	%阻害率* ²	p値* ³
hIgG2（500μg）	1,050±234	—	—
本薬（25μg）	855±155	19	0.9683
本薬（100μg）	656±81	38	0.1681
本薬（200μg）	668±145	36	0.0717
本薬（500μg）	537±126	49	0.0197

n=10、*¹：平均値±標準誤差、*²：hIgG2群に対する阻害率（%）、*³：hIgG2群に

対する p 値（シェッフェの方法に基づく分散分析）

ヒト結腸癌由来 Colo205 細胞株を皮下に移植したヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬（20、200、500、1000 μ g）を週 2 回 4 週間腹腔内投与し、腫瘍体積が測定されたが、本薬は全投与群で Colo205 細胞株の増殖を阻害しなかった。

EGFR を過剰発現する腫瘍は、必ずしもその増殖が EGFR 経路に依存しておらず、EGFR 経路を阻害しても腫瘍増殖を阻害できないことが示唆された、と申請者は説明している。

②他の抗悪性腫瘍剤との併用による腫瘍増殖抑制作用（R-3558、R-3559、R-3560 試験）

ヒト結腸癌由来 HT29 細胞株を皮下に移植したヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬 500 μ g 週 2 回腹腔内投与と、i) 5-FU（25 又は 50 μ g）週 2 回 5 週間腹腔内投与、ii) CPT-11（50 又は 100mg/kg）週 1 回 5～8 週間腹腔内投与、iii) L-OHP（5、10 又は 20mg/kg）週 1 回 5～6 週間腹腔内投与を併用し、腫瘍体積が測定された（下表）。

5-FU との併用による腫瘍増殖抑制作用（41 日目の腫瘍体積（mm³））

投与群	腫瘍体積 ^{*1}	%阻害率 ^{*2}	p 値 ^{*3}
hIgG2（500 μ g）+ プラセボ（PBS）	1,188 $\pm$ 161	—	—
本薬（500 μ g）+ プラセボ（PBS）	704 $\pm$ 117	40.7	0.0077
hIgG2（500 μ g）+ 5FU（25mg/kg）	834 $\pm$ 116	29.8	0.0479
hIgG2（500 μ g）+ 5FU（50mg/kg）	831 $\pm$ 156	30.1	0.0520
本薬（500 μ g）+ 5FU（50mg/kg）	687 $\pm$ 64.7	42.2	0.0059
本薬（500 μ g）+ 5FU（25mg/kg）	1,015 $\pm$ 115	14.5	0.3265

n=10、*1：平均値 $\pm$ 標準誤差、*2：プラセボ群に対する阻害率（%）、*3：hIgG2+プラセボ群に対する p 値（フィッシャーの PLSD 法）

5-FU 単独投与で、腫瘍増殖抑制作用が認められたが、本薬と 5-FU の併用投与により、各薬剤単独で得られる効果以上の相加的な腫瘍抑制効果は認められなかった、と申請者は説明している。

CPT-11 との併用による腫瘍増殖抑制作用（41 日目の腫瘍体積（mm³））

投与群	腫瘍体積 ^{*1}	%阻害率 ^{*2}	p 値 ^{*3}
hIgG2（500 μ g）+ プラセボ（PBS）	1,188 $\pm$ 161	—	—
本薬（500 μ g）+ プラセボ（PBS）	704 $\pm$ 117	40.7	0.0068
hIgG2（500 μ g）+ CPT-11（50mg/kg）	854 $\pm$ 98.6	28.1	0.0571
hIgG2（500 μ g）+ CPT-11（100mg/kg）	914 $\pm$ 164	23.1	0.1161
本薬（500 μ g）+ CPT-11（50mg/kg）	867 $\pm$ 82.9	27.0	0.0670
本薬（500 μ g）+ CPT-11（100mg/kg）	523 $\pm$ 73.6	56.0	0.0003

n=10、*1：平均値 $\pm$ 標準誤差、*2：プラセボ群に対する阻害率（%）、*3：hIgG2+プラセボ群に対する p 値（フィッシャーの PLSD 法）

CPT-11 単独投与で腫瘍増殖抑制作用が認められ、本薬と CPT-11（100mg/kg）の併用投与では、各薬剤単独投与に比べて、より顕著に腫瘍増殖を阻害した、と申請者は説明している。

なお、CPT-11 100mg/kg 投与群において、投与中に 10%以上の体重減少が認められたが、投与中止後に回復し、また、他の投与群では体重に変化は認められなかったと、申請者は説明している。

L-OHP との併用による腫瘍増殖抑制作用 (38 日目の腫瘍体積 (mm³))

投与群	腫瘍体積 ^{*1}	%阻害率 ^{*2}	p 値 ^{*3}
hIgG2 (500μg) + プラセボ (PBS)	1,083±151	—	—
本薬 (500μg) + プラセボ (PBS)	662±102	38.9	0.0118
hIgG2 (500μg) + L-OHP (5mg/kg)	1,032±150	4.7	0.7530
hIgG2 (500μg) + L-OHP (10mg/kg)	801±90.0	26.0	0.0861
hIgG2 (500μg) + L-OHP (20mg/kg)	522±93.8	51.8	0.0065
本薬 (500μg) + L-OHP (10mg/kg)	659±61.4	39.1	0.0134

n=10、*1：平均値±標準誤差、*2：プラセボ群に対する阻害率 (%)、*3：hIgG2+プラセボ群に対する p 値 (フィッシャーの PLSD 法)

L-OHP 20mg/kg 単剤、又は本薬と L-OHP 10mg/kg との併用投与により、有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。しかしながら、本薬と L-OHP の併用投与により、検討した投与量では各薬剤単剤投与の効果を超える相加的な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった、と申請者は説明している。

③ヒト結腸癌細胞株ヌードマウス移植モデルによる検討 (R■■■4497、R■■■4500 試験)

ヒト結腸癌由来 HT29 細胞株を皮下に移植したヌードマウスに本薬を投与後の腫瘍組織を用いて、本薬及び免疫組織化学マーカー (Ki67、pAKT、pMAPK 及び p-p70S6K) の検討を行った。その結果、腫瘍中に本薬は検出されたが、免疫組織化学マーカーの変化について一貫した結果は得られなかった。

④EGFR/Her2 発現比について (R2004656 試験)

R■■■3520、R■■■3366、R■■■4500、R■■■3205、R■■■4637、R■■■3550、R■■■3283、R■■■3280 及び R■■■3325 試験の結果から、*in vivo* において、i) 本薬の腫瘍増殖抑制作用に感受性を示した反応性細胞株 (MDA-MB-468 細胞、A431 細胞、HT29 細胞、NCI-H1650 細胞、PC3 細胞及び NCI-H1975 細胞)、及び ii) 本薬に感受性を示さなかった不応性細胞株 (U87 細胞、H1299 細胞、SKMES PD 細胞及び Colo205 細胞) に対して、フローサイトメトリー解析により EGFR 及び Her2 の発現状況が検討された (下表)。

細胞膜上に発現する EGFR 及び Her2 の発現比

	細胞株	EGFR	Her2	発現比 (EGFR/Her2)
反応性	MDA-MB-468	103	5.81	17.6
	A431	99.6	9.49	10.4
	HT29	20.3	5.70	3.5
	NCI-H1650	62.5	18.3	3.4
	PC3	26.6	12.7	2.1
	NCI-H1975	11.8	7.66	1.5
不応性	U87	8.41	5.26	1.5
	H1299	15.6	16.4	1.0
	SK-MES-PD	7.51	9.79	0.76
	Colo205	6.90	27.8	0.2

EGFR と Her2 の細胞表面発現比 (平均蛍光強度 (Mean fluorescence intensity : MFI) の比) の範囲は、反応性細胞株で 1.5~17.6、不応性細胞株で 0.2~1.5 であり、反応性細胞株では高い EGFR/Her2 比が認められた、と申請者は説明している。

⑤EGFR の発現量と本薬の反応性 (R■■■5548 試験)

本薬に対して反応性及び不応性の種々の細胞株をヌードマウスの皮下に移植し、形成された未処理の組織をパラフィン包埋し、免疫組織化学染色法により EGFR 発現量と本薬の反応性との関係が検討された。

結腸・直腸癌、腎癌、乳癌、膵臓癌、卵巣癌及び前立腺癌由来株を含む様々な EGFR 発現量を示すヒト腫瘍に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。しかし、ヌードマウスに移植した一部の腫瘍細胞株については、EGFR を高発現しているにもかかわらず、本薬に対する反応性が認められないものも散見され、EGFR 染色強度と本薬に対する反応性に関連はみられなかった。

以上より、本薬の腫瘍増殖抑制作用には、EGFR が腫瘍細胞の細胞膜上に発現していることが必須であるが、本薬の反応性は EGFR 発現量には必ずしも依存せず、腫瘍細胞の増殖と生存の EGFR シグナル伝達経路への各細胞の依存度との関連性が示唆された、と申請者は説明している。

3) ハイブリドーマ及び CHO 細胞から製造された本薬の活性試験 (R-3473、R-3366 試験)

ヒト類表皮癌由来 A431 細胞株を皮下に移植したヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、ハイブリドーマ又は CHO 細胞から製造された本薬 (5、20、200 又は 500 μ g) を週 2 回腹腔内投与し、腫瘍体積が測定された (下表)。

ハイブリドーマから製造された本薬の腫瘍増殖抑制作用 (25 日目の腫瘍体積 (mm³))

投与群	腫瘍体積 ^{*1}	%阻害率 ^{*2}	p 値 ^{*3}
プラセボ (PBS)	1,776 $\pm$ 217	0	NS
hIgG2 (500 μ g)	1,769 $\pm$ 161	—	—
本薬 (5 μ g)	1,316 $\pm$ 107	25.90	0.6456
本薬 (20 μ g)	933 $\pm$ 75.6	47.49	0.009
本薬 (200 μ g)	546 $\pm$ 67.9	69.25	<0.0001
本薬 (500 μ g)	383 $\pm$ 43.1	78.43	<0.0001

n=10、NS : not significant、*1 : 平均値 $\pm$ 標準誤差、*2 : プラセボ群に対する阻害率 (%)、*3 : hIgG2 群に対する p 値 (シェッフエの方法に基づく分散分析)

CHO 細胞から製造された本薬の腫瘍増殖抑制作用 (31 日目の腫瘍体積 (mm³))

投与群	腫瘍体積 ^{*1}	%阻害率 ^{*2}	p 値 ^{*3}
プラセボ (PBS)	1,696 $\pm$ 217	—	—
hIgG2 (500 μ g)	1,712 $\pm$ 274	0	NS
本薬 (5 μ g)	1,145 $\pm$ 206	32	0.0347
本薬 (20 μ g)	978 $\pm$ 150	42	0.0008
本薬 (200 μ g)	68.1 $\pm$ 28.6	96	<0.0001
本薬 (500 μ g)	11.0 $\pm$ 4.6	99.4	<0.0001

n=10、NS : not significant、*1 : 平均値 $\pm$ 標準誤差、*2 : プラセボ群に対する阻害率 (%)、*3 : プラセボ群に対する p 値 (シェッフエの方法に基づく分散分析)

ハイブリドーマ及び CHO 細胞から製造された本薬は、共に腫瘍増殖を有意に抑制し、腫瘍増殖抑制効果は同様である、と申請者は説明している。

今回の申請において、申請適応とは異なる癌腫での検討が行われた試験成績、及び本申請で併用投与されることが想定される 5-FU、L-OHP 及び CPT-11 以外の薬剤との併用で検討が行われた試験成績については、記載を省略する (R-3201、R-3576、R-3205、R-3209、R-4135、R-3091、R-3281、R-3210、R-5549、R-4013、R-3550、R-4496、R-4503、R-3331、R-3332、R-492、R-4657、R-4035、R-4446、R-3561 試験)。

(2) 副次的薬理試験

①本薬の作用機序 (R-3225 試験)

LC/MS/MS 法を用いて、EGF 又は TGF- α 刺激による EGFR の部位特異的なチロシン残基のリン酸化について、本薬投与による阻害効果が検討された。その結果、Y1045、Y1086、Y1148 及び Y1173 については、本薬によりリン酸化が阻害された。一方、T669、Y992 及び Y1068 については、リン酸化は阻害されなかった。

今回の申請において、以下の内容について検討した試験成績が提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

②本薬の腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*) (R-3520、R-4283、R-4086、R-3206、R-3527、R-4660、R-3371、R-3479、R-4155、R-4154、R-4498、R-4499、R-4720、R-4637 試験)

③抗悪性腫瘍剤との併用効果 (*in vitro* 及び *in vivo*) (R-3258、R-3277、R-5183、R-3370、R-5428、R-5182、R-3278、R-3170、R-3547、R-3548、R-3518、R-4280、R-4082、R-4083、R-4279、R-4282、R-4084、R-4087 試験)

(3) 安全性薬理試験 (104119 試験)

カニクイザル (1 群 4 匹) に本薬 0 (溶媒)、7.5、30 又は 60mg/kg を単回静脈内投与し、心血管系、呼吸器系、及び神経行動学的／中枢神経系機能に対する影響が検討された。①心血管系パラメータとして、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、並びに PR、QRS、RR、QT 及び QTc (Bazett 補正) 間隔 (本薬投与後 24 時間は 10 分毎、その後 13 日間は 1 時間毎に測定)、②呼吸器系パラメータとして、呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量 (本薬投与後 1、7、及び 14 日目に測定)、③神経行動学的／中枢神経系パラメータとして、精神状態 (活動レベル、覚醒状態、環境刺激に対する応答及び状況に対する見当識)、筋緊張と筋運動、膝蓋腱反射、眼瞼位置、瞳孔の大きさ、眼球運動、涙液分泌／唾液分泌、姿勢、運動機能及び自発運動 (本薬投与後 1、7、及び 14 日目に測定) が評価された。

最高用量である 60mg/kg 単回静脈内投与においても、心血管系、呼吸器系及び神経行動学的／中枢神経系に本薬投与に伴う所見は認められなかった。

<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 陽性の結腸・直腸癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

なお、提出された一部の試験では、ハイブリドーマから製造された本薬が用いられているが、CHO 細胞から製造された本薬と同様の腫瘍増殖抑制効果が認められていることから、これらの試験成績についても評価は可能と判断した。

(1) 本薬の作用機序及び特性について

機構は、本薬の EGFR に対する結合様式、結合親和性、細胞増殖抑制作用の作用機序等について、本薬と同じく EGFR を標的とする抗体医薬品であるセツキシマブとの比較を含めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とセツキシマブを直接比較した非臨床試験は実施されていないが、既存文献及び社内データを基に、本薬とセツキシマブの特性について以下のように考える。

本薬は、EGFR に対して 50pmol/L の結合親和性を有するヒト型 IgG2 抗体であり (Crit Rev Oncol Hematol 2001; 38 : 17-23)、セツキシマブは、EGFR に対して 400pmol/L の結合親和性を有するキメラ型 IgG1 抗体である (Clin Cancer Res 2001; 7: 2958-70)。両抗体のエピトープマッピング法による EGFR 上の結合部位、並びに *in vitro* 及び *in vivo* における薬理活性は類似していることが報告され、作用機序として、主にリガンドの結合阻害及び EGFR のダウンレギュレーションを介したものであることが示唆されている。

セツキシマブは IgG1 に属する抗体であるため、抗体依存性細胞障害（以下、「ADCC」）又は捕体依存性細胞障害（以下、「CDC」）といった免疫反応を引き起こす場合があることが、*in vitro* (Internal J Cancer 2006; 120: 781-7) 及び *in vivo* (J Clin Onco 2007; 25: 3712-8) において報告されている。一方、本薬は IgG2 に属する抗体であるため、*in vivo* における本薬の腫瘍増殖抑制効果に ADCC 及び CDC 活性は寄与していないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序については一定の検討がなされており、リガンドの結合阻害及び EGFR のダウンレギュレーションを介する作用機序に関する申請者の考察は概ね了承可能と考える。しかしながら、本薬の腫瘍増殖抑制効果に対する ADCC 及び CDC 活性の寄与等、他の作用機序については研究途上であると考え。申請者自らが、標的抗原の発現が非常に高い状況下では、IgG1 の有効性には及ばないながらも、IgG2 も抗体介在性エフェクター機能を活性化し得ると申請資料中で説明していることから、本薬のより詳細な作用機序の解明に努めるべきであると考え。

また、本薬と同様の EGFR を標的とするセツキシマブとの異同を含め、今後、文献での情報収集も含め、本薬の特徴を明確にする意義はあると考える。

(2) 本薬の薬効に影響を及ぼす因子について

1) EGFR の発現量及び遺伝子変異について

申請者は、本薬による腫瘍増殖抑制効果と細胞表面における EGFR の発現量との関係について、以下のように説明している。

本薬が腫瘍増殖抑制効果を発揮するためには、腫瘍細胞が EGFR を発現していることが不可欠であるが、腫瘍増殖抑制効果の大きさと細胞表面における EGFR の発現量との間に関連性は認められていない。EGFR を介するシグナル伝達は、EGFR の発現量、EGFR の遺伝子変異 (N Engl J Med 2004; 350: 2129-39, Science 2004; 304: 1497-500)、同じ受容体ファミリーに属する Her2 又は Her3 等とのヘテロダイマー形成能 (EMBO J 1996; 15: 2452-67)、リガンドの発現量 (J Clin Oncol 2007; 25: 3230-7)、下流シグナル伝達を制御する分子の変化 (Oncologist 2002; 7 (Suppl) 4: 31-9) 等、多くの要因による影響を受けることが示唆されており、本薬による腫瘍増殖抑制効果の大きさは、腫瘍細胞の増殖又は生存等に関する、各細胞側の EGFR シグナル伝達経路への依存度に影響されると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬による腫瘍増殖抑制効果の大きさと細胞表面における EGFR の発現量（免疫化学染色）との関係について、現時点で得られている試験成績によって明確な結論を導くことはできないと考える。EGFR の発現量を含め、本薬の薬効発現における重要な因子についての知見は有益な情報となることから、今後も非臨床において検討を実施していく必要があると考える。

2) 耐性及び EGFR の遺伝子変異について

機構は、EGFR の遺伝子変異を含め、本薬に対する耐性化獲得の機序について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

耐性化獲得の機序について、本薬投与後に増悪した腫瘍細胞における EGFR 遺伝子配列の解析等、本薬に対する耐性化獲得の機序については検討されていない。

結腸・直腸癌において、理論上は EGFR の細胞外ドメインの変異により、本薬の EGFR への結合が阻害され得ると考える。しかしながら、EGFR の細胞外リガンド結合部位周辺における変異自体がほとんど報告されておらず、また、現時点において、本薬の結合が阻害され得る変異について、文献報告も含め認められていない。

機構は、以下のように考える。

耐性化獲得の機序について、現時点、詳細は不明と考える。*EGFR* 遺伝子変異の本薬の結合に及ぼす影響や本薬投与後に増悪した腫瘍細胞における *EGFR* 遺伝子配列の解析等の検討は、今後、本薬に対する耐性化獲得機序の解明につながる可能性のある重要な検討課題であり、耐性化を阻止するための機序解明に向けた検討にもつなげるよう、申請者自らが検討を実施することが望ましいと考える。

3) Kirsten rat sarcoma-2 virus oncogene (KRAS) について

機構は、*EGFR* シグナル伝達分子（遺伝子を含む）と本薬の有効性との関連について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

R-5548 試験の結果を基に考察すると、以下のとおりである。

本薬の腫瘍増殖抑制効果を検討した全 31 種の細胞株のうち、9 種の細胞株（結腸癌由来細胞株：HCT116 細胞、Colo205 細胞、DLD-1 細胞、HT29 細胞、乳癌由来細胞株：MDA231 細胞、肺癌由来細胞株：Calu6 細胞、H460 細胞、膀胱癌由来細胞株：MiaPaCa 細胞）が *KRAS* 遺伝子又は *BRAF* 遺伝子変異を有していた。このうち *KRAS* 遺伝子変異を有する 4 種の細胞株（HCT116 細胞、MDA231 細胞、Calu6 細胞及び H460 細胞）及び *BRAF* 変異を有する Colo205 細胞は、本薬単独投与に対して耐性（ $p>0.05$ ）を示した。一方、*KRAS* 遺伝子変異を有する 3 種の細胞株（DLD-1 細胞、A549 細胞及び MiaPaCa 細胞）及び *BRAF* 変異を有する HT29 細胞株は、本薬に対して感受性（ $p<0.05$ ）を示し、*in vitro* では *KRAS* 遺伝子変異と腫瘍増殖抑制効果の間に一貫した傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

KRAS 遺伝子変異及び *BRAF* 遺伝子変異等、*EGFR* の下流シグナル伝達分子が構成的に活性化されている場合には、本薬の効果は理論的には小さくなると考えられ、臨床試験成績からもこのことが示唆されていると考える。提出された非臨床試験においては、*KRAS* 遺伝子変異と本薬の腫瘍増殖抑制効果の間に一貫した傾向は認められていないが、本薬のベネフィットを最大化するための非臨床からの検討は重要であると考ええる。*EGFR* シグナル伝達分子と本薬の有効性との関連についての検討は、本薬の投与対象を選択する上で有益な情報となり得ると考えられ、今後も申請者自らが積極的に検討し、新たな情報を得ていく必要があると考える。

(3) 創傷治癒遅延について

機構は、本薬の創傷治癒に及ぼす影響について考察するとともに、創傷治癒遅延について注意喚起する必要性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

EGFR を介したシグナルは、上皮細胞の生存や増殖を増加させることから、創傷治癒に関与すると考えられるが、低分子キナーゼ阻害剤を含む *EGFR* を標的とした薬剤は、創傷治癒に影響を及ぼさないということが報告されている（Target Oncol 2008; 3: 119-25）。したがって、現時点において、本薬が創傷治癒遅延の発現を増加させる懸念は少なく、添付文書上での注意喚起も特に必要ないと考ええるが、当該事象が疑われる報告があった場合には、詳細な調査を実施する等、適切に対応する。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態（以下、「PK」）試験は、ハイブリドーマ又はCHO細胞（培養スケール：1L、10kL又は100kL）から製造された本薬を用いて実施された。

(1) 分析法

マウス及びサルにおける血清中本薬濃度は、固相化したEGFRとHorse Radish Peroxidase (HRP) 標識マウス抗ヒトIgG2抗体を用いたELISA法、又はストレプトアビジンコーティングビーズに固相化した、本薬に対するビオチン化マウス抗イディオタイプ抗体とルテニウム標識した同抗体を用いた電気化学発光測定法（以下、「ECL法」）により検討された。

カニクイザルにおけるサル抗ヒト抗体（以下、「MAHA」）は、固相化した本薬、ビオチン化した本薬及びHRP標識ストレプトアビジンを用いたBridging ELISA法により検討された。

(2) 吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本薬5.22又は522 μ g（それぞれ約0.2又は20mg/kg）を単回腹腔内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比に従って上昇した。本薬はマウスEGFRとは交差反応しないことから、マウスではEGFRを介した経路ではなく、細網内皮系（以下、「RES」）を介した経路により消失した、と申請者は考察している。

雄性マウスに本薬を単回腹腔内投与したときのPKパラメータ				
投与量 (μ g)	C_{max} (μ g/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g $\cdot$ day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day)
5.22	1.73	39.7	16.2	0.132
522	181	3,840	15.7	0.136

各群n=15、PKパラメータは各測定時点の平均血清中濃度（n=3）より算出

2) 反復投与

雌雄カニクイザルに本薬7.5、15又は30mg/kgを週1回26週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。投与後30分の血清中濃度（ $C_{0.5h}$ ）及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比に従って上昇した。また、性差及び反復投与に伴う顕著な蓄積は認められなかった。

最終投与時におけるMAHA陽性例は本薬7.5、15及び30mg/kg群でそれぞれ5例、2例及び1例に認められ、陽性例のうち血清中本薬濃度が得られた7.5mg/kg群4例及び15mg/kg群1例における $C_{0.5h}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）は、それぞれ $19 \pm 13 \mu$ g/mL及び 0μ g/mLであった。なお、MAHA陽性例における $AUC_{0-\tau}$ の算出は行われていない。

雌雄カニクイザルに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ				
投与量 (mg/kg)	初回投与		最終投与 ^{*1}	
	$C_{0.5h}$ (μ g/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μ g $\cdot$ day/mL)	$C_{0.5h}$ (μ g/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μ g $\cdot$ day/mL)
全例 (n=12)				
7.5	261 ± 66	649 ± 133	$250 \pm 51^{*2}$	$774 \pm 259^{*2}$
15	676 ± 253	$1,650 \pm 440$	$504 \pm 53^{*3}$	$1,660 \pm 266^{*3}$
30	$1,080 \pm 410$	$3,440 \pm 990$	$952 \pm 214^{*4}$	$3,260 \pm 1,300^{*4}$
雄性 (n=6)				
7.5	254 ± 76	613 ± 119	$219 \pm 25^{*3}$	$627 \pm 155^{*3}$
15	725 ± 303	$1,620 \pm 400$	$487 \pm NC^{*5}$	$1,575 \pm NC^{*5}$
30	$1,160 \pm 382$	$3,800 \pm 982$	$1,010 \pm 275^{*3}$	$3,820 \pm 1,474^{*3}$
雌性 (n=6)				
7.5	268 ± 61	685 ± 147	$280 \pm 56^{*3}$	$923 \pm 283^{*3}$
15	626 ± 207	$1,680 \pm 515$	$537 \pm NC^{*6}$	$1,820 \pm NC^{*6}$
30	$1,010 \pm 453$	$3,080 \pm 947$	$864 \pm NC^{*5}$	$2,430 \pm NC^{*5}$

平均値 $\pm$ 標準偏差、NC：算出せず、*1：MAHA陰性例の結果、*2：n=6、*3：n=3、*4：n=5、*5：n=2、*6：n=1

申請者は、上記試験も含め、今般提出された反復投与試験の結果から、本薬投与によるMAHAの発現に関して、以下のように考察している。

本薬のPKパラメータのばらつきは初回投与時に比し最終投与時で大きく、また最終投与時においてCLが増人した個体が認められたが、これはMAHAの産生に起因するものと考え

られる。また、MAHA産生は主に低用量群（3mg/kg以下）で認められた。その理由として、明確な理由は不明であるが、①MAHAの測定に用いられたBridging ELISA法と類似した測定法であるヒト抗パニツムマブ抗体のBridging ELISA法のバリデーション試験では、抗パニツムマブ抗体の2倍以上のモル濃度で本薬が存在する場合は抗パニツムマブ抗体を検出することができなかったことから、カニクイザルの高用量群においても、MAHAよりも高い濃度で本薬が存在した場合にMAHAの検出感度が低下した可能性、②高用量群においてHigh zone tolerance（高濃度の薬物に起因する免疫原性の消失）が誘導された可能性が考えられる。

雌雄カニクイザルに本薬0.3、3又は30mg/kgを週1回4週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。なお、初回投与時は2回目以降の維持投与量の2倍量を負荷投与量として投与した。初回投与時及び4回目投与時ともに、CLは用量の増加に伴い低下した。

雌雄カニクイザルに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ						
投与量 (mg/kg)	C _{0.5h} (μg/mL)	AUC _{0-tau} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _z (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
初回負荷投与						
0.6 (n=6)	16.4±2.3	14.0±2.6	0.68±0.12	44.1±7.20	42.5±8.0	41.8±8.3
6 (n=6)	114±14.5	399±90.7	3.29±1.09	15.6±3.58	70.3±13.1	64.6±12.6
60 (n=10)	1,303±218	8,130±3,836	6.16±2.77	8.56±3.02	67.6±13.4	66.2±13.4
投与4回目						
0.3 (n=6)	4.7±1.3	1.9±1.2	0.27±0.07	195±77.7	70.1±17.8	152±2.2
3 (n=6)	70.7±22.5	169±102	2.94±1.22	26.5±21.1	70.8±27.4	59.0±35.8
30 (n=10)	1,040±297	4,131±1,099	5.32±1.40	7.76±2.28	58.6±19.4	59.7±25.9

平均値±標準偏差（雌雄全例の結果を併合）

雌性カニクイザルに妊娠20日目から48日目まで本薬7.5、15又は30mg/kgを週1回反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。妊娠20及び48日目におけるC_{0.5h}及びAUC_{0-tau}は用量比に従って上昇した。また、本試験におけるC_{0.5h}及びAUC_{0-tau}は、非妊娠の雌雄カニクイザルを用いた他の反復投与試験と同様であったことより、本薬のPKは妊娠の影響を受けないことが示唆された、と申請者は説明している。

妊娠中の雌カニクイザルに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ				
投与量 (mg/kg)	妊娠20日目		妊娠48日目	
	C _{0.5h} (μg/mL)	AUC _{0-tau} (μg·day/mL)	C _{0.5h} (μg/mL)	AUC _{0-tau} (μg·day/mL)
7.5 (n=15)	258±50	808±145	284±45 ^{*1}	736±330 ^{*1}
15 (n=18)	461±91	1,625±347	577±166 ^{*2}	2,098±1,183 ^{*2}
30 (n=4)	1,048±204	3,743±973	1,369±NC ^{*3}	5,360±NC ^{*3}

平均値±標準偏差、NC：算出せず、*1：n=11、*2：n=15、*3：n=2

(3) 分布

雌雄カニクイザルに¹²⁵I標識した本薬（10.9μCi/μg、総タンパク量として7.5mg/kg）を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。

その結果、放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。総放射能（雌雄の平均濃度）は、投与2時間後では血液（92.6μg·eq/g tissue）が最も高く、次いで肝臓（30.3μg·eq/g tissue）、腎臓（24.4μg·eq/g tissue）、副腎（18.4μg·eq/g tissue）、肺（17.8μg·eq/g tissue）等の臓器に多く認められた。これらの臓器は血流量が豊富なため、臓器中放射能の一部は血液由来である可能性がある。なお、各組織における放射能の多く（60.8%以上）は、トリクロロ酢酸（以下、「TCA」）不溶性画分由来であり、本薬未変化体に結合した¹²⁵Iに主に由来すると考えら

れている。

脳及び精巣で低濃度のTCA不溶性画分放射能が検出されたことから、本薬は血液－脳関門及び血液－精巣関門を通過することが示唆された。また、甲状腺では経時的な総放射能の蓄積が認められた。甲状腺ではTCA不溶性画分放射能は検討されていないが、これは遊離の ^{125}I によるものと考えられた、と申請者は説明している。

また、定量的全身オートラジオグラフィーによる検討においても、上記検討と矛盾のない組織分布を示す結果が得られた、と申請者は説明している。

(4) 代謝

モノクローナル抗体は、通常、異化によってペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられ、一般的な*in vitro*代謝試験は適切でないと考えられたことから、代謝に関する検討は行ななかった、と申請者は説明している。

(5) 排泄

組織分布の検討（「(3) 分布」の項参照）では、投与後240時間までに投与した放射能の90%以上が尿中に排泄された。尿中放射能のうち、TCA不溶性画分の放射能は6%未満であった。本薬の分子量は147kDaであり、腎糸球体でろ過されないと考えられることから、尿中放射能は代謝物であると考えられた、と申請者は説明している。

なお、本薬の胎児及び乳汁への移行は検討されていないが、内因性IgG2は新生児のFc受容体を介して胎盤や乳汁へ移行することが報告されている（Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1: 667-9、J Clin Microbiol 1987; 25: 2322-6、J Clin Microbiol 1980; 12: 320-5）。本薬も同様に胎盤及び乳汁へ移行すると考えられること、及び毒性試験の結果（「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）も踏まえ、妊婦又は妊娠の可能性がある女性には本薬を投与すべきではないと考えることから、添付文書（案）の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において注意喚起を行うこととする、と申請者は説明している。

(6) 薬物動態学的相互作用の検討

非臨床試験において薬物動態学的相互作用は検討されていない。

(7) 本薬のPKに及ぼす製造方法変更の影響

雄性カニクイザルにハイブリドーマ又はCHO細胞（培養スケール：■L）から製造された本薬7.5mgを単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が比較検討された（各群n=12）。 $C_{\max}$ はハイブリドーマから製造された本薬（ $256 \pm 56 \mu\text{g/mL}$ ）に比しCHO細胞から製造された本薬（ $227 \pm 31 \mu\text{g/mL}$ ）で僅かに低い傾向を示したものの、AUC（平均値±標準偏差）はハイブリドーマから製造された本薬（ $664 \pm 143 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ ）とCHO細胞から製造された本薬（ $619 \pm 83 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ ）で同様であった。また、血清中本薬濃度も宿主細胞の違いによらずほぼ同様に推移したことから、ハイブリドーマ及びCHO細胞（培養スケール：■L）から製造された本薬のPKに明らかな差異は認められていない、と申請者は説明している。

雌雄カニクイザルにハイブリドーマ又はCHO細胞（培養スケール：■kL）から製造された本薬7.5又は30mg/kgを週1回4週間静脈内投与し、血清中本薬濃度が比較検討された（下表）。初回投与時の $C_{0.5h}$ 、 AUC_{0-12h} 及び血清中本薬濃度推移は、ハイブリドーマ及びCHO細胞（培養スケール：■kL）から製造された本薬でほぼ同様であった、と申請者は説明している。

雌雄カニクイザルに本薬を投与したときのPKパラメータ（初回投与時）

投与量 (mg/kg)	C _{0.5h} (μg/mL)	AUC _{0-tau} (μg·day/mL)
7.5		
ハイブリドーマ	184±29	493±116
CHO細胞 (1 kL)	231±45	615±123
30		
ハイブリドーマ	794±141	2,740±530
CHO (1 kL)	891±282	3,060±930

平均値±標準偏差（雌雄全例の結果を併合）、n=8

雌雄カニクイザルにCHO細胞（培養スケール：1 kL又は1 kL）から製造された本薬7.5又は30mg/kgを週1回、若しくはCHO細胞（培養スケール：1 kL）から製造された本薬7.5mg/kgを2週に1回13週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。初回投与時のC_{0.5h}、AUC_{0-tau}及び血清中本薬濃度推移は、異なる培養スケール（1 kL及び1 kL）で製造された本薬で類似していた、と申請者は説明している。また、インラインフィルター使用の有無によるPKの差異は認められなかった、と申請者は説明している。

雌雄カニクイザルに本薬を投与したときのPKパラメータ（初回投与時）

投与量 (mg/kg) (フィルターの有無)	C _{0.5h} (μg/mL)	AUC _{0-tau} (μg·day/mL)
7.5 (有) (n=6)		
CHO細胞 (1 kL) 毎週投与	221±90	555±130
CHO細胞 (1 kL) 毎週投与	232±26	592±67
CHO細胞 (1 kL) 2週毎投与	223±41	704±129
30 (有) (n=10)		
CHO細胞 (1 kL) 毎週投与	972±119	2,971±401
CHO細胞 (1 kL) 毎週投与	837±73	2,545±300
30 (無) (n=6)		
CHO細胞 (1 kL) 毎週投与	827±172	2,792±699
CHO細胞 (1 kL) 毎週投与	943±224	2,893±251

平均値±標準偏差（雌雄全例の結果を併合）

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察を受け入れられると判断した。

(1) 本薬のPKの種差について

マウスでは用量にかかわらずCLが一定であったのに対し、カニクイザルでは用量の増加に伴い本薬のCLは低下している（「<提出された資料の概略>（2）吸収」の項参照）。機構は、当該理由について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

抗体等の高分子はRESを介して消失することが知られているが、抗EGFR抗体であるセツキシマブでは、RESに加えEGFRを介した消失経路も関与していることが報告されている（Clin Cancer Res 2006; 12: 6517-22）。

本薬をマウス及びカニクイザルに投与したとき、マウスでは0.7～17mg/kgの用量範囲でCLはほぼ一定であったが、サルでは0.6～60mg/kgの用量範囲でCLは非線形性を示し、用量の増加とともにCLは低下したことから、サルではマウスと異なる消失経路も関与していると考えられた（Drug Discov Today 2006; 11: 81-8）。本薬はカニクイザルのEGFRには結合するが、マウスのEGFRとは結合しないことから（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照）、サルでは本薬とEGFRとの結合を介した消失経路の寄与が大きく、高用量ではEGFRとの結合が飽和し、低用量投与時と比べてCLが低下したものと考えられる。

機構は、回答を了承した。

(2) MAHAが本薬のPKに及ぼす影響について

申請者は、MAHAの発現により本薬のCLが増大したと考察している（「＜提出された資料の概略＞（2）2）反復投与」の項参照）。しかしながら、反復投与毒性試験では本薬投与開始前にMAHA陽性例が認められ（「(iii)＜審査の概略＞（3）対照群でMAHA発現が認められた理由について」の項参照）、使用されたMAHA測定法では偽陽性が検出される可能性も示唆されていることから、今般提出された試験の結果から、MAHAが本薬のPKに及ぼす影響について結論づけることはできないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

組織交差反応試験及び一部の反復投与毒性試験は、ハイブリドーマから製造された本薬を用いて実施された。他の試験はCHO細胞（培養スケール：■L、■kL又は■kL）から製造された本薬を用いて実施された。

ヒトとカンクイザルのEGFRアミノ酸配列は99%の相同性を有し（Amgen社 社内資料）、カンクイザルの正常組織を用いた *ex vivo* 結合実験（102920試験）において本薬に対する交差反応性が認められたことから、毒性試験はカンクイザルを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。

なお、安全性薬理試験では本薬 60mg/kg が単回投与されたが、当該試験の観察項目（臨床観察、摂餌量、体温及び体重を含む）では投与に起因する毒性所見は認められなかった（「(i)＜提出された資料の概略＞（3）安全性薬理試験」の項参照）。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験では、本薬（最高用量は30mg/kg、負荷投与量では60mg/kg）が週1回、4、12若しくは13又は26週間反復静脈内された。なお、一部の試験では負荷投与として初回投与時に維持投与量の2倍量が投与された。

すべての試験で認められた本薬投与に起因する主な毒性所見は、皮膚病変及び下痢であった。これらの所見は本薬 7.5mg/kg 以上の用量群では、初回又は2回目投与以降より認められた。皮膚病変は、紅斑、易刺激性、皮膚炎、湿性皮膚炎（二次感染による）及び乾燥／鱗状皮膚又は落屑所見であり、顔面、頸部、胸部、腹部、前肢、後肢、鼠径部、腋窩部等で認められ、発現部位に特異性は認められなかった。皮膚病変は検討されたいずれの用量でも発現したが、発現割合及びその程度は7.5mg/kg以下の用量群に比し15mg/kg以上の用量群で高かった。皮膚病変の程度は4回目又は5回目投与以降からは投与の繰返しに伴い重症化する傾向は認められなかった。また、最終投与から4～8週間以内に消化管障害（下痢症状）は完全に、皮膚病変は部分的又は完全に回復した。

26週間反復投与毒性試験では、重度の皮疹、体重減少又は全身状態悪化により、7.5mg/kg群の1/12匹、15及び30mg/kg群の各3/12匹を32日目（5週目）に安楽死させた。また、いずれの用量群においても、重度の皮疹等に対して支持治療（二次感染の予防等）や休薬を必要とする個体が認められた。

4週間反復投与毒性試験では、心筋変性が認められ、30mg/kg群の2/4匹が2週間の回復期間中に瀕死状態となり、うち1匹は死亡した。本薬の投与期間中に補液を投与した追加試験では、すべての個体で心筋変性は発現しなかったことから、心毒性の原因は重度の下痢による脱水状態及び電解質失調が長期間持続したことによるものと判断された。当該試験以降に実施された毒性試験では、すべて補液投与により脱水症状を回避した結果、心毒性は発現しなかった。

本薬の反復投与毒性試験で認められた皮疹及び下痢に関して、申請者は以下のように考

察している。

EGFR は腫瘍以外の上皮由来正常組織で広く発現しており、皮膚の増殖等の様々な機能に関与していると考えられている (Eur J Dermatol 2000; 10: 505-10、J Invest Dermatol 1985; 85: 239-45、J Invest Dermatol 1984; 82: 165-9)。また、EGFR は小腸及び大腸における絨毛陰窩部の基底側面でも発現しており、消化管細胞のターンオーバーや修復の制御に関与していると考えられており (Anticancer Res 2003; 23: 3639-50、Cancer 2002; 94: 1593-611、Gut 1996; 39: 262-6)、EGFR 遺伝子欠損マウスでは腸管上皮の成熟遅延、腸絨毛の出血及び崩壊、並びに腸陰窩の再生障害及び増殖が生じたとの報告もある (Nature 1995; 376: 337-41)。以上から、皮膚及び消化管で認められた所見 (皮疹、下痢等) は、本薬の薬理作用に起因するものと考えられた。

抗 EGFR 抗体であるセツキシマブでは、カニクイザルへの投与において本薬と同様の皮膚障害が認められており (Anticancer Res 2003; 23: 3639-50 等)、セツキシマブと本薬のカニクイザルに対する毒性プロファイルは同様であると考えられる。皮膚障害は EGFR を介したシグナル伝達を阻害する薬剤で共通して認められる所見と考えられる (Cancer 2002; 94: 1593-611)。本薬単独投与の臨床試験で最もよく認められる因果関係が否定できない有害事象は皮膚障害 (発疹、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、皮膚乾燥等) であり、初回発現までの期間の中央値は本薬投与開始後 10 日であった。カニクイザルで認められた皮膚障害は、臨床試験で観察された毒性と同類の所見であった。

(3) 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、DNA や他の染色体成分と直接相互作用する可能性はないとの理由により、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬は増殖因子としての機能や免疫抑制作用を有さず、最長 26 週間の反復投与毒性試験においても前癌病変は認められていないこと、及び本薬の投与対象は進行・再発の結腸・直腸癌患者であることを理由に、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

雌カニクイザルでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (セグメント I) 並びに胚及び胎児発生に関する試験 (セグメント II) は実施されたが、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (セグメント III) は実施されていない。なお、雄での生殖発生毒性試験は実施されていないが、すべての反復投与毒性試験で雄性生殖器官 (精巣、精囊、精巣上体等) には、本薬群と対照群との間で病理組織学的に差異は認められていない。

雌カニクイザルでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、血清中ホルモン濃度 (17 β -エストラジオール及びプロゲステロン) 変化の変調と月経周期の延長/無月経が認められたが、26 週間反復投与毒性試験等では雌性生殖器官に異常所見が認められなかった。なお、一部の個体では、投与期間中又は投与終了後に月経周期は回復した。また、本薬群の受胎率は対照群や試験実施施設の既存データを下回っていた。

胚及び胎児発生に関する試験では本薬の催奇形性作用は認められなかったが、本薬群のすべての個体で胎児流産又は胎児死亡が認められた。また、一部の胎児血清で MAHA が検出され、本薬が胎盤を通過することが示唆された。

本薬の生殖発生毒性試験で認められた血清中ホルモン濃度変化の変調、月経周期の延長、胎児流産及び胎児死亡に関して、申請者は以下のように考察している。

EGFR は胎盤及び子宮で発現しており、EGF は胎盤及び胎児の成長に著明な影響を与えることが報告されている (Mol Reprod Dev 2000; 55: 164-74 等)。また、着床の非常に早い段

階にも EGFR が関与していることから、正常胎盤の形成に関与すると考えられている (Mol Reprod Dev 1990; 27: 16-22、Development 1994; 120: 1071-83、1994; 7: 295-302)。さらに、EGFR 遺伝子欠損マウスでは、EGFR (-/-) 遺伝子型の胎児は着床前後、妊娠中期又は出生後早期のいずれかの段階で必ず死亡するとの報告がある (Nature 1995; 376: 337-41、Science 1995; 269: 234-8、1995; 269: 230-4)。以上の研究報告から、本薬の胚及び胎児発生に関する試験で認められた胎児流産及び胎児死亡は本薬投与によるものと考えられる。

また、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、血清中ホルモン濃度変化の変調及び月経周期の延長／無月経が認められたが、これらの所見が認められた個体では摂餌量減少及び体重減少も認められた。摂餌量減少や体重減少等の全身性変化は、血清中ホルモン濃度変化の変調、月経周期の延長、胎児流産や胎児死亡との関連が報告されている (Birt Def Res (partB) 2005; 74: 424-30、Gynecology 1980; 56: 482-7) ことから、血清中ホルモン濃度変化の変調、月経周期の延長、胎児流産及び胎児死亡は、摂餌量減少及び体重減少による二次的 (間接的) な作用であることも考えられる。

以上の毒性試験、及び PK に関する検討 (「(ii) <提出された資料の概略> (5) 排泄」の項参照) の結果を踏まえ、妊婦又は妊娠の可能性のある女性には本薬を投与すべきではないと考えることから、添付文書 (案) の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において注意喚起を行うこととする。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、毒性試験で注射部位を評価した結果、本薬の薬理作用に関連すると考えられる皮膚病変 (紅斑、皮膚菲薄化、乾燥／鱗状皮膚又は落屑、痂皮形成) の発現以外に注射部位での変化は認められなかった。

(7) 製造工程の異なる製剤の比較検討

開発過程において、原薬の製造は宿主細胞がハイブリドーマから CHO 細胞 (培養スケール: ■L、■kL 又は ■L) へ変更されたため、各製剤の比較検討が行われた。

ヒト組織及びカニクイザル組織を用いた組織交差反応性試験において、ハイブリドーマ及び CHO 細胞 (培養スケール: ■L) からそれぞれ製造された本薬は類似した組織結合特性を示した。

4 週間反復投与毒性試験では、ハイブリドーマ及び CHO 細胞 (培養スケール: ■kL) からそれぞれ製造された本薬で明らかな毒性プロファイルの差異は認められなかった。また、MAHA 産生の程度も両製剤で同様であった。

13 週間反復投与毒性試験では、CHO 細胞から製造された培養スケールの異なる本薬 (培養スケール: ■kL 及び ■kL) で毒性所見や MAHA 産生の程度に差異は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 皮膚及び消化管所見の用量及び期間依存性について

機構は、反復投与毒性試験で認められた皮膚病変及び消化管障害 (下痢等) について、投与量及び投与期間との関係を説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与に関連する主な所見は、軽微から重度の皮疹及び下痢であった。当該毒性所見はすべての毒性試験において質的には同様であったが、発現割合とその程度は高用量群と低用量群との間に差が認められた。26 週間反復投与毒性試験では、皮膚病変 (「<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照) と同様に、下痢についても発現割合は 7.5mg/kg 群 (投与 1~32 日目、33~96 日目及び 97~177 日目でそれぞれ 8.3%、45.5% 及び 30.0%) に対して 15mg/kg 群 (同 16.6%、77.8% 及び 66.7%) 及び 30mg/kg 群 (同 16.6%、55.6% 及び 50.0%) で高かった。また、投与期間との関係については、下痢の発現割合は投与期間中期 (第 33~96 日) までは投与期間に応じて増加し、以降はほとんど変化しなかった。なお、本薬投与終了後はすべての投与群で、皮膚病変は少なくとも部分的に、消化管

障害は下痢症状も組織学的にも完全に回復している。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の反復投与により皮膚病変の程度が定常状態に達するメカニズムについて

機構は、反復投与毒性試験において皮膚病変の程度が 4 又は 5 週目投与後で概ね定常状態に達し、以降は本薬投与を繰り返しても病変が増悪しない機序について考察するように求め、申請者は以下のように回答した。

26 週間反復投与毒性試験では 15 及び 30mg/kg 群で皮膚及び消化管の変化（発現割合及びその程度）に用量による明確な差は認められなかったが、これは本薬と EGFR との結合が 15mg/kg 以上の用量で飽和し、それ以上の抗 EGFR 作用による影響が発現しないためと考えられた。4 又は 5 週目投与後に皮膚病変の程度が定常状態に達し、それ以上増悪しないことについても、同様に本薬による EGFR の飽和がその一因である可能性があると考えられる。

機構は、本薬と EGFR との結合飽和度と皮膚病変の発現（発現割合及びその程度）との関係は明確ではないと考えるが、15mg/kg 以上の用量群では全例に皮膚病変の発現が認められていること、及び皮膚病変の程度については発現部位や感染により用量との関係が明らかにできない場合があることから、本薬と EGFR との結合飽和が一因であるとする申請者の回答は了承できると考えた。

(3) 対照群で MAHA 発現が認められた理由について

機構は、13 週間反復投与毒性試験において、対照群（溶媒投与群）の全例で MAHA の発現が認められた理由について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験では投与開始前に 19/60 匹のサルで MAHA が認められ、MAHA 陽性のうち 18 匹を試験に組み入れたが、本薬群における本薬に対する真の MAHA 発現との誤認を避けるため、当該陽性例は優先的に対照群に組み入れた。そのため、対照群では投与前に全例（8/8 匹）で MAHA 陽性を示している。

なお、対照群の MAHA 陽性例 8 匹のうち 2 匹は 85 日目に MAHA 陰性となっていること、及び試験開始前に MAHA 陽性を示した 30mg/kg 群の 9 匹のうち 8 匹は 29 日目に MAHA 陰性となっていることから、試験開始前における MAHA 陽性は偽陽性である可能性が高く、サル血清中の他のタンパク質に対する反応によるものと考えられる。また、投与期間中も対照群で MAHA 陽性例が認められたものの、これらの個体の血清中から本薬は検出されなかったことから、誤投与の可能性はないと考えられた。したがって、対照群での MAHA 発現が試験結果に影響を及ぼすことはないと考えられる。

機構は、対照群が MAHA 陽性を示した原因について、申請者の説明は承諾できると考える。しかしながら、今回認められた MAHA の発現については、本薬投与による陽性と非特異的な偽陽性の区別は困難と考える。

(4) MAHA が毒性試験に及ぼす影響について

機構は、MAHA の発現が本薬の毒性発現に及ぼす影響について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

毒性試験で MAHA の発現が認められたのは主に低用量群であり、中～高用量群では比較的低頻度であった。一方、本薬の薬理作用発現と密接に関連すると考えられる皮膚障害等は投与量に相関し、薬理作用に起因すると考えられる所見と MAHA 発現との間に明らかな関連は認められなかった。

26 週間反復投与毒性試験では試験期間中に 8/36 匹が MAHA 陽性を示した。7.5mg/kg 群では MAHA 陽性例 2/5 匹及び MAHA 陰性例 5/7 匹に皮膚病変の発現が認められた。一方、15mg/kg 群では MAHA 陽性例 2/2 匹及び MAHA 陰性例 10/10 匹に、30mg/kg 群では MAHA

陽性例 1/1 匹及び MAHA 陰性例 11/11 匹に皮膚病変の発現が認められた。

以上のように、毒性試験全体を通して薬理作用に関連すると考えられる皮膚障害は MAHA の有無に関わらず認められたことから、MAHA の発現は本薬の生物活性（薬理作用に起因した毒性プロファイル）に影響を及ぼさないと考えられた。

機構は、使用された MAHA 測定法では偽陽性が検出されている可能性もあり、MAHA 発現の影響について結論することは困難であると考えられるものの、少なくとも提出された試験において、MAHA の発現の有無による毒性プロファイルの明らかな差異は認められていないと考える。

以上、機構はカニクイザルに本薬を投与した毒性試験では EGFR を介した薬理作用に起因すると考えられる所見が認められ、ヒトにおいても同様の所見が認められる可能性が高く、注意が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

(1) 分析法

1) 本薬の定量法

ヒト血清中の本薬の定量は、ストレプトアビジンコーティング磁気ビーズに固相化した本薬に対するビオチン化マウス抗イディオタイプ抗体とルテニウム標識した同抗体を用いたECL法により行われた。

2) 抗パニツムマブ抗体の定量法

ヒト血清中の抗パニツムマブ抗体は、①固相化した本薬、ビオチン化した本薬及びHRP標識ストレプトアビジンを用いたBridging ELISA法、②抗原-抗体複合体を解離させるための血清検体の酸処理を行った後に、固相化した本薬、ビオチン化した本薬及びHRP標識ストレプトアビジンを用いた酸解離ELISA法、又は③固相化した本薬を用いたBiacore法により行われた。酸解離ELISA法又はBiacore法のいずれかで陽性を示した場合、バイオアッセイにより中和抗体の有無が検討された。当該バイオアッセイでは、EGFR高発現のA431細胞を組換え型ヒトEGFと反応させ、指標としたEGFRのチロシンリン酸化をマウス抗リン酸化チロシンモノクローナル抗体及びルテニウム標識した抗マウスIgG抗体により検出した。

3) EGFRの検査法

腫瘍組織におけるEGFRの発現は、EGFR検査キット（Dako社製、EGFR pharmDx™）を用いて検討された。

4) KRAS遺伝子変異の検査法

腫瘍組織におけるKRAS遺伝子変異の有無は、KRAS遺伝子変異検出キット（DxS社製、K-RAS mutation detection kit）を用いて検討された。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPKに関する検討は、国内外の臨床試験において、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎癌等の各種固形癌の患者を対象として、ハイブリドーマ又はCHO細胞（培養スケール：1kL又は5kL）から製造された本薬を用いて実施された。

(1) 国内第 I 相試験（2019年 12月～2020年 12月）

進行性固形癌患者18例を対象に、本薬2.5mg/kgを毎週、6mg/kgを2週毎又は9mg/kgを3週毎

に、60分以上（投与液量が150mLを超える場合は90分以上）かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。AUC_{0-tau}は用量比を超えて上昇し、非線形性を示した、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ					
投与量	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{0-tau} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)
初回投与					
2.5mg/kg、毎週投与（n=6）	44.1±8.09	7.88±3.09	135±35.6	3.08±0.547	17.4±2.56 ^{*1}
6mg/kg、2週毎投与（n=6）	118±31.2	19.8±3.93	664±80.0	6.72±0.709	8.49 ^{*2}
9mg/kg、3週毎投与（n=6）	231±45.4	16.9±5.87	1430±415	7.18±1.66	5.92±2.05 ^{*3}
投与3回目					
2.5mg/kg、毎週投与（n=6）	68.4±13.8	20.9±7.1	259±67.0	4.51±0.973	NC
6mg/kg、2週毎投与（n=5）	160±13.5	42.5±8.52	1100±102	9.62±2.67	NC
9mg/kg、3週毎投与（n=4）	291±117	28.4±24.8	1990±926	6.84±2.55	NC

平均値±標準偏差、NC：算出せず、AUC_{extrap}がAUC_{0-inf}の20%を超える症例はCL算出の際に解析から除外された（機構注：本試験及び同様の解析がなされた他の試験において、AUC_{extrap}がAUC_{0-inf}の20%を超える症例を含めた場合のCLは当該症例を除外した場合に比し低値を示す傾向が認められるものの、その低下の程度は顕著ではなく、本薬のCLに関する解釈に大きな差異はない、と申請者は説明している。）、*1：n=3、*2：n=1、*3：n=5

（2）国内第Ⅱ相試験（20050216 試験＜2006年4月～2006年12月＞）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11及びL-OHPを含む治療中又は治療後に増悪となったEGFR陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者53例（PK解析対象は20例）を対象に、本薬6mg/kgを2週毎に60分以上かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。初回投与時のPKパラメータは、C_{max}が113±36.1μg/mL、C_{min}が15.4±8.46μg/mL（n=19）、AUC_{0-tau}が640±174μg·day/mL、t_{1/2}は5.60±2.03day、CLは9.26±2.62mL/day/kg（n=12、AUC_{extrap}がAUC_{0-inf}の20%を超える症例は解析から除外された）であり、0192試験成績と同様であった、と申請者は説明している。

（3）海外第Ⅰ相試験（20030138 試験＜1999年12月～2000年12月＞）

EGFR陽性の進行性固形癌患者97例（PK解析対象は96例）を対象に、ハイブリドーマから製造された本薬0.01～5mg/kgを毎週、又はハイブリドーマ若しくはCHO細胞（培養スケール：1kL）から製造された本薬6mg/kgを2週毎若しくは9mg/kgを3週毎に60分又は120分以上かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。なお、毎週投与では、一部の cohorts で初回投与時に負荷投与量（維持投与量の2倍量）を投与した。

		本薬のPKパラメータ			
投与量		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)
毎週投与（ハイブリドーマ）* ¹					
初回投与					
0.75mg/kg	(n=5)	13.9 $\pm$ 4.2	22.9 $\pm$ 7.2	0.785 $\pm$ 0.249	37.6 $\pm$ 19.9
1mg/kg	(n=4)	27.8 $\pm$ 3.1	58.3 $\pm$ 21.6	0.810 $\pm$ 0.084	19.2 $\pm$ 7.65
1.5mg/kg* ²	(n=3)	33.3 $\pm$ 6.4	61.0 $\pm$ 9.2	1.66 $\pm$ 0.557	23.3 $\pm$ 2.73
1.5 mg/kg	(n=3)	34.0 $\pm$ 5.3	67.0 $\pm$ 18.2	0.843 $\pm$ 0.086	23.3 $\pm$ 5.50
2mg/kg	(n=3)	47.6 $\pm$ 6.5	148 $\pm$ 26.8	2.33 $\pm$ 0.268	12.2 $\pm$ 2.62
2.5mg/kg	(n=8)	64.3 $\pm$ 11.1	200 $\pm$ 47.8	2.57 $\pm$ 0.929	12.7 $\pm$ 3.50* ³
3.5mg/kg	(n=7)	86.1 $\pm$ 18.3	281 $\pm$ 94.2	3.33 $\pm$ 1.54	18.0 $\pm$ 1.44* ⁴
5mg/kg	(n=6)	113 $\pm$ 19.9	453 $\pm$ 87.3* ⁵	4.61 $\pm$ 0.904* ⁵	NC* ⁶
6mg/kg、2週毎投与					
初回投与					
ハイブリドーマ	(n=7)	144 $\pm$ 29.0	816 $\pm$ 168	5.99 $\pm$ 1.73	6.85 $\pm$ 1.47* ⁷
CHO細胞（ $\blacksquare$ kL）	(n=10)	150 $\pm$ 23.5	862 $\pm$ 185	5.38 $\pm$ 1.28	6.87 $\pm$ 2.00* ⁸
投与3回目					
ハイブリドーマ	(n=4)	234 $\pm$ 43.9	1,744 $\pm$ 362	7.49 $\pm$ 0.676	3.58 $\pm$ 0.911
CHO細胞（ $\blacksquare$ kL）	(n=10)	213 $\pm$ 59.1	1,306 $\pm$ 374	7.55 $\pm$ 2.13	4.94 $\pm$ 1.37
9mg/kg、3週毎投与					
初回投与					
ハイブリドーマ	(n=5)	253 $\pm$ 80.3	1,801 $\pm$ 717	5.91 $\pm$ 2.02	5.27 $\pm$ 2.44
CHO細胞（ $\blacksquare$ kL）	(n=16)	226 $\pm$ 51.3	1,597 $\pm$ 274	7.40 $\pm$ 2.37	5.24 $\pm$ 1.29* ⁹
投与3回目					
ハイブリドーマ	(n=2)	292 $\pm$ 15.2	2,593 $\pm$ 252	8.82 $\pm$ 1.08	3.49 $\pm$ 0.339
CHO細胞（ $\blacksquare$ kL）	(n=6)	245 $\pm$ 40.1	2,180 $\pm$ 415	8.31 $\pm$ 1.31	4.27 $\pm$ 0.919

平均値 $\pm$ 標準偏差、NC：算出せず、 AUC_{extrap} が AUC_{0-inf} の20%を超える症例はCL算出の際に解析から除外された、*¹：血清中本薬濃度が定量下限値未満であった0.01及び0.03mg/kgの毎週投与、並びに投与1日後までのデータしか得られなかった0.1、0.3及び1mg/kg（負荷投与あり）の毎週投与ではPKパラメータは算出されていない、*²：負荷投与量として本薬1.5mg/kgが投与された、*³：n=6、*⁴：n=3、*⁵：n=5、*⁶：n=0、*⁷：n=4、*⁸：n=7、*⁹：n=12

1) 本薬のPKについて

初回投与時におけるCLは用量の上昇とともに低下し、内因性IgGのCL（2.53mL/day/kg、Progr Allergy 1969; 13: 1-100）に近づき、非線形性を示した。また、初回投与時に対する3回目投与時の C_{max} の比は、6mg/kgの2週毎投与では1.42（ハイブリドーマ）及び1.63（CHO細胞（培養スケール： $\blacksquare$ kL））、9mg/kgの3週毎投与では1.08（ハイブリドーマ）及び1.15（CHO細胞（培養スケール： $\blacksquare$ kL））、 AUC の比は、6mg/kgの2週毎投与では1.52（ハイブリドーマ）及び2.14（CHO細胞（培養スケール： $\blacksquare$ kL））、9mg/kgの3週毎投与では1.36（ハイブリドーマ）及び1.44（CHO細胞（培養スケール： $\blacksquare$ kL））であり、反復投与による顕著な蓄積性は認められなかった、と申請者は説明している。

2) コンパートメントモデル解析

本薬のPKは2-コンパートメントモデルに最も適切に当てはめることができた。当該モデルでは、本薬は、①線形性を示す経路（RESを介する経路）及び②ミカエリス・メンテン型の速度論に従う非線形性を示す経路（EGFRに結合し細胞内に取り込まれて分解される経路）により消失するものとした。経路①のCLは1.97mL/day/kg、経路②の固有CL（ V_{max}/k_m ）は163mL/day/kgとそれぞれ推定され、経路②が飽和していない場合には経路②を介した消失の寄与が大きいことが示唆された。経路②が90%飽和する血清中本薬濃度は9.81 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。また、中央コンパートメントの分布容積は42mL/kgと推定され、ヒト血漿量（約40mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）に近い値であった、と申請者は説明している。

(4) 海外第Ⅰ相試験（20030251 試験＜2004年8月～2006年4月＞）

進行固形癌患者86例（PK解析対象は84例）を対象に、CHO細胞（培養スケール：■kL）から製造された本薬6mg/kgを2週毎又は9mg/kgを3週毎に60分以上（6mg/kg投与の一部のコホートでは、初回投与時の忍容性に問題がなければ以降の投与は30分以上とされた。また、すべてのコホートで、溶液量が150mLを超える場合は90分以上とされた。）かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。なお、投与時間に関わらず C_{max} は同様であり、また投与時間は本薬の分布及び消失過程（ $t_{1/2}$ ）に比し極めて短時間であったことから、6mg/kg投与については60分間投与と30分間投与のデータを統合して解析された。本薬6mg/kg投与では投与20回目まで、9mg/kg投与では投与4回目までの C_{min} 及び C_{max} の推移から、3回目投与後に定常状態に達した、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ					
投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)
初回投与					
6mg/kg、2週毎投与 (n=29)	152±29.2	18.1±8.61	744±195	5.28±1.90	8.21±3.79 ^{*1}
9mg/kg、3週毎投与 (n=19)	242±75.9	27.4±52.6	1440±590	5.12±2.53	7.42±4.01 ^{*2}
投与3回目					
6mg/kg、2週毎投与 (n=22)	232±71.2	46.6±16.9	1310±375	9.08±3.61	4.96±1.49
9mg/kg、3週毎投与 (n=8)	244±70.6	18.9±20.3	1790±794	6.74±3.20 ^{*3}	6.31±3.53

平均値±標準偏差、 AUC_{extrap} が AUC_{0-inf} の20%を超える症例はCL算出の際に解析から除外された、*1：n=23、*2：n=17、*3：n=7

また、臨床試験で使用された本薬は、①ハイブリドーマ、②CHO細胞（培養スケール：■kL）、③CHO細胞（培養スケール：■kL）のいずれかの発現系を用いて製造されたことから、20030138試験及び20030251試験成績に基づき、本薬のPKに及ぼす製造方法の変更の影響が検討された。

20030138試験において、ハイブリドーマ及びCHO細胞（培養スケール：■kL）から製造された本薬のPKを検討した結果、血清中濃度推移は類似しており、また初回投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} に明らかな差異は認められなかった。また、CHO細胞から製造された本薬について、■kLスケール（20030138試験）及び■kLスケール（20030251試験）のPKを比較した結果、6mg/kgの2週毎投与の初回投与時及び投与3回目における血清中濃度推移はほぼ同様であり、また $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} にも明らかな差異は認められなかった。以上から、製造方法にかかわらず、本薬のPKは同様と考えられる、と申請者は考察している。

(5) 海外第Ⅱ相試験（20030167 試験＜2004年3月～20■年■月＞）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11及びL-OHPを含む治療に増悪となったEGFR陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者185例（PK解析対象は115例）を対象に、本薬6mg/kgを2週毎に60分以上（溶液量が150mLを超える場合は90分以上）かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。4回目及び12回目投与時の C_{min} は 37.5 ± 22.0 (n=92) 及び $47.1\pm28.7\mu\text{g/mL}$ (n=16)、 C_{max} は 161.5 ± 49.7 (n=94) 及び $167.2\pm75.3\mu\text{g/mL}$ (n=16) であり、4回目及び12回目投与時の本薬濃度は同様であった、と申請者は説明している。

(6) 海外第Ⅱ相試験（20030250 試験＜2004年8月～20■年■月＞）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11又はL-OHPを含む2又は3レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR陰性又は低発現の進行・再発の結腸・直腸癌患者203例（PK解析対象は155例）を対象に、20030167試験と同一の用法・用量で本薬を投与し、血清中本

薬濃度が検討された。4回目及び12回目投与時における C_{min} は 31.6 ± 22.3 (n=124) 及び $56.5 \pm 30.6 \mu\text{g/mL}$ (n=21)、 C_{max} は 157.8 ± 54.4 (n=123) 及び $194.3 \pm 44.7 \mu\text{g/mL}$ (n=24) であった。EGFR陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした20030167試験とは異なり、 C_{min} 及び C_{max} の平均値が12回目投与時でやや高値を示した。当該理由は不明であるが、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析においてEGFRの発現状況は本薬のPKに影響を及ぼす可能性のある共変量ではなかったこと（「(15) 2 本薬のPKに及ぼす共変量の影響」の項参照）から、EGFRの発現状況は本薬のPKに明らかな影響を及ぼさない、と申請者は考察している。

(7) 海外第Ⅱ相試験（20025405 試験＜2002年3月～20 年 月＞）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む治療中又は治療後に増悪、かつCPT-11又はL-OHPを含む2又は3レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者150例（PK解析対象は148例）を対象に、本薬2.5mg/kgを毎週、60～90分以上かけて静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本試験では、被験者を免疫組織化学的検査によるEGFRの染色強度により2つのコホートに分けたが、両コホートにおける初回投与時の C_{max} （EGFR高発現コホート： $58.01 \pm 19.48 \mu\text{g/mL}$ (n=100)、EGFR低発現コホート： $52.07 \pm 15.97 \mu\text{g/mL}$ (n=40)）、並びに9、18、27及び36回目投与時における C_{min} 及び C_{max} に明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

(8) 海外第Ⅲ相試験（20020408 試験＜2004年1月～20 年 月＞）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11又はL-OHPを含む2又は3レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR陽性である進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、Best supportive care（以下、「BSC」）（232例）又は本薬6mg/kgの2週毎投与（投与時間：60分以上（溶液量が150mLを超える場合は90分以上））（231例、PK解析対象は177例）を行い、血清中本薬濃度が検討された。4回目及び12回目投与時における C_{min} は 28.1 ± 16.2 (n=139) 及び $40.8 \pm 21.5 \mu\text{g/mL}$ (n=43)、 C_{max} は 172.9 ± 73.6 (n=130) 及び $197.3 \pm 83.7 \mu\text{g/mL}$ (n=48) であり、12回目投与時において高値を示した、と申請者は説明している。

(9) 海外第Ⅱ相試験（20025409 試験＜パート1：2002年7月～20 年 月、パート2：2002年7月～20 年 月＞）

EGFR陽性の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬（2.5mg/kg、毎週投与）とIFL（CPT-11/LV/5-FU併用投与）又はFOLFIRI（CPT-11/LV/5-FU併用投与）との併用投与が行われた。

パート1（19例）では、本薬をIFLと併用投与し、血清中本薬濃度（下表）並びに血漿中CPT-11濃度及びSN-38（主代謝物）濃度が検討され、パート2（24例）では、本薬をFOLFIRIと併用投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬を単独投与した20030138試験の初回投与時の血清中本薬濃度推移、及び20025405試験のPKデータからシミュレートした反復投与時の C_{min} 及び C_{max} との比較から、IFL及びFOLFIRIとの併用投与は本薬のPKに影響を及ぼさないことが示唆された。一方、本試験では併用投与のみが実施されたため、CPT-11及びSN-38のPKに及ぼす本薬の影響を評価することは困難であった、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ				
併用化学療法レジメン	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)
初回投与				
IFL（パート1） (n=8)	59 ± 11	196 ± 58	2.8 ± 1.0	$14.3 \pm 4.9^{*1}$
FOLFIRI（パート2） (n=10)	56 ± 14	177 ± 54	2.8 ± 0.9	$15.3 \pm 4.5^{*2}$
投与6回目				
FOLFIRI（パート2） (n=10)	96 ± 31	$398 \pm 154^{*3}$	$7.1 \pm 4.4^{*3}$	NC

平均値±標準偏差、NC：算出せず、 AUC_{extrap} が $AUC_{0-\text{inf}}$ の20%を超える症例はCL算出の際に解析から除外された、*1：n=5、*2：n=3、*3：n=9

(10) 海外第Ⅱ相試験 (20025404 試験<パート1: 2002年1月~2002年12月、パート2: 2003年1月~2003年12月>)

EGFR陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、本薬をカルボプラチン（以下、「CBDCA」）及びパクリタキセル（以下、「PTX」）と併用投与した。

パート1（19例、PK解析対象は本薬17例、PTX 19例）では、本薬1、2又は2.5mg/kg（毎週投与）をCBDCA及びPTXと併用投与し、血清中本薬濃度及び血漿中PTX濃度が検討された。また、パート2では本薬（2.5mg/kg、毎週投与）／CBDCA／PTX併用投与（116例、PK解析対象は95例）又はCBDCA／PTX併用投与（59例）することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本試験において本薬2.5mg/kgを毎週投与したときの C_{min} 及び C_{max} は、本薬単独投与の20025405試験のPKデータからシミュレートした反復投与時の C_{min} 及び C_{max} と同様であったことから、PTX及びCBDCAは本薬のPKに明らかな影響を及ぼさないと考えられた。一方、PTXのPKは、パート1の本薬併用投与時に検討されたため、PTXのPKに及ぼす本薬の影響を評価することは困難であった、と申請者は説明している。

(11) 海外第Ⅱ相試験 (20025408 試験<2002年1月~2002年12月>)

20025404試験パート2の対照群としてPTX及びCBDCA併用レジメン施行後に疾患の増悪が認められた非小細胞肺癌患者9例を対象に、20025404試験パート2と同一の用法・用量で本薬を投与し、血清中本薬濃度が検討された。6回目投与時における C_{min} 及び C_{max} は20025404試験（パート1及び2）と同様であった、と申請者は説明している。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (20030110 試験<2002年1月~2002年12月>)

EGFR陽性の前立腺癌患者33例を対象に、本薬2.5mg/kgを毎週静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。2回目投与時に対する8回目投与時の C_{min} の比は約4倍、初回投与時に対する8回目投与時の C_{max} の比は約2倍であった、と申請者は説明している。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (20020374 試験<2002年1月~2002年12月>)

パート1では腎細胞癌患者95例（PK解析対象は88例）を対象に、本薬1、1.5、2又は2.5mg/kgを毎週、パート2では腎細胞癌患者107例（PK解析対象は107例）を対象に、本薬2.5mg/kgを毎週静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。

パート1では、検討した用量範囲において本薬の C_{min} 及び C_{max} は用量比を超えて上昇し、非線形性を示した。また、パート2では、①インターロイキン-2又はインターフェロン アルファ（遺伝子組換え）による前治療が不応となった患者、②腎摘出術以外の治療歴のないMotzer中間リスク群に分類される患者の2つのコホートに分けたが、両コホートにおける C_{min} 及び C_{max} に明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

(14) 抗パニツムマブ抗体

9試験683例を対象にBridging ELISA法により抗パニツムマブ抗体発現状況を検討した結果、投与開始前では7/650例（1.1%）が陽性を示したが、投与後の全556例に陽性例は認められなかった。上記9試験とは異なる7試験910例を対象に、酸解離ELISA法及びBiacore法により検討した結果、投与開始前ではそれぞれ9/899例（1.0%）及び23/899例（2.6%）、投与後ではそれぞれ4/717例（0.6%）及び60/717例（8.4%）が陽性であった。酸解離ELISA法の投与後陽性例のうち2例、並びにBiacore法の投与開始前陽性例のうち3例及び投与後陽性例のうち12例は中和抗体が陽性（うち1例は投与前後とも陽性）であった。

(15) 申請者による考察

1) 本薬のPKに及ぼす共変量の影響

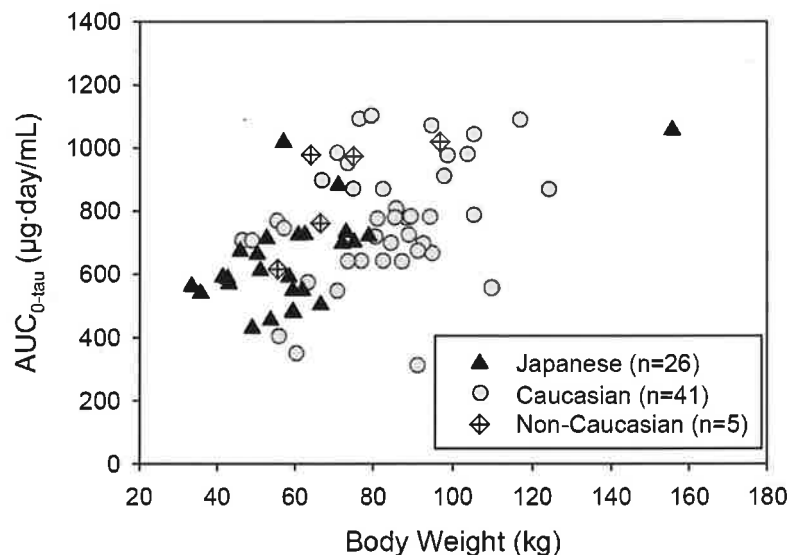
各試験から得られた C_{min} 及び C_{max} を用いた検討から、癌腫、EGFRの発現状況、KRAS遺伝

子変異の有無、人種、性別、肝機能障害（中等度まで）及び腎機能障害（中等度まで）は本薬のPKに明らかな影響を及ぼさないと考えられた。体重の上昇に伴い本薬の C_{min} 及び C_{max} が高くなる傾向が認められたが、個体間変動を上回るものではないと考えられた。また、65又は75歳以上の患者における本薬濃度は65歳未満の患者に比しやや高値を示したが、本薬濃度と年齢との間に相関は認められなかった。

本薬のPKが検討された全14試験のPKデータ（1,200例、8,482測定点）を基に非線形混合効果モデルによる解析を行い、PPK最終モデル（年齢60歳、体重80kg、男性、結腸・直腸癌患者）を構築した結果、CL、固有CL（ V_{max}/K_m ）及び中央コンパートメントの分布容積（ V_1 ）はそれぞれ0.273L/day、28.4L/day及び3.95Lと推定された。本薬のPK（ V_1 、 V_{max} （EGFRを介する消失経路における最大消失速度）及びRESを介する消失経路におけるCL）に影響を及ぼす可能性のある共変量は体重であった。また、臨床試験で設定された体重あたりの投与量（6mg/kg）では C_{min} 及び C_{max} の実測値並びにAUCの推定値は体重の重い患者で高値を示した。

2) 日本人と外国人における本薬のPK

本薬初回投与時の AUC_{0-tau} 、 C_{max} 及び C_{min} の平均値について、外国人（20030138試験及び20030251試験）に対する日本人（0192試験）の比は、本薬2.5mg/kg投与ではそれぞれ0.68、0.69及び0.83、6mg/kg投与では0.85、0.78及び1.05、9mg/kg投与では0.93、0.98及び0.93であり、日本人において低値を示す傾向が認められた。日本人と外国人の当該PKパラメータの差異は、本薬の曝露量が体重増加に伴い高くなる傾向が認められること（「1）本薬のPKに及ぼす共変量の影響」の項参照）、及び日本人における平均体重が外国人よりも約20～30%低かったことから、両患者集団の体重差によると考えられた。ただし、日本人の AUC_{0-tau} は外国人における AUC_{0-tau} の分布範囲内にあり（下図）、日本人と外国人における本薬のPKは同様であると考えられる。



本薬6mg/kgの初回投与時における AUC_{0-tau} と体重との関係
（日本人：0192試験及び20050216試験、外国人：20030138試験及び20030251試験）

3) 有効性及び安全性に関する検討

本薬のPKと有効性との関係については検討されていない。

一方、安全性については、ロジスティック回帰モデル解析において、外国人（白人）における投与開始後28日目までのGrade 3以上の皮膚障害の発現に対してはAUC（2週間単位）が最小のBayesian Information Criteria（BIC）値を与えたことから、AUC（2週間単位）と投

与開始後28日目までのGrade 3以上の皮膚障害の発現との関連性が認められていると考える。

<審査の概略>

(1) 国内外の臨床試験における本薬のPKについて

日本人における血清中本薬濃度は外国人に比し低値を示す傾向が認められたが、当該理由として体重差の影響が考えられる、と申請者は説明している（「<提出された資料の概略> (15) 3) 日本人と外国人における本薬のPK」の項参照）。

機構は、血清中本薬濃度が体重の増加とともに高くなる傾向が認められた理由について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

PPK解析において、体重が V_1 、 V_{max} 及びCLの有意な共変量であることが示されている（「<提出された資料の概略> (15) 2) 本薬のPKに及ぼす共変量の影響」の項参照）。体重の増加に伴い本薬濃度が高値を示した理由として、体重の重い患者ほど単位体重あたりのRES及びEGFRを介するCLが低かったことが考えられるが、その機序等は不明である。また、本薬は主に血漿に分布していると考えられること、及び女性を対象とした肥満度と血漿量との関係の検討において、体重が重くなるに伴い単位体重あたりの血漿量が減少したと報告されていること（日産婦誌 1969; 21: 1-10）から、体重の上昇に伴い単位体重あたりの分布容積が低下したことも影響したと考えられる。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明する肥満度と血漿容量との関係が、体組成の類似した高体重者と低体重者の間に一般化することが可能か否かは不明であり、体重が血清中本薬濃度に影響する機序の詳細は明らかではないと考える。しかし、現有の試験成績から、体重あたりの投与量で投与した際に日本人と外国人で認められたPKの差異は体重差が一因となっている可能性はあると考える。

日本人における投与量調整については、血清中本薬濃度は外国人に比べて日本人で低値を示す傾向が認められているものの、顕著な差異ではなく、当該差異が本薬の有効性に及ぼす影響は不明であると考え、及び本薬の有効性が検証された用法・用量である6mg/kgの2週毎投与が行われた国内20050216試験において忍容性と一定の奏効割合が認められていること（「(iii) <審査の概略> (2) 3) 日本人患者における有効性について」の項参照）から、現時点では日本人に対して外国人と異なる投与量を設定する必要性は見出されていないと考える。ただし、本薬のPKの民族差については、今後も公表論文等を含めて情報を収集し、新たな知見が得られた際には適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 抗パニツムマブ抗体がPKに及ぼす影響について

機構は、抗パニツムマブ抗体が本薬のPKに影響する可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

抗パニツムマブ抗体が本薬投与後に陽性（Biacore法）を示し、かつ血清中本薬濃度が測定された15例における血清中本薬濃度推移又は C_{min} 及び C_{max} は概ね陰性例で観察された本薬濃度の範囲内であった。また、一般にヒト型又はヒト化タンパク質製剤の免疫原性に関する評価過程では、治験薬と交差反応する既存抗体が治験薬投与開始前に認められることもあることから、本薬投与開始前の抗パニツムマブ抗体がPKに及ぼす影響を検討した。抗パニツムマブ抗体が本薬投与開始前に陽性（Biacore法）で投与後に陰性となった患者は8例であり、そのうち6例で本薬のPKデータが得られた。当該6例における血清中本薬濃度推移又は C_{min} 及び C_{max} は陰性例と同様であった。少数例での検討ではあるものの、以上の結果から、本薬投与開始前及び開始後における抗パニツムマブ抗体の発現は本薬のPKに影響を及ぼさないと考えられた。

機構は、抗パニツムマブ抗体（中和抗体又は非中和抗体）を発現した症例は限られてい

ることから、提出された試験成績からは、抗パニツムマブ抗体と本薬のPKとの関係を結論することは困難であるものの、抗パニツムマブ抗体によると考えられるPKの著しい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

本薬は、検証的試験である20050181試験ではFOLFIRIと、20050203試験ではFOLFOX4とそれぞれ併用投与され、有効性が検討されている。また、本薬とFOLFIRIとの薬物動態学的相互作用が検討された結果、FOLFIRIとの併用は本薬のPKに影響を及ぼさないことが示唆されている（「＜提出された資料の概略＞（9）海外第Ⅱ相試験（20025409試験）」の項参照）。

機構は、本薬がFOLFIRI（CPT-11、5-FU及びLV）及びFOLFOX4（L-OHP、5-FU及びLV）のPKに及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬はRES及びEGFRを介した経路により消失すると考えられている。一方、CPT-11はカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物SN-38へ変換され、SN-38はUGT1A1によりグルクロン酸抱合されると考えられている。また、LVは活性型葉酸となり活性を示すことが知られており、5-FUはデヒドロピリミジン脱水素酵素により代謝されると考えられている。以上のように、CPT-11、5-FU及びLVの消失経路は本薬と異なると考えられるため、本薬がこれらの薬剤のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

CPT-11については、本薬併用投与時のPKが海外20062010試験において実際に検討されている。当該試験では結腸・直腸癌患者23例（PK解析対象は19例）を対象に、本薬6mg/kgをCPT-11 180mg/m²と併用投与し、血漿中のCPT-11及びSN-38濃度が検討された（下表）。その結果、本薬併用時にCPT-11及びSN-38の血漿中濃度が低下する傾向が認められたが、その程度は小さいことから、本薬はCPT-11及びSN-38のPKに大きく影響しないと考えられる。

CPT-11及びSN-38のPKパラメータ				
PKパラメータ		本薬/CPT-11 併用投与	CPT-11 単独投与	併用投与時／単独投与時 (90%CI) *1
CPT-11	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	10,700±3,930	12,000±4,350	0.898 (0.819, 0.985)
	AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	10,600±3,870	11,900±4,290	0.897 (0.818, 0.983)
	C _{max} (ng/mL)	1570±520	1,570±321	0.980 (0.894, 1.074)
SN-38	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	311±122*3	350±135*2	0.876 (0.787, 0.975)
	AUC _{0-tau} (ng・h/mL)	273±111	309±122	0.877 (0.788, 0.976)
	C _{max} (ng/mL)	24.0±13.8	27.6±10.6	0.823 (0.731, 0.926)

平均値±標準偏差、n=19、*1：最小二乗幾何平均値の比、*2：n=17、*3：n=16

また、L-OHPは非酵素的に分解された後、尿中排泄されると考えられており、FOLFOX4についても、各薬剤の消失経路は本薬と異なると考えられることから、本薬とFOLFOX4の薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

FOLFIRI及びFOLFOX4で使用する薬剤と本薬の消失経路を踏まえると、明らかな薬物動態学的相互作用は想定し難いと考えられ、20062010試験でも本薬はCPT-11及びSN-38のPKに著しい影響を及ぼしていないと考える。ただし、本薬の適正使用推進の観点からは、20062010試験で得られたPKに関する結果を情報提供するとともに、現時点では本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は非常に限られている点についても、適切に情報提供を行う必要があると考える。

(iii) 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Ⅰ相試験1試験、国内第Ⅱ相試験1試験、海外第Ⅰ相試験3試験（継続投与試験1試験を含む）、海外第Ⅱ相試験3試験、第Ⅲ相試験

験3試験（継続投与試験1試験を含む）及び国際共同第Ⅲ相試験1試験の計12試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験9試験（継続試験1試験を含む）及び海外第Ⅲ相試験1試験の計9試験が提出された。

なお、以上の臨床試験では、ハイブリドーマ又はCHO細胞（培養スケール： $\blacksquare$ kL又は $\blacksquare$ kL）から製造された本薬が使用されている。

臨床試験等の一覧

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	$\blacksquare$ 0192	I	進行性固形癌	18	2.5mg/kg 毎週投与 6mg/kg 2 週毎投与 9mg/kg 3 週毎投与	安全性 PK
		20050216	II	EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌	53	6mg/kg 2 週毎投与	客観的奏効割合 安全性 PK
	海外	20030138	I	EGFR 陽性の進行性固形癌	97	0.01～5mg/kg 毎週投与 6mg/kg 2 週毎投与 9mg/kg 3 週毎投与	安全性 客観的奏効割合 PK
		$\blacksquare$ 0116	I (継続)	EGFR 陽性の進行性固形癌	20	0.01mg/kg～5mg/kg 2 週毎投与 6mg/kg 2 週毎投与 9mg/kg 3 週毎投与	安全性
		20030251	I	進行性固形癌	86	6mg/kg 2 週毎投与 9mg/kg 3 週毎投与	安全性 PK
		20030167	II	EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌	185	6mg/kg 2 週毎投与	客観的奏効割合 奏効期間 安全性
		20030250	II	EGFR 低発現又は陰性の転移性結腸・直腸癌	203	6mg/kg 2 週毎投与	客観的奏効割合 奏効期間 安全性
		20025405	II	EGFR 高発現又は低発現の転移性結腸・直腸癌	150	2.5mg/kg 毎週投与	客観的奏効割合 安全性
		20020408	III	EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌	463	6mg/kg 2 週毎投与	PFS 安全性
		20030194	III (継続)	EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌	177	6mg/kg 2 週毎投与	安全性
		20050203	III	転移性結腸・直腸癌	1,183	6mg/kg 2 週 毎 投 与 + FOLFOX4 ^{*1}	PFS 安全性
	国際共同	20050181	III	転移性結腸・直腸癌	1,186	6mg/kg 2 週毎投与 + FOLFIRI ^{*2}	PFS OS 安全性
参考	海外	20025409 パート 1	II	EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌	19	2.5mg/kg 毎週投与 + IFL ^{*3}	安全性 PK
		20025409 パート 2	II	EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌	24	2.5mg/kg 毎週投与 + FOLFIRI ^{*2}	安全性 PK
		20025404 パート 1	II	EGFR 陽性の進行性非小細胞肺癌	19	1、2 又は 2.5mg/kg 毎週投与 CBDCA : 6mg/min/ml (AUC) 3 週毎投与 PTX : 200mg/m ² 3 週毎投与	安全性 PK
		20025404 パート 2	II	EGFR 陽性の進行性非小細胞肺癌	175	2.5mg/kg 毎週投与 CBDCA : 6mg/min/ml (AUC) 3 週毎投与 PTX : 200mg/m ² 3 週毎投与 毎投与	PFS 安全性 PK
		20025408	II	EGFR 陽性の進行性非小細胞肺癌	9	2.5mg/kg 毎週投与	客観的奏効割合 安全性
		20030110	II	EGFR 陽性のホルモン不応性前立腺癌	33	2.5mg/kg 毎週投与	疾患治療効果 ^{*4} 安全性
		20020374 パート 1	II	腎癌	95	1、1.5、2 又は 2.5mg/kg 毎週投与	客観的奏効割合 安全性 PK

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
参考	海外	20020374 パート 2	II	腎癌	107	2.5mg/kg 毎週投与	客観的奏効割合 無増悪期間 安全性 PK
		20020375	II (継続)	腎癌、EGFR 陽性の進行 固形癌	11	2.5mg/kg 毎週投与 6mg/kg 2 週毎投与 9mg/kg 3 週毎投与	安全性 客観的奏効割合
		20040249	III	転移性結腸・直腸癌	1,053	6mg/kg 2 週毎投与+化学療法 +BV ^{*5}	PFS 安全性

PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、BV：ベバシズマブ（遺伝子組換え）

*1：L-OHP 85mg/m² day1、LV 200mg/m² 又は I-LV 100mg/m²、5-FU 400mg/m² 急速静注、5-FU 持続静注（22 時間）600mg/m² day1、2 を併用し、2 週間隔投与

*2：CPT-11 180mg/m²、LV 400mg/m² 又は I-LV 200mg/m²（20025409 試験は LV のみ）、5-FU 400mg/m² 急速静注、5-FU 持続静注（46 時間）2400 又は 3000mg/m² を 2 週間隔投与

*3：CPT-11 125mg/m²、LV 20mg/m²、5-FU 500mg/m² を週 1 回 4 週間投与、2 週休薬

*4：腫瘍縮小効果又は前立腺特異抗原（PSA）値の変化量

*5：L-OHP 又は CPT-11 を含む化学療法レジメンにベバシズマブ（遺伝子組換え）5 又は 10mg/kg を併用し、2 週間隔投与

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 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 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1：0192 試験<2000 年 1 月～2000 年 12 月>）

進行性固形癌患者（目標症例数各群 6 例、計 18 例）を対象に、本薬単独投与の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2.5mg/kg を毎週、6mg/kg を 2 週毎又は 9mg/kg を 3 週毎に 60 分以上（投与液量が 150mL を超える場合は 90 分以上）かけて点滴静注することとされた。

本試験には 18 例が登録され、本薬が投与された 18 例が有効性及び安全性解析対象とされた。

主要評価項目である用量制限毒性（Dose limiting toxicity：DLT）について、評価期間中に DLT の発現は認められなかった。

安全性について、投与期間中及び最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

2) 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-2：20050216 試験<2006 年 4 月～2006 年 12 月>）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP を含む治療中又は治療後に増悪となった EGFR 陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数 50 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

本試験には 53 例が登録され、本薬が投与された 52 例が有効性及び安全性解析対象とされた。

用法・用量は、本薬 6mg/kg を 2 週毎に 60 分以上かけて点滴静注することとされた。

有効性について、主要評価項目である客観的奏効割合は 13.5%（95%信頼区間（Confidence interval：CI）[5.6%, 25.8%]）（7/52 例）であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例に認められたが、死因は疾患進行とされ、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 20030138 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

EGFR 陽性の進行性固形癌患者 (目標症例数 136 例) を対象に、本薬の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、海外 4 施設で実施された。

本試験には 97 例が登録され、本薬が投与された 96 例が有効性及び安全性解析対象とされた。

用法・用量は、本薬 0.01~5mg/kg を毎週、6mg/kg を 2 週毎又は 9mg/kg を 3 週毎に 60 分又は 120 分以上かけて点滴静注することとされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例に認められたが、死因は疾患進行による呼吸不全とされ、治験薬との因果関係は否定された。

有効性について、主要評価項目である客観的奏効割合は 5.2% (95% CI [1.7%, 11.7%]) (5/96 例) であった。

2) 海外第 I 相 (継続投与) 試験 (CTD 5.3.5.2-4 : ■■■0116 試験<実施期間 19■■年■■月~20■■年■■月>)

20030138 試験で本薬の治療効果が得られ、かつ忍容性が良好であった患者を対象に、引き続き本薬を投与した場合の安全性を検討することを目的とした非盲検継続投与試験が、海外 4 施設で実施された。

安全性について、試験期間中の死亡は認められなかった。

3) 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : 20030251 試験<2004 年 8 月~2006 年 4 月>)

進行性固形癌患者 (目標症例数 85 例) を対象に、本薬の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、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 6mg/kg を 2 週毎に 60 分以上 (コホート 1A) 若しくは初回 60 分以上、2 回目以降 30 分以上 (コホート 1B)、又は 9mg/kg を 3 週毎に 60 分以上 (コホート 2) (すべてのコホートで溶液量が 150mL を超える場合は 90 分以上とされた。) かけて点滴静注することとされた。

本試験には 86 例が登録され、本薬が投与された 84 例が安全性解析対象とされた。また、ベースライン時に測定可能病変が認められなかった 4 例を除く 82 例が有効性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 16 例に認められた。死因は疾患進行 12 例、敗血症、心停止、胃腸出血及び誤嚥性肺炎各 1 例であり、全例で治験薬との因果関係は否定された。

有効性について、客観的奏効割合は 4.9% (95% CI [1.3%, 12.0%]) (4/82 例) であった。

4) 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-7 : 20030167 試験<2004 年 3 月~20■■年■■月>)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP を含む治療に増悪となった EGFR 陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者 (目標症例数各群 375 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 87 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 6mg/kg を 2 週毎に 60 分以上 (溶液量が 150mL を超える場合は 90 分以上) かけて点滴静注することとされた。

本試験には 185 例が登録され、本薬が投与された 182 例が安全性解析対象とされ、主要評価項目とされた中央判定での評価が可能であった 142 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である第 16 週までの客観的奏効割合、及び全奏効例における奏効期間 (中央値) はそれぞれ 3.5% (95% CI [1.2%, 8.0%]) (5/142 例) 及び 14.0 週 (95% CI [12.4 週, 101.7 週]) であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 23 例に認められた。死因は、疾患進行 19 例、低酸素症、胸水、肺水腫及び呼吸不全各 1 例であった。肺水腫以外

は治験薬との因果関係が否定された。

5) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-8 : 20030250 試験<2004 年 8 月～20 年 月>)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤薬、CPT-11 又は L-OHP を含む 2 又は 3 レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR 陰性又は低発現の進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数 190 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 83 施設で実施された。

用法・用量は、20030167 試験と同一の設定とされた。

本試験には 203 例が登録され、本薬が投与された 203 例が安全性解析対象とされた。また、独立適格性審査委員会により適格性の確認が行われなかった 45 例を除く 158 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である第 16 週までの客観的奏効割合、及び全奏効例における奏効期間（中央値）はそれぞれ 3.8% (95%CI [1.4%, 8.1%]) (6/158 例) 及び 22.2 週 (95%CI [16.1 週, 28.4 週]) であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 20 例に認められた。死因は、疾患進行 16 例、心筋梗塞、呼吸不全、腹水増悪／胸水及び肺炎各 1 例であった。心筋梗塞以外は治験薬との因果関係が否定された。

6) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-9 : 20025405 試験<2002 年 3 月～20 年 月>)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む治療中又は治療後に増悪、かつ CPT-11 又は L-OHP を含む 2 又は 3 レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR 陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数 150 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 29 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2.5mg/kg を毎週、60～90 分以上かけて点滴静注することとされた。

本試験には 150 例が登録され、本薬が投与された 148 例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である第 8 週投与後の客観的奏効割合は 6.8% (95%CI [3.3%, 12.1%]) (10/148 例) であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 15 例に認められた。死因は、疾患進行 12 例、小腸閉塞、心停止及び腸管穿孔各 1 例であり、全例で治験薬との因果関係は否定された。

7) 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 20020408 試験<2004 年 1 月～20 年 月>)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 又は L-OHP を含む 2 又は 3 レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR 陽性の進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数 430 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 81 施設で実施された。

本試験の主要評価項目は、BSC 単独、又は BSC と本薬を投与する本薬群の無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS) を比較することとされた。

本薬群の用法・用量は、本薬 6mg/kg を 2 週毎に 60 分以上（溶液量が 150mL を超える場合は 90 分以上）かけて点滴静注することとされた。また、BSC 群で増悪と判断された患者のうち適格基準を満たす症例は、継続試験 (20030194 試験) に移行し、本薬 6mg/kg の 2 週毎投与が可能とされた。

本試験には 463 例 (BSC 群 232 例、本薬群 231 例) が登録され、本薬群で投与が行われなかった 2 例を含む全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、安全性の解析においては、本薬群で投与が行われなかった 2 例は、BSC 群に含めることとされた。

本試験の主要評価項目は独立中央画像判定に基づく PFS とされた。PFS に有意差が認められた場合、副次的評価項目である奏効割合と全生存期間 (Overall survival : OS) に対する

検定をそれぞれ有意水準 1%及び 4%で実施することとされた。奏効割合の主要解析は PFS の主要解析と同時に実施することとされた。OS に対しては、PFS の主要解析時に中間解析（有意水準 1%）を実施し、最終症例がランダム化されてから 1 年間の追跡期間が完了した時点で、中間解析と最終解析のイベント数に基づき OS に対する全体の有意水準を 4%に保つように算出された有意水準を用いて、最終解析を実施することとされた。

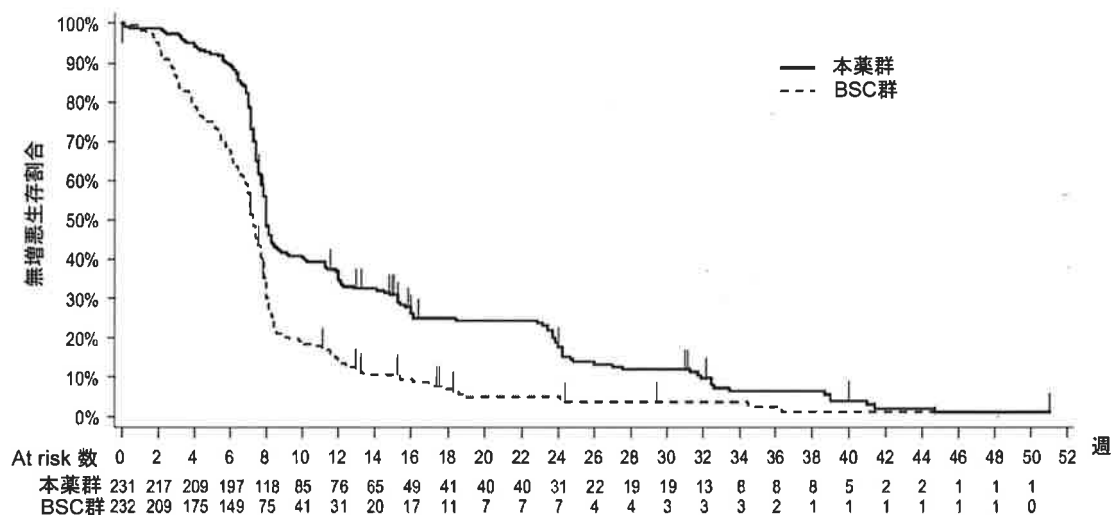
有効性について、PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は以下のとおりであり、本薬群の PFS が有意に延長していた。

PFS の主要解析結果

	本薬群	BSC 群
症例数	231	232
死亡又は増悪数 (%)	193 (83.5)	208 (89.7)
中央値 [95%CI] , 週	8.0 [7.9, 8.4]	7.3 [7.1, 7.7]
調整ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.542 [0.443, 0.663]	
p 値 ^{*2}	<0.0001	

*1 : ベースライン時の ECOG PS 及び地域を調整した下でのハザード比

*2 : ベースライン時の ECOG PS 及び地域を層とした層別 log-rank 検定



PFS の Kaplan-Meier 曲線

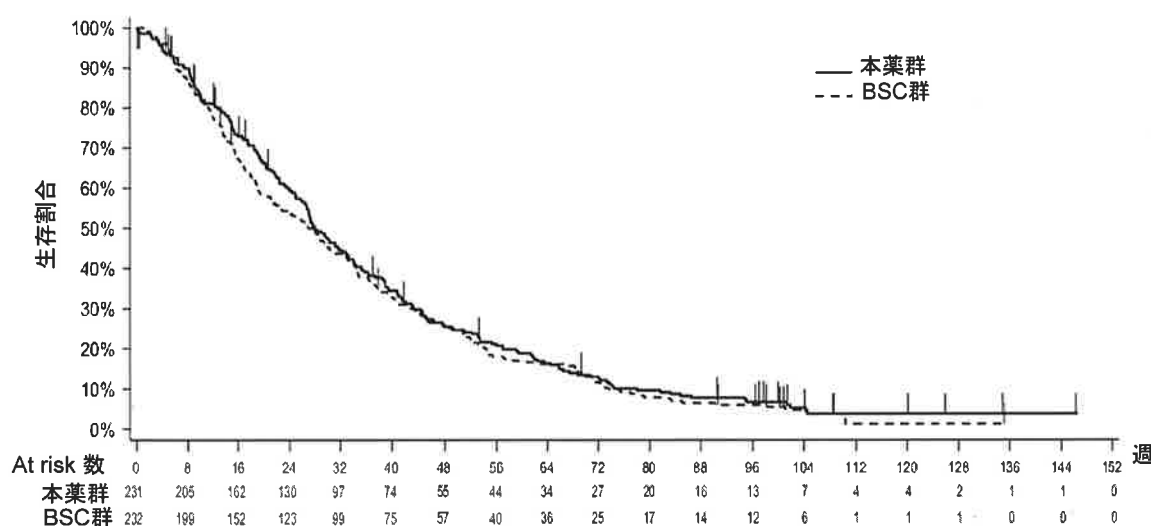
副次評価項目の一つである OS の主要解析の結果は下表のとおりである。各群の OS に有意差は認められなかった。なお、BSC 群の 177 例（76.3%）が継続投与試験に移行し、176 例で本薬が投与された。

OS の主要解析結果

	本薬群	BSC 群
症例数	231	232
死亡数 (%)	186 (80.5)	194 (83.6%)
中央値 [95%CI] , カ月	6.4 [6.1, 7.7]	6.3 [4.9, 7.6]
調整ハザード比 [95%CI] ^{*1}	1.000 [0.816, 1.224]	
有意水準	0.0365	
p 値 ^{*2}	0.8061	

*1 : ベースライン時の ECOG PS 及び地域を調整した下でのハザード比

*2 : ベースライン時の ECOG PS 及び地域を層とした層別 log-rank 検定



OS の Kaplan-Meier 曲線

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本薬群 46 例、BSC 群 81 例で、最終投与 30 日以降の死亡は本薬群 159 例、BSC 群 138 例で認められた。全死亡例 424 例について、本薬群の死因は疾患進行 199 例、肝不全 2 例、急性呼吸不全、胃腸出血、敗血症、不明各 1 例、BSC 群の死因は疾患進行 216 例、全身性真菌症、脳血管発作、敗血症／全身機能不全各 1 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Ⅲ相（継続投与）試験（CTD 5.3.5.2-6：20030194 試験＜2000年11月～2006年2月＞）

20020408 試験において BSC 群に割り付けられ疾患増悪と判定された症例のうち、適格基準を満たす症例に本薬 6mg/kg の 2 週毎投与を行う非盲検非対照継続試験が、海外 81 施設で実施された。

本試験には 177 例が登録され、本薬が投与された 176 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 54 例、投与終了後 30 日以降の死亡は 3 例で認められた。死因は疾患進行 55 例、全身性真菌症、脳血管発作各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

9) 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：20050203 試験＜2000年11月～継続中（データカットオフ：2000年11月）＞）

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数 1,150 例、各群 575 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 133 施設で実施された。

本試験は 2000年11月より被験者登録を開始したが、2000年11月に 20020408 試験の事後解析にて、特定遺伝子である *KRAS* 遺伝子に変異が認められない野生型 *KRAS* を発現する腫瘍（以下、「野生型 *KRAS* 腫瘍」）を有する患者（以下、「野生型 *KRAS* 集団」）に本薬の臨床的有用性が認められるとの結果を受けて、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）及び米国食品医薬品局（以下、「FDA」）との協議に基づき、2000年11月に、*KRAS* 遺伝子変異に関する試験目的及び解析計画が変更された。本試験の主目的は、L-OHP、5-FU 及び LV 併用レジメン（FOLFOX4）単独群と FOLFOX4 に本薬を上乗せする本薬併用群の PFS を *KRAS* 遺伝子変異の有無別にそれぞれ比較することに変更され、目標症例数は 900 例から 1,150 例に変更された。

用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとして、本薬は 6mg/kg を第 1 日目の化学療法投与前

に点滴静注することとされた。投与時間は 60 ± 15 分とされ、2 回目以降は 30 ± 15 分とすることも可とされた。なお、溶液量が 150mL 以上の場合は $60 \sim 90 \pm 15$ 分かけることとされた。

本薬併用群及び FOLFOX4 群に施行する FOLFOX4 については、L-OHP $85\text{mg}/\text{m}^2$ を第 1 日目、LV $200\text{mg}/\text{m}^2$ 又は L-LV $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ 急速静注及び $600\text{mg}/\text{m}^2$ の持続静注 (22 時間) を第 1 日目及び 2 日目に投与することとされた。

本試験では、主要評価項目として PFS、副次的評価項目の一つとして OS が設定された。PFS に対する 1 回の中間解析が実施されたが、各群の PFS の差に対する検定は実施されなかったため、PFS の主要解析時に有意水準の調整は必要とされなかった。OS に対して 1 回の中間解析が、PFS の主要解析時に実施された。OS に対する中間及び主要解析時の有意水準は、Haybittle-Peto の方法に基づき、それぞれ 0.1% 及び 4.99% とされた。

本試験の PFS 及び OS の解析手順は次のとおりである。

- ① 野生型 KRAS 集団における各群の PFS を有意水準 5% で比較する。
- ② ①の比較で有意差が認められた場合、KRAS 遺伝子に変異が認められる変異型 KRAS を発現する腫瘍 (以下、「変異型 KRAS 腫瘍」) を有する患者 (以下、「変異型 KRAS 集団」) における各群の PFS 及び野生型 KRAS 集団における各群の OS をそれぞれ有意水準 5% で比較する。
- ③ ②において変異型 KRAS 集団の PFS に有意差が認められた場合、当該集団における各群の OS を有意水準 5% で比較する。

本試験には 1,183 例 (本薬併用群 593 例、FOLFOX4 群 590 例) が登録され、このうち、1,096 例で KRAS 遺伝子の判定が可能であった。KRAS 遺伝子判定の内訳は、野生型 KRAS 集団が 656 例 (本薬併用群 325 例、FOLFOX4 群 331 例)、変異型 KRAS 集団が 440 例 (本薬併用群 221 例、FOLFOX4 群 219 例) であった。

有効性について、野生型 KRAS 集団における PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果と Kaplan-Meier 曲線は以下のとおりである。各群の PFS に有意差が認められたが、中間解析時点では OS に有意差は認められなかった。なお、変異型 KRAS 集団における本薬併用群及び FOLFOX4 群の PFS 中央値はそれぞれ 7.3 カ月及び 8.8 カ月であり、有意差が認められた ($p = 0.0227$ 、層別 log-rank 検定)。なお、変異型 KRAS 集団における本薬併用群及び FOLFOX4 群の OS 中央値はそれぞれ 15.1 カ月及び 18.7 カ月であった ($p = 0.0034$ 、層別 log-rank 検定)。

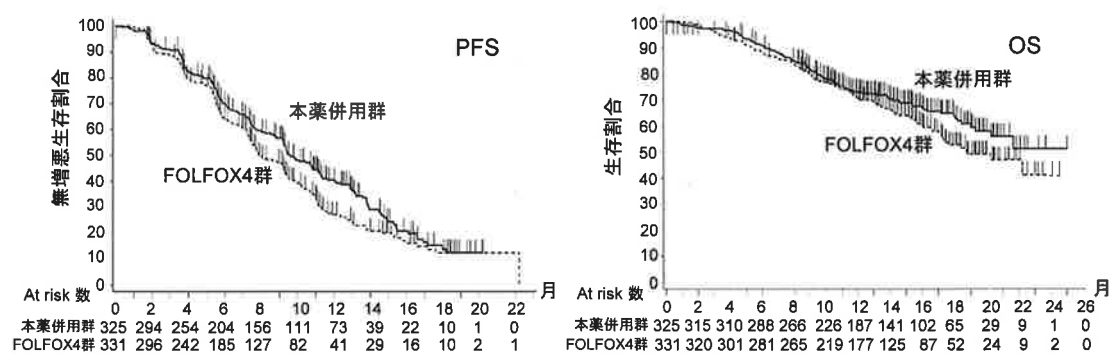
野生型 KRAS 集団における PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果

	PFS		OS	
	本薬併用群	FOLFOX4 群	本薬併用群	FOLFOX4 群
症例数	325	331	325	331
イベント数 (%)	199 (61.2)	215 (65.0)	106 (32.6)	124 (37.5)
中央値 [95%CI], カ月	9.6 [9.2, 11.1]	8.0 [7.5, 9.3]	NE [20.3, NE]	18.8 [17.2, NE]
ハザード比 [95%CI]*1	0.798 [0.656, 0.971]		0.831 [0.640, 1.079]	
p 値*2	0.0234		0.1623	

*1 : ECOG スコア、地域を層とした層別ハザード比

*2 : ECOG スコア、地域を層とした層別 log-rank 検定

NE: not estimable



野生型 KRAS 集団における主要解析時の PFS 及び中間解析時の OS の Kaplan-Meier 曲線

安全性について、登録された 1,183 例のうち、本薬又は化学療法が投与されなかった 14 例を除く 1,169 例が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬併用群 35 例、FOLFOX4 群 28 例で認められた。本薬併用群の死因は転移性結腸・直腸癌 8 例、肝不全、心肺停止及び肺塞栓症各 2 例、肺炎、低カリウム血症、腹腔内出血、肺臓炎、腸閉塞、心原性ショック、敗血症性ショック、痙攣、心筋梗塞、転移性新生物、呼吸不全、発熱性好中球減少症、上部消化管出血、胸水、腎不全、腸管穿孔、全身健康状態低下、胆道性敗血症、交通事故、昏睡及び循環虚脱各 1 例、FOLFOX4 群の死因は転移性結腸・直腸癌 4 例、突然死、肺炎及び呼吸停止各 2 例、呼吸困難、局所的腫瘍浸潤、全身健康状態低下、気管支肺炎、急性心筋梗塞、肺線維症、多臓器不全、腸閉塞、好中球減少性敗血症、腎不全、癌疼痛、敗血症性ショック、低酸素症及び心肺停止各 1 例であった。本薬併用群の肺炎、肺臓炎、腸管穿孔及び循環虚脱以外は、本薬との因果関係は否定された。

(3) 国際共同試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 20050181 試験<2011年11月～継続中 (PFS のデータカットオフ: 2011年11月、OS のデータカットオフ: 2012年11月)>)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療中又は投与終了後 6 カ月以内に増悪となった進行・再発の結腸・直腸癌患者 (目標症例数 1,100 例、各群 550 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、日本を含む 190 施設で実施された。

本試験は 2011 年 11 月より被験者登録を開始し、2012 年 11 月に登録が終了したが、20050203 試験と同様の経緯から、EMA 及び FDA との協議に基づき、2012 年 11 月に、KRAS 遺伝子変異に関する試験目的及び解析計画の変更がなされた。

本試験の主目的は、CPT-11、5-FU 及び LV 併用レジメン (FOLFIRI) 群と FOLFIRI に本薬を併用する本薬併用群の OS 及び PFS を KRAS 遺伝子変異の有無別にそれぞれ比較することに变更された。なお、目標症例数の変更は行われなかった。

用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとして、本薬は 6mg/kg を第 1 日目の化学療法投与前に点滴静注することとされた。なお、投与時間は 20050203 試験と同一の設定とされた。

本薬併用群及び FOLFIRI 群に施行する FOLFIRI は、第 1 日目に CPT-11 180mg/m²、LV 400mg/m² 又は I-LV 200mg/m²、5-FU 400mg/m² 急速静注及び 2,400mg/m² 又は 3,000mg/m² の持続静注 (46 時間) を投与することとされた。

本試験の主要評価項目は PFS 及び OS とされ、KRAS 遺伝子変異の有無別に、それぞれ有意水準 1% 及び 4% で独立に評価することとされた。各主要評価項目において、野生型 KRAS 集団に対して有意差が認められた場合のみ、変異型 KRAS 集団に対する解析を実施することとされた。また、野生型 KRAS 集団における OS に対して 1 回の中間解析が実施され、中間及び主要解析時の有意水準は O'Brien-Fleming のアルファ消費関数を用いてそれぞれ 1.5%

及び 3.66%とされた。

本試験には 1,186 例（本薬併用群 591 例、FOLFIRI 群 595 例）が登録され、このうち、1,083 例で *KRAS* 遺伝子の判定が可能であった。*KRAS* 遺伝子判定の内訳は、野生型 *KRAS* 症例が 597 例（本薬併用群 303 例、FOLFIRI 群 294 例）、変異型 *KRAS* を有する症例が 486 例（本薬併用群 238 例、FOLFIRI 群 248 例）であった。

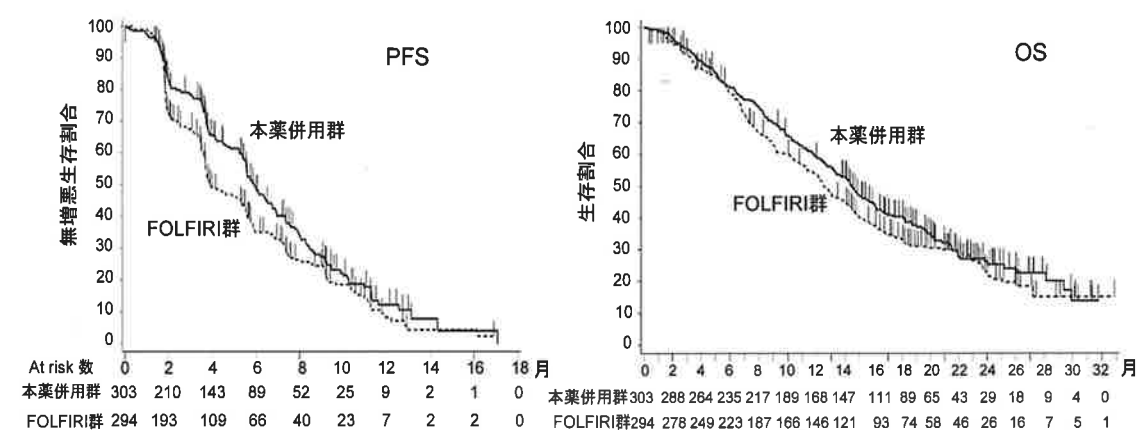
有効性について、野生型 *KRAS* 集団における PFS 及び OS の主要解析の結果と Kaplan-Meier 曲線は以下のとおりである。各群の PFS に有意差は認められたが、OS に有意差は認められなかった。なお、変異型 *KRAS* 集団における本薬併用群及び FOLFIRI 群の PFS 中央値はそれぞれ 5.0 カ月及び 4.9 カ月であり、有意差は認められなかった（ $p=0.1448$ 、層別 log-rank 検定）。

野生型 *KRAS* 集団における PFS 及び OS の主要解析の結果

	PFS		OS	
	本薬併用群	FOLFIRI 群	本薬併用群	FOLFIRI 群
症例数	303	294	303	294
イベント数 (%)	178 (58.7)	203 (69.0)	200 (66.0)	207 (70.4)
中央値 (95%CI), カ月	5.9 [5.5, 6.7]	3.9 [3.7, 5.3]	14.5 [13.0, 16.0]	12.5 [11.2, 14.2]
ハザード比 [95%CI]* ¹	0.732 [0.593, 0.903]		0.854 [0.702, 1.039]	
p 値* ²	0.0036		0.1154	

*1: ECOG PS スコア、ベバシズマブ（遺伝子組換え）投与歴、L-OHP 投与歴を層とした層別ハザード比

*2: ECOG PS スコア、ベバシズマブ（遺伝子組換え）投与歴、L-OHP 投与歴を層とした層別 log-rank 検定



野生型 *KRAS* 集団における PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線

安全性について、登録された 1,186 例のうち、本薬及び化学療法が投与されなかった 5 例を除く 1,181 例が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬併用群 29 例、FOLFIRI 群 28 例で認められた。本薬併用群の死因は転移性結腸・直腸癌 6 例、イレウス、突然死、活動状態低下及び肺炎各 2 例、腸閉塞、小腸閉塞、脳出血、腹膜の悪性新生物、全身健康状態低下、下痢、心肺不全、中枢神経系転移、転移性消化器癌、死亡、急性心不全、昏睡、偶発的死亡、心肺停止及び後腹膜出血各 1 例、FOLFIRI 群の死因は転移性結腸・直腸癌 7 例、全身健康状態低下、敗血症、腸閉塞及び肺塞栓症各 2 例、回腸穿孔、心停止、全身健康状態異常、気胸、中枢神経系転移、胃出血、急性腎不全、急性心不全、突然死、胃腸管閉塞、肺炎、静脈塞栓症及び塞栓症各 1 例であった。本薬併用群のイレウス及び心肺停止以外は、本薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 20025409 試験パート 1 <2002 年 7 月～20 年 月>)

EGFR 陽性の化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者 19 例を対象に、本薬を IFL (CPT-11、5-FU 及び LV 併用レジメン) と併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された非盲検非対照試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 2 例に認められ、死因は麻痺性イレウス及び疾患進行による合併症各 1 例であった。2 例とも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : 20025409 試験パート 2 <2002 年 7 月～20 年 月>)

EGFR 陽性の化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者 24 例を対象に、本薬を FOLFIRI と併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された非盲検非対照試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

3) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-4 : 20025404 試験パート 1 <2002 年 1 月～20 年 月>)

EGFR 陽性の化学療法未治療の進行又は転移性 (臨床病期ⅢB 又はⅣ期) 非小細胞肺癌患者 19 例を対象に、PTX 及び CBDCA 併用レジメンに本薬を併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された非盲検非対照試験において、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は 1 例で認められ、死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

4) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-5 : 20025404 試験パート 2 <20 年 月～20 年 月>)

EGFR 陽性の化学療法未治療の進行又は転移性 (臨床病期ⅢB 又はⅣ期) 非小細胞肺癌患者 175 例 (うち、治験薬が投与された症例は 166 例) を対象に、PTX 及び CBDCA 併用レジメンに本薬を併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された非盲検無作為化比較試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本薬併用群 14 例、CBDCA/PTX 群 2 例に認められた。本薬併用群の死因は疾患進行 7 例、好中球減少症/肺炎/敗血症、肺線維症、脱水/心筋梗塞/胃炎、肺炎、汎血球減少症/肺転移、消化管穿孔及び脳血管発作/敗血症各 1 例であり、CBDCA/PTX 群の死因は呼吸不全及び肺塞栓各 1 例であった。本薬併用群の肺線維症、消化管穿孔及び脳血管発作/敗血症以外は本薬との因果関係が否定された。

5) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-6 : 20025408 試験 <20 年 月～20 年 月>)

EGFR 陽性で、20025404 試験パート 2 の対照群として PTX 及び CBDCA 併用レジメン施行後に疾患の増悪が認められた、進行又は転移性 (臨床病期ⅢB 又はⅣ期) 非小細胞肺癌患者 9 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に実施された非盲検非対照試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は疾患進行であり本薬との因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-7 : 20030110 試験 <20 年 月～20 年 月>)

EGFR 陽性で化学療法歴のないホルモン抵抗性前立腺癌患者 33 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に実施された非盲検非対照試験において、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-8 : 20020374 試験パート 1/パート 2 <20 年 月～20 年 月>)

進行性腎細胞癌患者 202 例 (パート 1 : 95 例、パート 2 : 107 例、うち、本薬が投与された症例はパート 1 : 88 例、パート 2 : 107 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に実施された非盲検非対照試験において、投与中又は投与終了後 30 日以内の死亡はパート 1 で 4 例、パート 2 で 10 例の計 14 例に認められた。パート 1 の死因は疾患

進行 2 例、腎細胞癌／胃腸出血及び腎細胞癌肺転移各 1 例、パート 2 の死因は疾患進行 8 例、肺塞栓及び成長障害各 1 例であり、全例で治験薬との因果関係は否定された。

8) 海外継続試験 (CTD 5.3.5.4-9 : 20020375 試験<2004 年 3 月～継続中 (データカットオフ : 20 年 月) >)

20020374 試験パート 2、20030138 試験及び 0116 試験において本薬を投与され、忍容性が良好であった患者 11 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とする継続試験において、投与期間中の死亡が 1 例認められた。死因は疾患進行による腸管穿孔とされ、治験薬との因果関係は否定された。

9) 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4-3 : 20040249 試験<2005 年 3 月～20 年 月>)

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者 1,053 例 (L-OHP 投与群 823 例、CPT-11 投与例 230 例) を対象に、化学療法＋ベパシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「BV」) 併用レジメンに本薬を併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的に実施された非盲検無作為化比較試験において、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本薬併用群 41 例、対照群 17 例に認められた。本薬併用群の死因は疾患進行 18 例、肺塞栓 3 例、心停止及び心肺停止各 2 例、不整脈、収縮不全、出血／腸管穿孔、癌／心疾患、不整脈／呼吸促進、多臓器不全／感染、敗血症性ショック／多臓器不全、壊死性筋膜炎、内臓穿孔、腹膜炎、呼吸不全／腎不全／アシドーシス、後腹膜膿瘍、敗血症、腸管穿孔、突然死／冠動脈閉塞及び突然死各 1 例、化学療法＋BV 群の死因は疾患進行 5 例、敗血症及び心臓発作各 2 例、心停止、心肺停止、マロリーワイス症候群、腎不全、呼吸不全／気道熱傷、敗血症性ショック、呼吸促進及び病状悪化各 1 例であった。本薬併用群の腸管穿孔 2 例、肺塞栓、心肺停止、不整脈、敗血症及び疾患進行各 1 例以外は本薬との因果関係が否定された。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

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重要な試験は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 又は L-OHP を含む 2 又は 3 レジメンの治療中又は治療後に増悪となった進行・再発の結腸・直腸癌患者 (三次治療以降) を対象に、BSC に本薬を投与した場合の有効性を検証することを目的に実施された海外第Ⅲ相試験 (20020408 試験) に加えて、申請後に追加提出された 2 つの第Ⅲ相試験 (化学療法歴のない進行・再発の結腸・直腸癌患者 (一次治療) を対象に、FOLFOX4 に本薬を併用した場合の有効性を検証することを目的に実施された海外第Ⅲ相試験 (20050203 試験) 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む治療に増悪となった進行・再発の結腸・直腸癌患者 (二次治療) を対象に、FOLFIRI に本薬を併用した場合の有効性を検証することを目的に実施された日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (20050181 試験)) と判断し、これら 3 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、20050181 試験において本薬が投与された日本人 8 例とともに、国内試験 (国内第Ⅰ相試験 (0192 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (20050216 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、以下に示す検討を行った結果、野生型 KRAS 腫瘍を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、①一次治療例への本薬と FOLFOX4 との併用投与、②5-FU を含む治療後の二次治療例への本薬と FOLFIRI との併用投与、③フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP を含む治療後の三次以降治療例への本薬単独投与について、それぞれ有効性は期待されるものと判断した。

1) 前治療歴別の有効性について

①一次治療について

20050203 試験において、主要評価項目として設定された PFS（中央画像判定）及び副次評価項目の一つである OS の主要解析の結果は、下表のとおりであった。

野生型 KRAS 集団における本薬併用群の PFS は、FOLFOX4 群に比べて有意に延長していた。また、野生型 KRAS 集団における各群の OS に有意差は認められなかったが、FOLFOX4 群と比較して、本薬併用群で延長傾向が認められた。

なお、変異型 KRAS 群では、FOLFOX4 群に対して、本薬併用群の PFS 及び OS は短縮傾向を示した。

一次治療における PFS 及び OS の主要解析結果（20050203 試験）

	野生型 KRAS 集団		変異型 KRAS 集団	
	本薬併用群	FOLFOX4 群	本薬併用群	FOLFOX4 群
症例数	325	331	221	219
PFS 中央値, カ月	9.6	8.0	7.3	8.8
ハザード比 [95%CI]	0.798 [0.656, 0.971]		1.294 [1.036, 1.616]	
p 値	0.0234		0.0227	
OS 中央値, カ月	23.9	19.7	15.5	19.3
ハザード比 [95%CI]	0.83 [0.67, 1.02]		1.24 [0.98, 1.57]	
p 値	0.072		0.068	
奏効割合 (%)	55.21	47.68	39.53	40.28

OS のデータカットオフ：20 年 月

機構は、20050203 試験における本薬の有効性について、以下のように考える。

現時点では、強力な化学療法が施行可能な一次治療例に対する標準治療は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を中心とした併用化学療法+BV であるとされているが（大腸癌治療ガイドライン医師用 2009 年版 大腸癌研究会編（金原出版、2009 年））、20050203 試験の計画時点では化学療法歴のない結腸・直腸癌患者に対する FOLFOX4 と BV の併用レジメンの検証的な成績は公表されておらず、対照群として試験開始当時では一次治療例に対する標準治療の一つであった FOLFOX4 を選択したことは許容できると考える。

20050203 試験において、野生型 KRAS 集団において本薬の PFS 延長効果が検証され、OS の延長効果も示唆されていることから、野生型 KRAS 腫瘍を有する一次治療例に対して、FOLFOX4 と本薬を併用した場合の有効性は示されたと考える。

②二次治療について

20050181 試験において、主要評価項目として設定された PFS（中央画像判定）及び OS の主要解析の結果は、下表のとおりであった。

野生型 KRAS 集団における本薬併用群の PFS は、FOLFIRI 群に比べて有意に延長していた。また、野生型 KRAS 集団における各群の OS に有意差は認められなかったが、FOLFIRI 群と比較して、本薬併用群で延長傾向が認められた。

なお、変異型 KRAS 群では、各群の PFS 及び OS はほぼ同じであった。

二次治療における PFS 及び OS の主要解析結果 (20050181 試験)

	野生型 KRAS 集団		変異型 KRAS 集団	
	本薬併用群	FOLFIRI 群	本薬併用群	FOLFIRI 群
症例数	303	294	238	248
PFS 中央値, カ月	5.9	3.9	5.0	4.9
ハザード比 [95%CI]	0.732 [0.593, 0.903]		0.846 [0.677, 1.059]	
p 値	0.0036		0.1448	
OS 中央値, カ月	14.5	12.5	11.8	11.1
HR [95%CI]	0.854 [0.702, 1.039]		0.939 [0.764, 1.154]	
p 値	0.1154		0.5503	
奏効割合 (%)	35.35	9.82	13.36	13.92

機構は、20050181 試験における本薬の有効性について、以下のように考える。

20050181 試験の対照とされた FOLFIRI は、FOLFOX4 と同様に進行・再発の結腸・直腸癌に対する一次又は二次治療において推奨されているレジメンの一つとされている（大腸癌治療ガイドライン医師用 2009 年版 大腸癌研究会編（金原出版、2009 年））。20050181 試験では、一次治療例に対する FOLFOX4 との併用が検討された 20050203 試験と同様、FOLFIRI と本薬との併用により野生型 KRAS 集団において PFS の延長が認められ、OS の延長傾向も示唆された。以上から、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む治療後の二次治療例に対して、FOLFIRI と本薬を併用した場合において、本薬の有効性は期待できると考える。

③三次治療以降

20020408 試験では、本薬群において、主要評価項目である PFS で有意差は示されたが、副次評価項目である OS については有意差を認めなかった（下表）。

三次治療における PFS 及び OS の主要解析結果 (20020408 試験)

	本薬群	BSC 群
症例数	231	232
PFS 中央値, 週	8.0	7.3
ハザード比 [95%CI]	0.542 [0.443, 0.663]	
p 値	<0.0001	
OS 中央値, カ月	6.4	6.3
ハザード比 [95%CI]	1.000 [0.816, 1.224]	
p 値	0.9975	
奏効割合 (%)	8.23	0.00

機構は、①2006 年以降、抗 EGFR 抗体であるセツキシマブでは KRAS 遺伝子変異と有効性との関連を示す複数の報告が公表されていること、②プロスペクティブに解析された 20050203 試験及び 20050181 試験において、野生型 KRAS 集団でのみの本薬の併用効果が得られていることを踏まえ、レトロスペクティブ解析ではあるものの、KRAS 遺伝子変異の有無別に試験結果を評価することとした。

20020408 試験に組み入れられた 463 例のうち、KRAS 遺伝子変異の判定が可能であった 427 例に対して、KRAS 遺伝子型に関するレトロスペクティブ解析が実施された。野生型及び変異型 KRAS 集団は、それぞれ 243 例（本薬群 124 例、BSC 群 119 例）及び 184 例（本薬群 84 例、BSC 群 100 例）であり、野生型 KRAS 集団における各群の PFS 及び OS の解析結果は、以下のとおりであった。なお、変異型 KRAS 集団における本薬群及び BSC 群の PFS 中央値はそれぞれ 7.4 週及び 7.3 週、OS 中央値はそれぞれ 4.0 カ月及び 4.4 カ月であった。

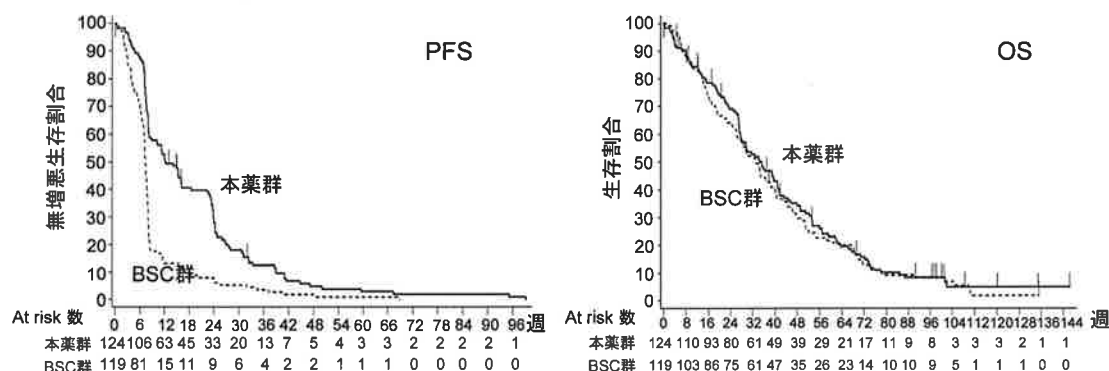
野生型 KRAS 集団における PFS 及び OS の主要解析の結果

	PFS, 週		OS, カ月	
	本薬群	BSC 群	本薬群	BSC 群
症例数	124	119	124	119
イベント数, %	115 (92.7%)	114 (95.8%)	107 (86.3%)	110 (92.4%)
中央値 [95%CI]	12.3 [8.3, 16.1]	7.3 [7.0, 7.7]	8.1 [6.3, 9.4]	7.6 [6.2, 8.8]
ハザード比 [95%CI]* ¹	0.449 [0.341, 0.590]		0.988 [0.754, 1.295]	
p 値	< 0.0001* ²		0.1395* ³	

*1: ECOG PS スコア、地域を調整したハザード比

*2: ECOG PS スコア、地域を層とした層別 log-rank 検定

*3: ECOG PS スコア、地域を層とした層別 Wilcoxon 検定



野生型 KRAS 集団における PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線

機構は、当該試験の主要評価項目として PFS を選択した理由について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

20020408 試験が計画されていた 2011 年後半には、当該試験とほぼ同様の患者を対象とした本薬の第 II 相試験（20025405 試験）結果及びセツキシマブ単独投与とセツキシマブ + CPT-11 との第 II 相比較試験結果が公表され、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP を含む治療後に増悪となった患者に対する抗 EGFR 抗体の有効性が示唆されていた。そのため、20020408 試験に参加予定の複数の治験責任医師により、BSC 群に割り付けられた患者に対して病勢進行後に本薬の投与を認めない試験は、非倫理的であるとの指摘を受けた。また、FDA との協議においても、OS の代替エンドポイントとしての PFS は迅速承認において許容されるとの助言を得た。

これらの状況を考慮し、BSC 群に割り付けられた患者が病勢進行の際には、本薬投与が可能となるようクロスオーバーデザインを選択した。クロスオーバーデザインでは、OS の評価に影響を及ぼす可能性があると考えられたため、後治療の影響のない PFS を主要評価項目として設定した。

機構は、20020408 試験の主要評価項目の設定及び三次治療以降における本薬の有効性について、以下のように考える。

20020408 試験の計画・実施当時には、当該患者の後治療として延命効果が検証された標準的な治療法は確立していなかったことから、当該試験の主要評価項目には OS を設定すべきであったと考える。しかしながら、KRAS 遺伝子型に関するレトロスペクティブ解析の結果から、野生型 KRAS 集団においては、主要評価項目に設定された PFS について、高い臨床的有用性を推測させる延長効果が示唆されている。以上より、三次治療以降の治療患者においては、特に野生型 KRAS 患者に対して、本薬の有効性は期待できるものとする。

2) 有効性に関連するバイオマーカーについて

①EGFR 発現について

本薬の単独投与により実施された 20020408 試験では、腫瘍組織の免疫組織化学染色（以下、「IHC」）により EGFR 陽性（試験開始時は腫瘍の EGFR 染色の陽性率が 10%以上、治験実施計画書の 1 回目の改訂で EGFR 染色の陽性率が 1%以上に訂正された）の患者が対象とされた。機構は、EGFR 発現強度別の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の有効性に関する検討を主目的とした全ての臨床試験において、標準的な IHC 検査キット（Dako 社製、EGFR pharmDx™）を用いて、EGFR 発現と本薬の治療効果との関連性が検討された。その結果、海外で実施された 20020408、20030250、20030167、20025405 の各試験及び国内第Ⅱ相試験（20050216 試験）において、腫瘍組織における EGFR 陽性率又は最大染色強度と腫瘍縮小効果の間に一定の関係は認められなかった（下表）。

EGFR 陽性率別の奏効割合

試験名	EGFR 陽性率 (又は染色強度)	症例数	奏効例数	奏効割合 (%) [95%CI]
20020408	1～10%未満	57	5	8.77 [2.91, 19.30]
	10～35%未満	79	8	10.13 [4.47, 18.98]
	35%超	93	9	9.68 [4.52, 17.58]
	1+	60	3	5.00 [1.04, 13.92]
	2+	122	15	12.30 [7.05, 19.47]
	3+	47	4	8.51 [2.37, 20.38]
20030250	1%未満	81	4	4.9 [1.4, 12.2]
	1～9%	111	4	3.6 [1.0, 9.0]
20030167	1+	65	1	1.5
	2+	87	2	2.3
	3+	32	2	6.3
20025405	1+	29	4	13.8
	2+	53	5	9.4
	3+	66	4	6.1
20050216	1～9%	30	4	13.3 [3.8, 30.7]
	10～35%	16	3	18.8 [4.0, 45.6]
	35%超	6	0	0 [0.0, 45.9]
	1+	29	4	13.8
	2+	14	1	7.1
	3+	9	2	22.2

20020408 試験において、EGFR 陽性率による層別（1～9%、10～35%、35%超）解析では、EGFR 陽性率に関係なく、本薬群で PFS の延長傾向が示された。また、EGFR 陰性例及び低発現例を対象として実施された 20030250 試験において、EGFR 陰性例（腫瘍の EGFR 染色の陽性率が 1%未満）にも奏効が認められており、腫瘍組織における EGFR 発現（陽性率及び染色強度）と奏効割合との間に、明確な相関はないと考える。

以上のレトロスペクティブ解析の結果から、IHC 検査の EGFR 陰性例に対しても陽性例と同様の有効性が得られると判断し、20050181 試験及び 20050203 試験においては EGFR 陽性を選択基準に規定しなかった。20050181 試験では、738/1,186 例（62%）で EGFR の評価が可能であり、EGFR 陰性例は 172/738 例（本薬併用群 92/373 例、FOLFIRI 群 80/365 例）であった。野生型 KRAS 腫瘍を有する患者集団の本薬併用群における PFS 中央値は、EGFR 陽性例 6.4 カ月、EGFR 陰性例 7.5 カ月で差は認められなかった。また、20050203 試験では、813/1,183 例（69%）で EGFR の評価が可能であり、EGFR 陰性例は 153/656 例（本薬併用群 68/325 例、FOLFOX4 群 85/331 例）で認められた。野生型 KRAS 腫瘍を有する患者集団の本薬併用群における PFS の中央値は、EGFR 陽性例 10.4 カ月、陰性例 11.3 カ月で差は認められなかった。

機構は、IHC による EGFR 発現と本薬の治療効果との関連性について、以下のように考える。

本薬は抗 EGFR 抗体であり、薬理学的には EGFR 発現腫瘍に対する効果が期待される。しかし、IHC にて EGFR 陰性例と判定された患者も含めて実施された 20050181 試験及び 20050203 試験において本薬の有効性が検証されていることに加えて、EGFR 発現（陽性率及び強度）別の奏効割合に差は認められなかった。したがって、現時点において、本薬の有効性を予測するマーカーとして、IHC による EGFR の発現状況の確認は、患者選択の適切な指標と判断するには情報が不足していると考ええる。

②KRAS 遺伝子変異について

申請者は、KRAS 遺伝子変異と本薬の有効性の関係について、以下のように説明している。

結腸・直腸癌の約 30～50%において、EGFR の重要な下流シグナル伝達因子である KRAS 遺伝子に変異の存在が認められており、当該遺伝子変異が、抗 EGFR 抗体による結腸・直腸癌に対する治療への抵抗性をもたらすという仮説が提唱されている。

この仮説を基に、20020408 試験実施中に腫瘍検体を採取し、KRAS 遺伝子の解析前に、PFS に対する治療と KRAS 遺伝子の交互作用を評価することを統計解析計画書において確定した上で、KRAS 遺伝子変異の有無と有効性についてレトロスペクティブに解析を行った。全患者の 92%で KRAS 遺伝子の状態が確認され、症例数は治療と KRAS 遺伝子の交互作用を検出するのに十分であった。その結果、変異型 KRAS 集団と比較して、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者では、PFS に対する相対的延長効果が有意に大きかった。

これらの結果を踏まえて、20050203 試験及び 20050181 試験では、KRAS 遺伝子変異の有無と本薬の治療効果に関してプロスペクティブに検討を行った。一次治療例に対する FOLFOX4 と本薬の併用投与による有効性を検討した 20050203 試験では、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者において PFS の延長が示されたが、変異型 KRAS 腫瘍を有する患者では本薬の併用により PFS 及び OS が短縮した。二次治療例に対する FOLFIRI と本薬の併用投与による有効性を検討した 20050181 試験でも、野生型 KRAS 集団に対して PFS の延長が認められたが、変異型 KRAS 腫瘍を有する患者では PFS の延長が認められなかった。

抗 EGFR 抗体であるセツキシマブの海外第Ⅲ相試験 5 試験のレトロスペクティブの解析結果においても、KRAS 遺伝子変異を有する患者に対する有効性は認められなかったことから、2009 年 7 月 17 日に米国添付文書が改訂され、KRAS 遺伝子のコドン 12 又は 13 上に変異のある腫瘍を有する患者では治療上の有用性が認められなかった旨が記載されている。

以上より、KRAS 遺伝子変異を有する患者に対して本薬の投与は推奨されないことから、添付文書にて情報提供が必要であると考ええる。

機構は、KRAS 遺伝子変異と本薬の有効性について以下のように考える。

KRAS 遺伝子変異の有無と本薬の有効性をプロスペクティブに検討した試験（20050203 及び 20050181 試験）において、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者で FOLFOX4 又は FOLFIRI に本薬を併用した場合の有効性が認められている。一方、変異型 KRAS 腫瘍を有する患者では有効性が示されず、一次治療例に対して FOLFOX4 と本薬とを併用した場合には、PFS 及び OS の短縮傾向を認めている。また、20020408 試験において、探索的な事後解析ではあるものの、変異型 KRAS 腫瘍を有する患者に対する本薬単独投与では BSC 群に比較して PFS に差を認めず、本薬の有効性は期待できない可能性が高いと考ええる。

したがって、本薬は、結腸・直腸癌のうち、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者に対してのみ投与が推奨されると判断し、添付文書等にて当該内容について情報提供及び注意喚起すべきであると考ええる。

また、現時点では十分な検証がなされていないが、EGFR 発現及び KRAS 遺伝子変異以外で、本薬の効果予測因子が存在する可能性が示唆されていることから（J Clin Oncol 2009; 27: 5924-30、Br J Cancer 2009; 101: 715-21、J Clin Oncol 2008; 26: 5705-12、Cancer Res 2009; 69:

1851-7, J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1308-24, N Engl J Med 2009; 361: 98-9)、今後新たな知見が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。

3) 日本人患者における有効性について

三次治療例を対象とした国内第Ⅱ相試験(20050216 試験)では、本薬単独投与により一定の奏効が認められており、日本人患者においても本薬の有効性は期待されると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、①本薬に特徴的な有害事象として、infusion reaction、発疹・皮膚障害、心臓障害、呼吸器障害、電解質異常、眼障害及び消化器障害があり、②特に多剤併用時には様々な臓器に種々の有害事象が発現することから、本薬の使用においては、これらの点について注意すべきであると考え。しかしながら、提出された資料から、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等、本薬使用の際に適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) Infusion reaction について

申請者は、本薬投与時の infusion reaction について、以下のように説明している。

結腸・直腸癌患者に対して、本薬が単独投与された 11 試験(海外試験 987 例、国内試験 65 例)を併合し、本薬の安全性解析対象集団とした。これらの試験の治験実施計画書では、抗アレルギー薬の前投薬を必須とされていなかった。

有害事象として報告された infusion reaction (アレルギー反応、過敏症、infusion reaction、アナフィラキシー)のうち、本薬の投与期間中に発現した因果関係の否定できない有害事象は、海外試験では 10 例(1%)に認められ、国内試験では認められなかった。また、CTCAE 3.0 版でアレルギー反応/過敏症及びサイトカイン放出症候群/急性輸注反応に該当する有害事象は、海外試験 99 例(10%)、国内試験 9 例(14%)で認められたが、Grade 3 以上のものは海外試験 8 例(1%)のみであった。

本薬投与による infusion reaction 発現後における本薬の再投与については、評価資料とした 8 試験(20020408 試験、20030167 試験、20030250 試験、20030194 試験、20025405 試験、20050216 試験、20050181 試験及び 20050203 試験) 2,162 例のうち、12 例であり、全例で再発現は認められなかった。

一方、海外において、①製造販売後に、本薬による infusion reaction を発現し死亡に至った症例が報告されていること、②頭頸部癌患者を対象とした本薬の臨床試験において、本薬が単独投与された後に血管浮腫を発現し、その後本薬の再投与により血管浮腫が再発し死亡に至った症例が報告されていることから、重度の infusion reaction の発現時には、以後の再投与は推奨されないと考え、添付文書にて注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬による infusion reaction について、以下のように考える。

本薬は、ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、臨床試験では抗アレルギー薬の前投薬が必須とされておらず、20020408 試験における本薬群の抗ヒスタミン薬及びステロイドの併用は、それぞれ 33/229 例(14%)、48/229 例(21%)であった。臨床試験における重篤な infusion reaction の発現頻度は低かったことから、抗ヒスタミン薬等の前投薬を全例必須とする必要はないと考える。しかしながら、重篤な infusion reaction を発現する症例も認められていること、及び再投与による死亡例が報告されていることについて情報提供を行うとともに、アナフィラキシーショック等の発現に備え、緊急時に対応できる管理下で投与する必要があることも注意喚起する必要があると考える。

また、本薬投与により infusion reaction が発現した症例では、本薬の再投与についてリスクとベネフィットのバランスを勘案する必要があり、再投与の際には、抗アレルギー薬の

前投与等、適切な対応を講じる必要があると考える。

さらに、セツキシマブ投与により重度の infusion reaction が認められた後、本薬が投与された際に、infusion reaction の発現を認めなかったとの報告もあるが (Invest New Drugs 2009 May 26, Clin Colorectal Cancer 2007; 6: 529-31, Cancer Chemother Pharmacol 2009; 65: 107-12, Clin Colorectal Cancer 2009; 8: 49-54)、当該患者に対して本薬の投与を行い、再度 infusion reaction を発現し、死亡に至った症例も報告されている。現時点では、セツキシマブ投与により infusion reaction が発現した患者に対する本薬の安全性情報は十分でないことから、これらの患者に対しては、リスクとベネフィットのバランスを勘案した上で、本薬の投与の可否を慎重に判断すべきであると考ええる。

また、製造販売後調査において、セツキシマブから本薬に切り替えられた症例に対する本薬の安全性情報を収集する必要があると考える。

2) 発疹・皮膚障害について

申請者は、本薬投与時の皮膚障害について、以下のように説明している。

本薬の単独投与を行った 11 試験 (海外試験 987 例、国内試験 65 例) の統合解析において、皮膚障害の発現頻度 (全 Grade) は国内試験 64 例 (98%)、海外試験 905 例 (92%) であった。皮膚障害の発現頻度の詳細は、下表のとおりであった。

本薬の単独投与を行った臨床試験における皮膚障害の発現状況 (併合解析)

	国内試験 (65 例)		海外試験 (987 例)	
	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
紅斑	11 (17)	0 (0)	538 (55)	48 (5)
ざ瘡様皮膚炎	11 (17)	0 (0)	527 (53)	56 (6)
掻痒症	27 (42)	0 (0)	526 (53)	23 (2)
発疹	36 (55)	1 (2)	367 (37)	29 (3)
爪囲炎	23 (35)	1 (2)	193 (20)	11 (1)
皮膚乾燥	39 (60)	0 (0)	163 (17)	1 (0)
皮膚亀裂	10 (15)	0 (0)	153 (16)	8 (1)
剥脱性発疹	0 (0)	0 (0)	149 (15)	14 (1)
ざ瘡	42 (65)	1 (2)	64 (6)	6 (1)
皮膚剥脱	1 (2)	0 (0)	105 (11)	4 (0)
爪の障害	8 (12)	0 (0)	72 (7)	0 (0)
皮膚潰瘍	2 (3)	0 (0)	46 (5)	1 (0)
睫毛の成長	0 (0)	0 (0)	23 (2)	0 (0)

用量別の検討の結果、2.5mg/kg 毎週投与 (症例数 157 例) では発疹 128 例 (82%)、掻痒症 54 例 (34%)、皮膚乾燥 42 例 (27%)、ざ瘡様皮膚炎 30 例 (19%) であり、6mg/kg 2 週毎投与 (症例数 868 例) では、紅斑 531 例 (61%)、ざ瘡様皮膚炎 498 例 (57%)、掻痒症 497 例 (57%)、発疹 251 例 (29%)、9mg/kg 3 週毎投与 (症例数 23 例) では発疹 20 例 (87%)、皮膚乾燥 11 例 (48%)、ざ瘡様皮膚炎 10 (43%) と発現頻度に違いがあるものの、発現した事象に大きな違いは認められなかった。

機構は、本薬による皮膚障害について、以下のように考える。

皮膚障害は、本薬の投与中に高率に発現する有害事象の一つである。本薬の臨床試験では、皮膚障害の発現により減量、休薬、中止基準が規定されていたが、国内外ともに当該事象によって中止に至った患者は各有害事象とも極めて限られることから、休薬・減量を適切に行うことで対処可能であると考ええる。

したがって、皮膚障害の発現時には、休薬・減量を含めた適切な対応を行うよう医療現場に注意喚起を行い、臨床試験で設定された休薬・減量基準について、十分に情報提供を行う必要があると考える。

3) 心臓障害について

申請者は、本薬投与時の心臓障害について、以下のように説明している。

非臨床試験（反復投与毒性試験）で心筋障害が認められたことから、20030138 試験、20020374 試験、20025404 試験、20025405 試験及び 20025409 試験では、「試験組み入れ時の左室駆出率（Left ventricular ejection fraction : LVEF）は 45%以上、ベースラインから 15%を超えて減少してはならない又は 35%未満まで減少してはならない」と、LVEF の許容範囲が治験実施計画書に規定されていた。しかしながら、当該 5 試験で本薬を投与された 331 例（全例が適格基準を満たしており、投与後についても、平均 LVEF はベースラインの平均値と差がなく、LVEF の散布図でもほとんど分散が認められなかった）のデータを精査した結果、本薬に起因する心臓障害の兆候は認められなかったこと（心臓モニタリング報告）、また、毒性試験で認められた心臓障害は試験中に輸液投与を実施した毒性試験では発現個体を認められなかったことから、非臨床試験で認められた心筋障害は、本薬投与による下痢及び脱水等から二次的に生じたものと判断し、その後の臨床試験の適格基準から LVEF の規定は除くこととされた。

本薬が単独投与された海外 11 試験（症例数 987 例）では、84 例が心臓関連有害事象の定義に該当する有害事象を発現した。主な事象の内訳は、頻脈 21 例、低血圧 14 例、動悸 8 例、失神 8 例、うっ血性心不全 7 例、狭心症及び心房細動各 6 例、起立性低血圧及び洞性頻脈各 5 例等であった。重篤な心臓障害は 13 例 15 件に認められ、内訳は心房細動 3 件、心筋梗塞 2 件、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、心停止、うっ血性心不全、心肺停止、心筋症、心膜炎、上室性頻脈、頻脈が各 1 件であり、死亡は心筋梗塞及び心停止各 1 例であった。また、国内試験（症例数 65 例）では心臓関連の有害事象として Grade 1 の低血圧が 1 例で認められたのみであった。

機構は、本薬による心臓障害について、以下のように考える。

①本薬の単独投与時において、心臓障害は発現頻度が高い事象ではないが、死亡に至った重篤例が認められていること、②FOLFOX4 又は FOLFIRI と併用した場合には、本薬の併用による心臓関連有害事象の増加は認めていないものの、併用時における日本人での安全性情報は限られていることから、製造販売後調査では綿密な監視を行う必要があると考える。

4) 呼吸器障害、間質性肺疾患（Interstitial lung disease : ILD）について

申請者は、本薬投与時の呼吸器障害及び ILD について、以下のように説明している。

非小細胞肺癌患者を対象として、CBDCA 及び PTX 併用レジメンに本薬を併用した試験（20025404 試験パート 2）において、既往であった肺線維症の悪化に続発した呼吸不全により、死亡例を認めたため、2011 年初期に実施中のすべての試験で試験実施計画書が改訂され、以降は計画中の試験も含めて間質性肺炎又は肺線維症の既往歴がある、若しくはベースラインでの CT 検査で間質性肺炎又は肺線維症の所見が認められた場合を除外基準に含めることとされた。

海外試験（症例数 987 例）において、申請者が定義した「肺障害」（CTCAE 3.0 版の「肺／上気道」並びに、セツキシマブ、ゲフィチニブ及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）の米国添付文書に含まれる肺障害用語に従い申請者が定義した 17 事象）に該当した事象は、302 例（31%）で認められた。これらのうち、発現割合 2%以上の事象は、呼吸困難 166 例（17%）、咳嗽 137 例（14%）、胸水 21 例（2%）、湿性咳嗽 20 例（2%）、労作性呼吸困難 18 例（2%）であった。また、肺臓炎は 2 例、肺浸潤は 1 例あったが、いずれも因果関係は否定された。

国内試験（症例数 65 例）における肺障害の発現は、12 例（18%）に認められ、内訳は咳嗽 8 例（12%）、呼吸困難 5 例（8%）、湿性咳嗽 3 例（5%）、呼吸困難増悪 1 例（2%）であった。呼吸困難及び呼吸困難増悪各 1 例の計 2 例が Grade 3 であった。Grade 4 以上の肺

障害は認められなかった。

また、Amgen 社安全性情報データベース (ARISg) を 2009 年 12 月 31 日まで検索 (臨床試験の総投与数 4,593 例、製造販売後の推定総投与数 30,927 例) し、臨床試験及び製造販売後における本薬との関連性が否定できない ILD の全報告 (ILD、肺線維症、肺臓炎、放射線肺臓炎、急性間質性肺臓炎及び肺浸潤) を特定した。その結果、15 例 16 件 (臨床試験で 13 例 14 件、製造販売後で 2 例 2 件) の ILD の重篤例が報告された。本薬の単独投与例は 1 例のみであり、14 例は他の抗悪性腫瘍剤が併用されていた。15 例の原疾患の内訳は、結腸・直腸癌 10 例、頭頸部扁平上皮癌 3 例、食道癌及び非小細胞肺癌各 1 例であった。死亡例は 7 例であり、このうち 6 例が結腸・直腸癌であった。

ゲフィチニブ等のチロシンキナーゼ阻害薬を投与された患者における ILD 発症のリスクファクターとして、①日本人、②胸部放射線照射歴又は化学療法歴、③喫煙歴、④特発性肺線維症の既往歴、⑤肺感染症が報告されている (Ann Oncol 2006; 17: 372-9)。ARISg で結腸・直腸癌での 6 例の死亡が特定されたが、評価可能な患者数が少なく、現時点では本薬による ILD の発現に関するリスク因子の評価はできていない。

間質性肺炎又は肺線維症の既往歴、若しくは合併のある患者に対する本薬の使用経験は限られており、添付文書上にて当該患者に対する使用に関する注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬による呼吸器障害及び ILD について、以下のように考える。

現在までに得られている国内外の臨床試験結果及び海外の製造販売後情報からは、本薬投与により高率に ILD が発症する可能性は低いと考えるが、海外の製造販売後において ILD の重篤例が報告されていることから、製造販売後も注意が必要であると考ええる。

また、臨床試験においては、①間質性肺炎又は肺線維症の既往、並びに CT 検査で肺病変の確認された患者は除外されたため、当該患者に対しての本薬の投与経験は限られていること、②ILD の既往を有する患者に本薬を投与した場合に重篤な有害事象が報告されていることに関して情報提供・注意喚起を行うことが必要であると考ええる。

また、①本薬の日本人における安全性情報は限定的であること、②EGFR チロシンキナーゼを主な標的としたゲフィチニブ及びエルロチニブにおいて、ILD の発症が日本人における安全性上の懸念とされていること (平成 14 年 5 月 9 日付イレッサ錠 250 審査報告書、平成 19 年 7 月 18 日付タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg 審査報告書) から、ILD に関しては、本薬の製造販売後においても引き続き関連情報を収集し、慎重に検討すべき項目と考える。

さらに、呼吸器に関連する症状が発現又は悪化した場合には、直ちにその症状を精査し、ILD 確認後は本薬による治療を中止する等、適切な処置を行う必要があると判断した。

5) 低マグネシウム血症、電解質異常について

申請者は、本薬投与時の低マグネシウム血症及び関連する電解質異常について、以下のように説明している。

海外試験 (症例数 987 例) において、低マグネシウム血症は 78 例 (9%) に認められた。このうち、Grade 3 又は 4 の事象は 26 例であった。有害事象として低マグネシウム血症を発現した患者のうち、当該事象により本薬の投与を休薬・減量・中止された症例は認められなかった。国内試験 (症例数 65 例) において、低マグネシウム血症は 21 例 (30%) で認められ、1 例が Grade 3 であった以外は Grade 2 以下であり、休薬・減量・中止された症例は認められなかった。

EGFR は、腎臓でろ過されたマグネシウムの 70% が再吸収されるヘンレ係蹄上行脚において発現している。EGFR 阻害剤投与患者での低マグネシウム血症の原因として、①尿細管における EGFR の遮断により、ろ過されたマグネシウムの再吸収が可逆的に阻害されること、又は②腸管での EGFR の遮断によりマグネシウムの吸収が阻害されることが提唱されている (J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1221-4)。

また、マグネシウムは、副甲状腺ホルモンの正常な分泌及び標的臓器におけるその活性に必要なため、低マグネシウム血症により低カルシウム血症を併発する可能性がある。さらに、低マグネシウム血症により尿細管でのカリウム及びリン酸の再吸収が低下するため、低カリウム血症及び低リン酸血症の発現とも関連している。

低カルシウム血症は、海外試験 21 例 (2%) 及び国内試験 2 例 (3%) に発現し、このうち Grade 3 以上は海外試験 7 例 (0.7%) のみであった。低カリウム血症は、海外試験 48 例 (5%)、国内試験 0 例、低リン血症は海外試験 4 例、国内試験 5 例 (8%) で報告された。

以上より、①EGFR を阻害することにより低マグネシウム血症が誘発すると考えられること、②海外試験では長期投与後に発現している症例も認められていることから、本薬の投与中は定期的にマグネシウム濃度を測定することが推奨される。また、国内試験において、①低マグネシウム血症が認められた 21 例のうち、試験終了時 (投与終了 4 週間後) に 9 例が未回復であったこと、②本薬投与前に臨床的所見を伴わない低マグネシウム血症を有している症例では、本薬投与により低マグネシウム血症が悪化する可能性があることから、本薬投与開始前から本薬投与終了後最低 8 週間まではマグネシウム濃度検査を実施することが望ましいと考える。さらに、低マグネシウム血症と関連した低カルシウム血症が発現する可能性があることから、カルシウム濃度も定期的に測定することが推奨される。これらについては、添付文書上で注意喚起及び情報提供を行う予定である。

機構は、本薬による低マグネシウム血症及び関連する電解質異常について、以下のよう

に考える。
本薬の臨床試験で認められた低マグネシウム血症については、明らかな臨床症状の出現は報告されておらず、減量・休薬・中止に至る症例は認められなかった。しかしながら、①症状の重症度は血清マグネシウム濃度とは関連しないこと (Harrison's Principles of Internal Medicine 17 th edition (McGraw-Hill, 2008))、②本薬投与終了 4 週間後も未回復の症例が認められていることから、本薬投与中及び投与終了後一定期間は、血清マグネシウム値の定期的なモニタリング、及び低マグネシウム血症に起因する臨床症状の発現状況の観察が必要であると考え。また、血清カルシウム濃度、血清カリウム濃度及び血清リン濃度についても、マグネシウムの低下が認められた場合は測定を考慮すべきであると考え。

6) 眼障害について

申請者は、本薬投与時の眼障害について、以下のよう

に説明している。
本薬の臨床試験及び製造販売後調査で蓄積された眼障害の報告について ARISg を検索した結果、2009 年 12 月 31 日 (臨床試験の総投与数 4,593 例、製造販売後の推定総投与数 30,927 例) までに、結膜炎 19 例、眼乾燥及び眼刺激各 7 例、眼充血 6 例、眼掻痒症及び眼部腫脹各 5 例等の計 70 例 (海外製造販売後 51 例、臨床試験 19 例) が特定された。重篤な症例は 29 例、非重篤な症例は 41 例であった。これらの事象は可逆的と考えられ、製造販売後の症例も多くは既知の事象に関連するものであり、眼障害に関して製造販売後調査も含めて新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬による眼障害について、以下のよう

に考える。
EGF がヒト涙液中に存在し、角膜上皮細胞の増殖刺激作用を有しているため、本薬の薬理作用によって角膜及び結膜に対する障害が発現する可能性があると考え。したがって、本薬の臨床試験及び製造販売後調査においては、角膜炎は報告されていないものの、眼内炎や結膜炎等の重篤な眼障害も報告されていることから、本薬の投与中に眼症状が認められた場合には、眼科学的検査及び適切な処置を行うことを医療現場に注意喚起を行う必要があると考える。

7) 消化器障害について

申請者は、本薬投与時の消化器系障害について、以下のように説明している。

本薬単独投与により、皮膚障害に次いで発現頻度の高い有害事象は、消化器関連有害事象であった。10%以上の症例に発現した消化器関連有害事象については、下表のとおりであった。

消化器関連有害事象（10%以上の患者に発現した事象）

	国内試験（65 例）		海外試験（987 例）	
	全 Grade（%）	Grade 3 以上（%）	全 Grade（%）	Grade 3 以上（%）
食欲不振	31（48）	5（8）	219（22）	21（2）
下痢	17（26）	1（2）	268（27）	22（2）
口内炎	17（26）	0（0）	89（9）	1（<1）
便秘	14（22）	0（0）	194（20）	18（2）
悪心	13（20）	0（0）	300（30）	24（2）
嘔吐	12（18）	1（2）	221（22）	33（3）
腹痛	8（12）	0（0）	213（22）	53（5）

消化器関連有害事象のうち、Grade 3 以上の症例は海外及び国内試験でそれぞれ 17.4%及び 10.8%であったが、国内外ともに多くが Grade 2 以下であり、本薬の投与中止に至った症例は海外試験での下痢による 1 例（<1%）のみであった。

機構は、本薬単独投与により発現する消化器関連有害事象について、その多くは Grade 2 以下であるが、①当該有害事象の発現頻度は高いこと、②Grade 3 以上の消化器関連有害事象の発現が国内外で認められていること、③海外において本薬の投与中止に至った症例が報告されていることから、注意は必要と考える。

8) 長期投与について

機構は、国内外の臨床試験において、本薬の長期投与に伴う蓄積毒性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の投与期間延長に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、増加率は一定かつ僅かであることから、本薬の蓄積毒性に起因するものではなく、観察期間が長くなること及び原疾患の自然経過によるものであると考えられた。

機構は、現時点において、本薬の長期投与に関する情報は限られていることから、長期投与に伴う安全性情報については、製造販売後に情報を収集し、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

9) 日本人における安全性について

申請者は、本薬の日本人における安全性について、以下のように説明している。

日本人に対する本薬単独投与の安全性について、国内臨床試験の投与症例数は少なく、国内外の十分な比較はできないものの、各事象の項で検討した結果、有害事象のプロファイル及び発現割合は、海外と大きく異ならないと考える。

また、本薬と FOLFOX4 又は FOLFIRI とを併用した場合の国内における安全性について、以下の理由により海外 20050203 試験及び国際共同 20050181 試験の結果に基づいて評価可能である。

- ・ 一次治療における FOLFOX4 及び二次治療における FOLFIRI は、国内外で標準治療の一つとされており、これら併用療法の安全性は、国内外で類似している（Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 434-9、Jpn J Cancer Chemother 2007; 34: 2249-53、Int J Clin Oncol 2007; 12: 218-23、Int J Clin Oncol 2008; 13: 144-9、Jpn J Cancer Chemother 2009; 36: 797-801）。
- ・ 本薬の単独投与では、国内外で同様の安全性を示した。
- ・ 本薬の薬物動態は人種による影響を受けない。

- ・ 本薬は抗体製剤のため、他の併用治療によって薬物動態への影響を受ける可能性が低い。

機構は、日本人に対する本薬の安全性について、以下のように考える。

本薬単独投与及び FOLFOX4 又は FOLFIRI との併用投与に関する申請者の考察は了承可能と考える。しかしながら、国内における検討症例数は限られていること、20050203 試験及び 20050181 試験の解析結果では、発疹、ざ瘡様皮膚炎、下痢、疲労、低マグネシウム血症、低カリウム血症等、本薬の既知の有害事象プロファイルで予想される範囲の有害事象の増加が認められていることから、製造販売後においては、有害事象の発現状況の情報に加えて、本薬と併用した薬剤レジメンに関する情報を迅速に収集し、速やかに情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。また、製造販売後調査結果を踏まえて、必要に応じて製造販売後臨床試験の実施等を考慮する必要があると考える。

(4) 抗パニツムマブ抗体について

機構は、国内外の臨床試験において、抗パニツムマブ抗体の発現と有効性及び安全性の関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験の開始前及び終了時の検体を用いて、Biacore 法及び酸解離 ELISA 法により抗パニツムマブ抗体の発現を検討した結果、12 例で抗パニツムマブ抗体が検出された。そのうち、1 例については、本薬初回投与時に infusion reaction の可能性のある事象として Grade 1 の嘔吐を発現した。しかしながら、現時点において、①本薬に対する抗パニツムマブ抗体の発現割合は極めて低いこと、②抗パニツムマブ抗体の発現と、臨床経過又は転帰との関連性、及び本薬の曝露期間と抗パニツムマブ抗体の発現についてのデータは得られていないことから、本薬の PK 及び安全性と抗パニツムマブ抗体産生について、明確な関連性は不明である。したがって、製造販売後の臨床使用において、抗パニツムマブ抗体の検査を日常的に実施する必要はないと考えるが、今後も情報収集を継続し、新たな知見が認められた場合には適切な情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点において、抗パニツムマブ抗体の発現割合は低く、有効性及び安全性に与える影響は不明であるが、中和抗体が発現した症例が報告されていることについては、適切に情報提供を行うと共に、文献等で新たな知見の収集に努める必要があると考える。

(5) 臨床的位置付けについて

機構は、最近の国内外の各種ガイドライン及び教科書における、本薬を用いた治療の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

- ・ 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン (Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer version 1.0、2010 年版) では、以下に示す症例に対し、本薬の単独投与が推奨されると記載されており、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されていない。
 - ① L-OHP を含む治療と BV の併用レジメン並びに CPT-11 を含む治療中又は治療後に増悪となり、併用化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有する患者の三次治療
 - ② CPT-11 を含む治療と BV の併用レジメン並びに L-OHP を含む治療中又は治療後に増悪となり、併用化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有する患者の三次治療
 - ③ CPT-11 を含む治療と BV の併用レジメンを実施中又は実施後に増悪となり、併用化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有する患者の二次治療
 - ④ 5-FU を含む治療と BV の併用レジメン、L-OHP を含む治療並びに CPT-11 を含む治療中又は治療後に増悪となり、併用化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有す

る患者の四次治療

- ⑤ 5-FUを含む治療とBVの併用レジメン及びCPT-11を含む治療中又は治療後に増悪となり、併用化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有する患者の三次治療
- ⑥ 5-FU、L-OHP 及び CPT-11 を併用した一次治療実施中又は実施後に増悪となり、併用化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有する患者の二次治療
- ⑦ 強力な化学療法が不可能な野生型 KRAS 腫瘍を有する患者の一次治療
- ・ 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ[®]) では、FOLFOX4 と BV の併用レジメンに本薬を併用することで有害事象が増加し、かつ PFS が短縮する旨、及び 20020408 試験の結果が記載されている。
- ・ 国内外の臨床腫瘍医が参考の一つとする腫瘍学の国際的な教科書 (De Vita, Hallman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)) でも、NCI-PDQ[®]と同様に、FOLFOX4 又は FOLFIRI と BV の併用レジメンに本薬を併用することで PFS が短縮する傾向がある旨、及び標準治療中又は治療後に増悪になった患者に対して、本薬と BSC を比較した試験 (20020408 試験) において、PFS が有意に延長した旨が記載されている。
- ・ 海外の各種ガイドライン及び教科書の記載において、本薬の一次及び二次治療における第Ⅲ相試験 (20050203 試験及び 20050181 試験) 成績の情報は含まれていない。
- ・ 国内の大腸癌治療ガイドライン 2009 年版では、本薬の臨床的位置付けに関する記載はない。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「(2) 有効性について」の項での検討の結果から、本薬は野生型 KRAS 腫瘍を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、①一次又は二次治療例における標準化学療法レジメン (FOLFOX4 又は FOLFIRI) との併用において、有効性は示されたことから、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、②フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬、CPT-11 又は L-OHP を含む 2 又は 3 レジメンの治療後の三次治療以降例への本薬単独投与については、提出された 20020408 試験では KRAS 遺伝子変異の有無別のレトロスペクティブ解析ではあるが、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者において、PFS で高い有効性が示唆されており、加えて、海外の診療ガイドライン等で本薬が三次治療以降における野生型 KRAS 腫瘍を有する患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられていることも踏まえ、本薬は、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者に限定した場合には、当該患者に対する治療選択肢の一つとしての位置付けはあると判断した。

他のレジメンとの使い分けについては、①一次又は二次治療において、FOLFOX4 又は FOLFIRI に本薬を併用したレジメンと、国際的なガイドラインに記載されている FOLFOX4 又は FOLFIRI に BV を併用したレジメン等の標準的な化学療法レジメンとの使い分けについての情報はなく、治療選択の判断基準については不明である。また、②三次治療以降例におけるセツキシマブとの使い分けについても、本薬とセツキシマブとの比較試験成績は得られておらず、さらに、③セツキシマブの投与により infusion reaction を発現した患者に対する治療薬としての位置付けがある可能性は示唆されているものの (「(3) 安全性について、1) Infusion reaction」の項参照)、十分な情報は得られておらず、本薬の使用を推奨する根拠は乏しいと考えられ、治療選択の判断基準については不明である。

以上より、一次又は二次治療例における標準化学療法レジメン (FOLFOX 又は FOLFIRI) と本薬との併用投与及び三次治療以降例への本薬単独投与と他の治療法との使い分けについては、患者の集学的な治療戦略、患者背景 (全身状態、合併症の有無、腫瘍の遺伝子情報等) 及び本薬の有効性及び安全性情報を十分に考慮した上で、個々に判断されるものと考ええる。

(6) 効能・効果について

申請効能・効果は「進行・再発の結腸・直腸癌」と設定され、また、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、①本剤では *KRAS* 遺伝子変異を有する患者での有効性は認められていないこと、②術後補助療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していないこと、③「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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の内容が設定されていた。

機構は、効能・効果について、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(5) 臨床的位置付けについて」の項で検討したとおり、野生型 *KRAS* 腫瘍を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者において、本薬の有効性が期待され、一次、二次及び三次治療における一定の位置付けは示されていると判断し、承認事項である効能・効果において「野生型 *KRAS* 遺伝子」の内容を明記する必要があると判断した。また、IHC 法により EGFR が「陰性」と判断された症例を含む 20050203 試験及び 20050181 試験において本薬の有効性が認められているが、本薬は抗 EGFR 抗体であり、薬理学的には EGFR 発現腫瘍のみに効果が期待されるものであること、及び術後患者での検討は行われていないことから、「EGFR 陽性」及び「治癒切除不能」の内容についても、効能・効果に設定する必要があると判断した。以上より、本薬の効能・効果は、「野生型 *KRAS* 腫瘍を有する、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切と判断した。

効能・効果に関連する使用上の注意の項として、以下のように考える。

IHC により EGFR の発現が陰性と判定された患者においても、本薬の有用性が期待できる場合が示されていることから（「(2) 有効性について」の項参照）、現時点において、①EGFR 発現の検査法として IHC により患者選択を行うことの合理性は示されていないと考えること、②変異型 *KRAS* 腫瘍を有する一次治療例については、FOLFOX4 と本薬を併用した場合に、FOLFOX4 単独と比較して PFS 及び OS が短縮傾向を示していること、並びに L-OHP を含む治療に増悪した二次治療例に対して FOLFIRI と本薬の併用を行った場合に、本薬併用と FOLFIRI 単独で有効性に差を認めないことから、変異型 *KRAS* 腫瘍を有する患者への使用は推奨されないことを、効能・効果に関連する使用上の注意の項において記載する必要があると考える。したがって、以下の旨を記載し、注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 術後補助療法として本剤を使用した場合の本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ *KRAS* 遺伝子変異を有する患者での本薬の有効性は認められていない。
- ・ 患者選択に際して EGFR 発現の有無による判断は推奨されない（免疫組織化学染色法の有用性は不明である）。

(7) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌に対する本薬の用法・用量は、「通常、成人には2週間に1回、パニツムマブとして1回 6mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の症状に応じて適宜減量する。」旨を設定することが適切であり、用法・用量に関連する使用上の注意としては、①本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、臨床試験成績の項の内容を熟知した上で選択すること、②皮膚障害が発現した場合の休薬・減量基準、③infusion reaction に対する対応、④インラインフィルターの使用に関する内容を設定することが適切であると判断した。

1) 本薬の用法・用量について

本薬の用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

進行性固形癌を対象とした海外第 I 相試験（20030138 試験）において、毎週投与法で様々な用量が検討されたが、最大耐量には到達しなかった。本薬の薬理作用に起因する皮膚障

害に注目すると、2.5mg/kg 未満のコホートにおける発現割合が約 40～60%であったのに対して、2.5mg/kg のコホートにおける発現割合は 95%であり、皮膚障害の発現割合は 2.5mg/kg でプラトーに達していると考えられた。

その後に実施した進行性腎癌を対象とした海外第Ⅱ相試験 (20020374 試験) においても、2.5mg/kg 週 1 回投与の有効性及び安全性は良好であったが、より利便性の高い投与スケジュールが検討された。20030138 試験において、2.5mg/kg 毎週投与と同様のトラフ濃度が得られる用法・用量として、6mg/kg 2 週毎投与、及び 9mg/kg 3 週毎投与について検討が行われ、当該投与法におけるトラフ濃度は 2.5mg/kg 毎週投与の濃度と同様であることが確認された。

以上の結果から、転移性結腸・直腸癌を対象とした場合において、本薬の 2 週毎投与における用量を 6mg/kg とし、その有効性及び安全性を 20050203 試験、20050181 試験、20020408 試験、及び国内外の第Ⅱ相試験で検討したところ、有効性が示され、安全性は忍容可能と考えられたため、本薬の用法・用量を 1 回 6mg/kg 2 週毎投与が適切であると判断した。mg/kg 週毎投与については、頭頸部癌に対しての の と の として、現在開発中である。

機構は、本薬の用法・用量について、以下のように考える。

本薬の有効性及び安全性が示された主要な試験において、単独投与及び他の悪性腫瘍薬との併用投与のいずれにおいても 6mg/kg 2 週毎投与の投与法が検討されていることから、当該投与方法を基に用法・用量を設定することが適切であると考ええる。また、臨床試験では、投与時間は 60 分以上（投与量が 1,000mg 以上の場合は 90 分以上）と設定されていたこと、及び本薬は微粒子を含むことがあり、投与に際してはインラインフィルターを使用する必要があることについても情報提供すべきであると考ええる。

2) 本薬と併用する化学療法レジメンについて

機構は、本薬と併用する化学療法レジメンについて、以下のように考える。

本薬と併用投与する化学療法レジメンについては、20050203 試験及び 20050181 試験の結果から、一次及び二次治療で標準治療とされている FOLFOX4 や FOLFIRI が推奨されると考えられ、これらの化学療法レジメン以外の抗悪性腫瘍剤との併用については、現時点では推奨できないと考える。

また、参考資料として提出された試験のうち、一次治療例に対する標準治療の一つであると考えられている L-OHP 又は CPT-11 を含む化学療法と BV の併用レジメンに、さらに本薬を併用した 20040249 試験において PFS の有意な短縮及び有害事象の増加が認められ、試験中止の措置がとられていることから、当該併用により使用すべきではないと考える。当該試験結果については、適切な情報提供が必要と考える。

さらに、国内臨床試験においては本薬単独投与のみが検討されており、二次治療例における FOLFIRI との併用に関する国際共同試験に参加した日本人症例は 8 例であることから、FOLFOX4 や FOLFIRI との併用における日本人の安全性の情報については限定的である。しかしながら、FOLFOX4 及び FOLFIRI との併用における日本人の安全性に関しては、海外臨床試験の安全性情報から類推可能とする申請者の考察は了承可能と判断しており（「(3) 安全性について」の項参照）、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師により慎重な患者選択が行われ、定期的かつ厳重な観察・管理等の安全管理がなされるのであれば、FOLFOX4 又は FOLFIRI と本薬との使用は可能であると判断した。

3) 休薬・減量について

20020408 試験では、重度の皮膚障害が発現した場合、Grade 2 以下に改善する又は忍容可能と判断されるまで本薬投与を休薬し、改善を確認した後に開始用量の 50%で投与を再開すること、また、投与再開後本薬を 2 回投与し忍容可能と判断された場合には、75%に増量

し投与を継続することが規定されていた。一方、国内第Ⅱ相試験（20050216 試験）では、重度の皮膚障害が発現した場合、Grade 2 以下に改善後、開始用量と同量又は 80%に減量し再投与することが規定されていた。

機構は、これらの臨床試験で異なる減量規定が設定された理由及び重度な皮膚障害が出現した場合に推奨される減量・休薬規定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20020408 試験を含む 20 年以前に計画実施された海外臨床試験では、重度の皮膚障害が発現した場合、減量規定として開始用量の 50%で再開することとされていた。しかし、本薬の毎週投与法による用量検討（20030138 試験）では、1~2.5mg/kg の用量範囲では皮膚障害の発現割合が 2mg/kg でプラトーに達していたことから、2mg/kg 以上が本薬の治療用量であると考えられた。この用量は、2 週毎投与では 6mg/kg の 80%に相当する。したがって、50%減量は治療用量に達しないものであると考えられ、20050216 試験を含む 20 年に降に計画された臨床試験は、症状改善後に同量又は 80%に減量し再投与する規定として実施された。

また、皮膚障害以外の有害事象が発現した場合の休薬・減量基準について、積極的な支持療法の施行にもかかわらず症状を伴う低マグネシウム血症又は低カルシウム血症が継続する場合、最大限の支持療法によっても管理不能な Grade 3 又は 4 の悪心／下痢／嘔吐／貧血、Grade 4 の血小板減少、上記以外の Grade 3 又は 4 の毒性が発現した場合に、本薬の投与を休薬し、Grade 1 以下又はベースラインまで回復した場合は、同量又は 80%（2 回目は 60%）に減量し投与を行うことが可能であった。この基準は、単独投与の場合及び他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した場合において、同様に規定されていた。

機構は、以下のように考える。

本薬の治療用量と皮膚障害との関係は不明であると考えるが、国内 20050216 試験や検証試験である 20050203 試験及び 20050181 試験で設定された休薬・減量基準に従い情報提供が行われることが予定されており、申請者の回答は了承可能と判断した。皮膚障害に対する本薬の休薬・減量基準については、添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、皮膚障害以外の有害事象に対する休薬・減量基準についても、資材等で情報提供が必要であると考える。

（8）製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の調査計画について、以下のように説明している。

本薬の予定効能・効果である進行・再発の結腸・直腸癌を対象に、①国内での有効性及び安全性について、治験での状況と比較検討し、②有効性及び安全性に影響を与える患者背景要因について探索的に検討を行い、③使用実態下における本薬の適正使用を推進する目的で、本薬の重要な既知のリスクである皮膚障害、ILD、infusion reaction 及び電解質異常を重点調査項目とした使用全例に対する調査を実施する。

Infusion reaction については、臨床試験における単剤投与での Grade 3~4 の発現頻度は 0.48%であり、FOLFOX4 と本薬の併用投与（20050203 試験）及び FOLFIRI と本薬の併用投与（20050181 試験）での Grade 3~4 の発現頻度はそれぞれ 2.48%及び 0.33%であった。Infusion reaction が本調査でも同程度に発現すると仮定し、0.3%で発現する事象を 99%の確率で 1 例検出できる症例数は 1,533 例であることから、解析除外例も考慮し、さらに FOLFOX4 又は FOLFIRI との併用時の情報を得るためより多くの症例を収集することとし、調査予定症例数を 2,000 例とした。

20050203 試験及び 20050181 試験の野生型 KRAS 集団における PFS 中央値はそれぞれ 9.6 カ月及び 5.9 カ月であったことから、各試験における PFS の平均値又は中央値を上回る調査期間として、症例あたりの調査期間を初回投与後 10 カ月とする。調査予定症例数までの登録期間は 12 カ月とし、予定症例数の登録後、その全例の調査が終了した時点で、調査票を

回収し、安全性及び有効性の集計解析を実施することから、全調査期間は 24 カ月を予定している。なお、予定症例数登録後も本報告の当局審査が終了するまで患者登録は継続し、問題が認められた場合、速やかに追加で情報を収集できる体制を構築する。

また、本薬の適正使用の推進について、納入医療機関を選定する際には、納入要件チェックリスト等を用いて、発現した有害事象に対して適切に対応できる施設であること、全例調査への協力及び契約が可能な施設であること等の施設の適格性を確認するとともに、本薬の使用医師、薬剤師等の医療関係者及び投与される患者に対して、総合製品情報概要、「使用上の注意」解説書、医療関係者向け資料及び患者手帳からなる適正使用情報集を用いて、適正使用情報の伝達を実施する。

なお、製造販売後臨床試験については、実施の予定はない。

機構は、製造販売後調査及び製造販売後臨床試験について、以下のように考える。

①製造販売後調査について：

提出された資料では、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は全例調査において情報を収集すべきと考える。申請者の挙げた重点調査項目（皮膚障害、ILD、infusion reaction 及び電解質異常）は適切であると考え、重篤例が報告されている心臓障害についても重点調査項目として情報を収集する必要があると考える。

また、日本人患者に対して FOLFIRI 以外の抗悪性腫瘍剤との併用の経験はないことから、本薬と併用された化学療法レジメンの種類、前治療の内容等の患者背景についても情報収集を行う必要があると考える。

さらに、全例調査票の回収は調査終了時点に限らず、定期的に回収し、一定期間毎にデータ解析を行い、迅速に医療現場等へ情報が提供されるよう措置を講じる必要があると考える。加えて、提供する資料については、的確な情報伝達が可能なような工夫を行う必要があると考える。

②製造販売後臨床試験について：

製造販売後調査における併用時の安全性について十分に精査し、i) 当該調査で得られた結果、ii) 本薬の臨床的位置付け、iii) FOLFOX や FOLFIRI 以外のレジメンへの併用効果を明確とするための製造販売後臨床試験の必要性について、検討する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 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。

(1) 国内第 I 相試験 (0192 試験)

有害事象はコホート 1（本薬 2.5mg/kg、毎週投与）の 6/6 例（100%）、コホート 2（本薬 6mg/kg、2 週毎投与）の 6/6 例（100%）、コホート 3（本薬 9mg/kg、3 週毎投与）の 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も各群全例に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現例数 2 例以上）

器官別大分類・事象名	例数 (%)					
	コホート 1 (6 例)		コホート 2 (6 例)		コホート 3 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	4 (67)	6 (100)	2 (33)	6 (100)	1 (17)

器官別大分類・事象名	例数 (%)					
	コホート 1 (6 例)		コホート 2 (6 例)		コホート 3 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害						
便秘	5 (83)	0	1 (17)	0	2 (33)	0
下痢	3 (50)	0	2 (33)	0	2 (33)	0
悪心	2 (33)	0	3 (50)	0	1 (17)	0
口内炎	1 (17)	0	2 (33)	0	3 (50)	0
嘔吐	0	0	3 (50)	1 (17)	1 (17)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	4 (67)	1 (17)	3 (50)	0	4 (67)	1 (17)
発熱	2 (33)	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	2 (33)	0	3 (50)	0	2 (33)	0
臨床検査						
体重減少	2 (33)	0	2 (33)	0	1 (17)	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	3 (50)	1 (17)	4 (67)	1 (17)	3 (50)	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1 (17)	0	1 (17)	0	2 (33)	0
神経系障害						
頭痛	0	0	2 (33)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (33)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	6 (100)	0	4 (67)	0	5 (83)	0
発疹	4 (67)	0	5 (83)	0	6 (100)	0
そう痒症	4 (67)	0	5 (83)	0	5 (83)	0
皮膚乾燥	4 (67)	0	4 (67)	0	3 (50)	0
皮膚亀裂	2 (33)	0	4 (67)	0	0	0
紅斑	2 (33)	0	0	0	1 (17)	0
爪の障害	1 (17)	0	0	0	2 (33)	0
血管障害						
リンパ浮腫	2 (33)	0	0	0	0	0

重篤な有害事象はコホート 1 の 5 例 (83%)、コホート 2 の 3 例 (50%)、コホート 3 の 1 例 (17%) に認められ、内訳はコホート 1 では疲労、食欲不振、貧血、蜂巣炎、うつ病、肝機能異常、インフルエンザ、リンパ浮腫、浮腫及び自殺企図各 1 例 (各 17%)、コホート 2 では疲労、食欲不振、浮動性めまい、感染性腸炎、胃腸出血、肺炎及び嘔吐各 1 例 (各 17%)、コホート 3 では放射線性肺臓炎 1 例 (17%) であった。このうちコホート 1 の浮腫は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (20050216 試験)

有害事象は 52/52 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/52 例 (98%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (52 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	52 (100)	17 (33)
眼障害		
結膜炎	6 (12)	0
胃腸障害		
口内炎	13 (25)	0
下痢	11 (21)	1 (2)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (52 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	10 (19)	0
嘔吐	9 (17)	0
便秘	9 (17)	0
腹痛	6 (12)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	23 (44)	3 (6)
発熱	11 (21)	0
浮腫	6 (12)	1 (2)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	17 (33)	1 (2)
鼻咽頭炎	8 (15)	0
臨床検査		
体重減少	13 (25)	0
体重増加	6 (12)	0
血中 ALP 増加	6 (12)	1 (2)
代謝および栄養障害		
食欲不振	25 (48)	4 (8)
低マグネシウム血症	17 (33)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	9 (17)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	6 (12)	2 (4)
咳嗽	6 (12)	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	42 (81)	1 (2)
皮膚乾燥	32 (62)	0
発疹	24 (46)	1 (2)
そう痒症	17 (33)	0
紅斑	9 (17)	0
爪の障害	8 (15)	0

重篤な有害事象は 12 例 (23%) に認められ、内訳は呼吸困難及び脊椎圧迫骨折各 2 例 (各 4%)、貧血、食欲不振、癌疼痛、結腸癌、深部静脈血栓症、顔面神経麻痺、疲労、肝不全、肝機能異常、胆汁うっ滞性黄疸、倦怠感、急性腎盂腎炎及び会話障害各 1 例 (各 2%) であった。このうち深部静脈血栓症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (20030138 試験)

各コホートにおける有害事象の発現状況は下表のとおりである。

各コホートにおける有害事象の発現状況

	例数	例数 (%)				
		全有害事象 (全 Grade)	全有害事象 (Grade 3 以上)	治験薬との 因果関係が 否定できない 有害事象	重篤な 有害事象	治験薬の投与 又は試験の中止 に至った 有害事象
コホート 1 (0.01mg/kg、毎週投与) ^{*1}	2	2 (100)	0	1 (50)	0	0
コホート 2 (0.03mg/kg、毎週投与) ^{*1}	3	3 (100)	0	3 (100)	0	0
コホート 3 (0.1mg/kg、毎週投与) ^{*1}	4	4 (100)	1 (25)	4 (100)	0	0
コホート 4 (0.3mg/kg、毎週投与) ^{*1}	4	4 (100)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	1 (25)
コホート 5 (1mg/kg、毎週投与) ^{*1}	4	4 (100)	3 (75)	4 (100)	1 (25)	0
コホート 6a (0.75mg/kg、毎週投与)	5	5 (100)	2 (40)	4 (80)	1 (20)	1 (20)
コホート 6b (0.75mg/kg、毎週投与) ^{*1}	3	2 (64)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1 (33)
コホート 7 (1mg/kg、毎週投与)	4	4 (100)	2 (50)	2 (50)	0	0
コホート 8 (1.5mg/kg、毎週投与)	3	3 (100)	1 (33)	3 (100)	0	0

	例数	例数 (%)				
		全有害事象 (全 Grade)	全有害事象 (Grade 3 以上)	治験薬との 因果関係が 否定できない 有害事象	重篤な 有害事象	治験薬の投与 又は試験の中止 に至った 有害事象
コホート 9 (2mg/kg、毎週投与)	3	3 (100)	0	3 (100)	0	0
コホート 10 (2.5mg/kg、毎週投与)	8	8 (100)	3 (38)	8 (100)	1 (13)	1 (13)
コホート 11 (3.5mg/kg、毎週投与)	7	7 (100)	2 (29)	6 (86)	1 (14)	1 (14)
コホート 12 (5mg/kg、毎週投与)	6	6 (100)	4 (67)	5 (83)	2 (33)	0
コホート 13 (6mg/kg、2 週毎投与)	7	7 (100)	4 (57)	7 (100)	3 (43)	0
コホート 14 (9mg/kg、3 週毎投与)	7	7 (100)	3 (43)	7 (100)	2 (29)	0
コホート 15 (6mg/kg、2 週毎投与) *2	10	9 (90)	2 (20)	9 (90)	1 (10)	0
コホート 16 (9mg/kg、3 週毎投与) *2	16	16 (100)	9 (56)	16 (100)	4 (25)	1 (6)

*1：初回投与時は負荷投与量が投与された、*2：CHO 細胞（培養スケール：1kL）から製造された本薬が使用された。コホート 1～14 ではハイブリドーマから製造された本薬が使用された。

コホート 1～9 の各コホートにおいて、2 例以上で認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象（各コホートで発現例数 2 例以上）（コホート 1～9）

コホート	事象名	例数 (%)	
		全 Grade	Grade 3 以上
コホート 1 (2 例)	なし		
コホート 2 (3 例)	なし		
コホート 3 (4 例)	疲労	2 (50)	0
	背部痛	2 (50)	0
コホート 4 (4 例)	呼吸音減弱	2 (50)	0
コホート 5 (4 例)	便秘	2 (50)	0
	疲労	2 (50)	0
	頸部痛	2 (50)	0
	浮動性めまい	2 (50)	0
	不安	3 (75)	0
	発疹	3 (75)	0
	そう痒症	2 (50)	2 (50)
	斑状丘疹状皮疹	3 (75)	2 (50)
コホート 6a (5 例)	悪心	2 (40)	0
	疲労	2 (40)	0
	上気道感染	2 (40)	0
	食欲不振	2 (40)	0
	浮動性めまい	2 (40)	0
コホート 6b (3 例)	疲労	2 (67)	0
	悪寒	2 (67)	0
	背部痛	2 (67)	1 (33)
コホート 7 (4 例)	発熱	2 (50)	0
	関節痛	2 (50)	0
コホート 8 (3 例)	腹痛	2 (67)	0
	疲労	2 (67)	1 (33)
	発熱	2 (67)	0
	そう痒性皮疹	2 (67)	0
コホート 9 (3 例)	発疹	3 (100)	0

コホート 10～16 のいずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 20%以上）（コホート 10～12）

器官別大分類・事象名	例数 (%)					
	コホート 10 (8 例)		コホート 11 (7 例)		コホート 12 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	3 (38)	7 (100)	2 (29)	6 (100)	4 (67)
胃腸障害						
悪心	0	0	1 (14)	0	1 (17)	0
下痢	2 (25)	0	1 (14)	0	1 (17)	0
便秘	2 (25)	0	2 (29)	0	1 (17)	1 (17)
腹痛	1 (13)	0	0	0	1 (17)	0
嘔吐	0	0	1 (14)	0	1 (17)	0
口内炎	1 (13)	0	2 (29)	0	1 (17)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	3 (38)	1 (13)	3 (43)	1 (14)	2 (33)	1 (17)
発熱	2 (25)	0	0	0	2 (33)	0
胸痛	1 (13)	1 (13)	2 (29)	1 (14)	0	0
無力症	1 (13)	1 (13)	2 (29)	1 (14)	1 (17)	1 (17)
感染症および寄生虫症						
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	1 (13)	0	1 (14)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	1 (13)	0	2 (29)	1 (14)	0	0
胸壁痛	1 (13)	0	2 (29)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	1 (13)	0	1 (14)	0	1 (17)	0
浮動性めまい	1 (13)	1 (13)	0	0	1 (17)	1 (17)
味覚異常	1 (13)	0	0	0	1 (17)	0
精神障害						
不安	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
排尿困難	1 (13)	0	0	0	3 (50)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	2 (25)	1 (13)	1 (14)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (14)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	8 (100)	0	5 (71)	0	4 (67)	0
皮膚乾燥	2 (25)	0	1 (14)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (25)	0	1 (14)	0	0	0
多汗症	1 (13)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0

有害事象（発現割合 20%以上）（コホート 13～16）

器官別大分類・事象名	例数 (%)							
	コホート 13 (7 例)		コホート 14 (7 例)		コホート 15 (10 例)		コホート 16 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	4 (57)	7 (100)	3 (43)	9 (90)	2 (20)	16 (100)	9 (56)
胃腸障害								
悪心	5 (71)	0	3 (43)	0	5 (50)	0	3 (19)	2 (13)
下痢	4 (57)	0	2 (29)	0	3 (30)	0	5 (31)	1 (6)
便秘	0	0	1 (14)	0	3 (30)	0	0	0
腹痛	1 (14)	0	2 (29)	0	3 (30)	0	1 (6)	0
嘔吐	1 (14)	0	3 (43)	0	2 (20)	0	2 (13)	2 (13)
口内炎	1 (14)	0	2 (29)	0	2 (20)	0	3 (19)	0
全身障害および投与局所様態								

器官別大分類・事象名	例数 (%)							
	コホート 13 (7 例)		コホート 14 (7 例)		コホート 15 (10 例)		コホート 16 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	3 (43)	0	1 (14)	0	5 (50)	0	6 (38)	0
発熱	2 (29)	0	0	0	2 (20)	0	1 (6)	0
胸痛	0	0	0	0	2 (20)	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症								
口腔カンジダ症	1 (14)	0	0	0	2 (20)	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲不振	1 (14)	0	1 (14)	0	2 (20)	0	1 (6)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0
胸壁痛	1 (14)	0	0	0	2 (20)	1 (10)	0	0
神経系障害								
頭痛	1 (14)	0	2 (29)	0	0	0	3 (19)	0
浮動性めまい	2 (29)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	2 (29)	0	1 (14)	0	1 (10)	0	0	0
精神障害								
不安	2 (29)	0	2 (29)	0	2 (20)	0	0	0
腎および尿路障害								
排尿困難	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	0	0	1 (14)	1 (14)	2 (20)	0	4 (25)	1 (6)
咳嗽	1 (14)	0	1 (14)	0	2 (20)	0	1 (6)	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	6 (86)	1 (14)	7 (100)	0	8 (80)	0	11 (69)	2 (13)
皮膚乾燥	1 (14)	0	3 (43)	0	3 (30)	0	8 (50)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (14)	0	1 (14)	0	1 (10)	0	6 (38)	1 (6)
そう痒症	2 (29)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	2 (29)	0	1 (14)	0	0	0	1 (6)	0
皮膚亀裂	1 (14)	0	0	0	2 (20)	0	2 (13)	1 (6)
皮膚障害	2 (29)	0	0	0	0	0	2 (13)	0

主な重篤な有害事象は胸水 3 例（コホート 5、コホート 11 及びコホート 16 で各 1 例（各 25%、14%及び 6%））であった。重篤な有害事象のうち、コホート 16 の低マグネシウム血症 1 例（6%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与又は試験の中止に至った有害事象はコホート 4 の食欲不振／便秘／腹痛／転移性腎細胞癌、コホート 6a の上部消化管出血、コホート 6b の背部痛、コホート 10 の大静脈血栓症、コホート 11 の悪性新生物進行及びコホート 16 の悪心／嘔吐各 1 例であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

（4）海外継続投与試験（0116 試験）

有害事象は 20/20 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 19/20 例（95%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 20%以上）

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 0.1～9mg/kg、2 週毎又は 3 週毎投与（20 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	7 (35)
胃腸障害		
下痢	6 (30)	1 (5)
腹痛	5 (25)	2 (10)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 0.1～9mg/kg、2 週毎又は 3 週毎投与 (20 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	5 (25)	0
便秘	4 (20)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	14 (70)	0
悪寒	4 (20)	0
精神障害		
不安	4 (20)	0
不眠症	4 (20)	0
うつ病	3 (15)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	5 (25)	0
鼻出血	5 (25)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	14 (70)	0
皮膚乾燥	7 (35)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (30)	1 (5)

重篤な有害事象は 5 例 (25%) に認められ、内訳は腹痛、胃腸出血、慢性骨髄性白血病、気管支炎及びカテーテル敗血症各 1 例 (各 5%) であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例 (10%) に認められ、内訳は胃腸出血及び肺線維症各 1 例 (各 5%) であった。このうち肺線維症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (20030251 試験)

有害事象はコホート 1A (本薬 6mg/kg、2 週毎投与、投与時間 60 分) の 20/20 例 (100%)、コホート 1B (本薬 6mg/kg、2 週毎投与、投与時間 30 分) の 43/43 例 (100%)、コホート 2 (9mg/kg、3 週毎投与、投与時間 60 分) の 21/21 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 19/20 例 (95%)、37/43 例 (86%)、20/21 例 (95%) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 20%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)					
	コホート 1A (20 例)		コホート 1B (43 例)		コホート 2 (21 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	12 (60)	43 (100)	25 (58)	21 (100)	18 (86)
胃腸障害						
悪心	6 (30)	1 (5)	15 (35)	3 (7)	5 (24)	0
嘔吐	4 (20)	2 (10)	10 (23)	1 (2)	5 (24)	1 (5)
下痢	5 (25)	0	11 (26)	0	2 (10)	0
便秘	2 (10)	0	9 (21)	1 (2)	3 (14)	1 (5)
腹痛	4 (20)	1 (5)	3 (7)	1 (2)	1 (5)	1 (5)
全身障害および投与局所様態						
疲労	7 (35)	0	14 (33)	2 (5)	11 (52)	5 (24)
無力症	1 (5)	0	4 (9)	1 (2)	6 (29)	2 (10)
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	4 (20)	0	10 (23)	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	3 (15)	0	19 (44)	0	6 (29)	0
神経系障害						
浮動性めまい	1 (5)	0	4 (9)	0	5 (24)	1 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						

器官別大分類・事象名	例数 (%)					
	コホート 1A (20 例)		コホート 1B (43 例)		コホート 2 (21 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	2 (10)	1 (5)	9 (21)	2 (5)	8 (38)	4 (19)
咳嗽	3 (15)	0	3 (7)	0	7 (33)	0
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	12 (60)	0	32 (74)	2 (5)	11 (52)	2 (10)
そう痒症	13 (65)	0	26 (60)	2 (5)	11 (52)	2 (10)
ざ瘡様皮膚炎	10 (50)	1 (5)	27 (63)	3 (7)	11 (52)	4 (19)
発疹	11 (55)	0	11 (26)	1 (2)	7 (33)	1 (5)
皮膚乾燥	3 (15)	0	11 (26)	0	2 (10)	0
爪の障害	4 (20)	0	4 (9)	0	2 (10)	0

重篤な有害事象はコホート 1A の 8 例 (40%)、コホート 1B の 17 例 (40%)、コホート 2 の 10 例 (48%) に認められ、主な事象はコホート 1A では呼吸困難、脾癌、腹痛、悪心及び嘔吐各 1 例 (各 5%)、コホート 1B では食道癌 2 例 (5%)、呼吸困難、脾癌、下痢、悪心、肺塞栓症及び嘔吐各 1 例 (各 2%)、コホート 2 では中枢神経系転移 2 例 (10%)、呼吸困難、食道癌、脾癌、腹痛、下痢及び肺塞栓症各 1 例 (各 5%) であった。コホート 1B 及び 2 の肺塞栓症、コホート 1B の下痢、悪心及び嘔吐は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与又は試験の中止に至った有害事象はコホート 1A の 8 例 (40%)、コホート 1B の 9 例 (21%)、コホート 2 の 6 例 (29%) に認められ、主な事象はコホート 1A では発疹 2 例 (10%)、脾癌及びざ瘡様皮膚炎各 1 例 (各 5%)、コホート 1B では食道癌 2 例 (5%)、コホート 2 では食道癌、脾癌及びざ瘡様皮膚炎各 1 例 (各 5%) であった。このうちコホート 1A の発疹 2 例、コホート 1A 及び 2 のざ瘡様皮膚炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第Ⅱ相試験 (20030167 試験)

有害事象は 182/182 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 169/182 例 (93%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (182 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	182 (100)	109 (60)
胃腸障害		
悪心	60 (33)	8 (4)
下痢	49 (27)	5 (3)
嘔吐	40 (22)	7 (4)
便秘	36 (20)	3 (2)
腹痛	36 (20)	14 (8)
全身障害および投与局所様態		
疲労	67 (37)	13 (7)
発熱	23 (13)	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	32 (18)	3 (2)
臨床検査		
体重減少	20 (11)	1 (1)
代謝および栄養障害		
食欲不振	31 (17)	4 (2)
低マグネシウム血症	21 (12)	8 (4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	21 (12)	6 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (182 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	31 (17)	10 (5)
咳嗽	24 (13)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	125 (69)	16 (9)
紅斑	112 (62)	13 (7)
そう痒症	96 (53)	6 (3)
発疹	44 (24)	5 (3)
剥脱性発疹	30 (16)	4 (2)
皮膚乾燥	28 (15)	0
皮膚亀裂	24 (13)	1 (1)

重篤な有害事象は 62 例 (34%) に認められ、主な事象は呼吸困難 7 例 (4%)、結腸癌、転移性結腸癌及び小腸閉塞各 6 例 (各 3%)、結腸直腸癌 5 例 (3%) であった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与又は試験の中止に至った有害事象は 34 例 (19%) に認められ、主な事象は結腸癌 6 例 (3%)、転移性結腸癌 5 例 (3%)、結腸直腸癌及びざ瘡様皮膚炎各 3 例 (各 2%)、紅斑、爪囲炎及び転移性直腸癌各 2 例 (各 1%) であった。このうち紅斑、ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎各 1 例 (各 1%)、ざ瘡様皮膚炎／紅斑 1 例 (1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第Ⅱ相試験 (20030250 試験)

有害事象は 202/203 例 (>99%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 197/203 例 (97%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (203 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	202 (>99)	110 (54)
胃腸障害		
悪心	69 (34)	7 (3)
下痢	56 (28)	5 (2)
嘔吐	53 (26)	7 (3)
腹痛	37 (18)	7 (3)
便秘	34 (17)	4 (2)
全身障害および投与局所様態		
疲労	71 (35)	8 (4)
末梢性浮腫	26 (13)	0
発熱	21 (10)	2 (1)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	42 (21)	1 (<1)
臨床検査		
体重減少	24 (12)	0
代謝および栄養障害		
食欲不振	44 (22)	3 (1)
低マグネシウム血症	28 (14)	7 (3)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	25 (12)	9 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	37 (18)	10 (5)
咳嗽	28 (14)	3 (1)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	141 (69)	12 (6)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (203 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	140 (69)	7 (3)
紅斑	137 (67)	11 (5)
発疹	59 (29)	7 (3)
剥脱性発疹	48 (24)	5 (2)
皮膚乾燥	41 (20)	0
皮膚亀裂	31 (15)	0
皮膚剥脱	23 (11)	0

重篤な有害事象は 61 例 (30%) に認められ、主な事象は腹痛、結腸癌、結腸直腸癌、転移性結腸癌、脱水及び呼吸困難各 6 例 (各 3%) であった。このうち脱水及び呼吸困難各 1 例 (各<1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与又は試験の中止に至った有害事象は 31 例 (15%) に認められ、主な事象は結腸癌、転移性結腸癌、結腸直腸癌、転移性結腸直腸癌各 4 例 (各 2%)、紅斑、心筋梗塞及び胸水各 2 例 (各 1%) であった。このうち紅斑 2 例 (1%)、心筋梗塞 1 例 (<1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第Ⅱ相試験 (20025405 試験)

有害事象は 148/148 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 142/148 例 (96%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 2.5mg/kg、毎週投与 (148 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	148 (100)	73 (49)
胃腸障害		
悪心	58 (39)	5 (3)
下痢	53 (36)	3 (2)
腹痛	44 (30)	6 (4)
嘔吐	40 (27)	5 (3)
便秘	37 (25)	2 (1)
口内炎	26 (18)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	75 (51)	13 (9)
末梢性浮腫	21 (14)	2 (1)
発熱	21 (14)	1 (1)
頭痛	18 (12)	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	17 (11)	0
代謝および栄養障害		
食欲不振	40 (27)	3 (2)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	20 (14)	1 (1)
背部痛	18 (12)	3 (2)
神経系障害		
浮動性めまい	17 (11)	2 (1)
精神障害		
不眠症	17 (11)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	26 (18)	0
呼吸困難	21 (14)	4 (3)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	120 (81)	5 (3)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 2.5mg/kg、毎週投与 (148 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	50 (34)	2 (1)
皮膚乾燥	38 (26)	0
ざ瘡様皮膚炎	25 (17)	1 (1)
皮膚落屑	19 (13)	0
皮膚障害	18 (12)	0
紅斑	16 (11)	0
斑状皮疹	16 (11)	0

重篤な有害事象は 50 例 (34%) に認められ、主な事象は小腸閉塞 4 例 (3%)、胸水 3 例 (2%)、貧血、腹痛、腸管閉塞、敗血症、尿路感染、脱水、結腸直腸癌、痙攣、呼吸困難及び肺塞栓症各 2 例 (各 1%) であった。このうち呼吸困難及び肺塞栓症各 1 例 (各 1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9 例 (6%) に認められ、内訳は発疹、末梢血管障害、疲労、痙攣、星細胞腫、脱水、高カルシウム血症、転移性結腸癌、肝不全、食道癌及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (各 1%) であった。このうち発疹、疲労及び斑状丘疹状皮疹は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅲ相試験 (20020408 試験)

有害事象は本薬 (6mg/kg、2 週毎投与) 群 229/229 例 (100%)、BSC 群 205/234 例 (88%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 207/229 例 (90%)、2/234 例 (1%) に認められた。本薬群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬/BSC 群で発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (229 例)		BSC 群 (234 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	229 (100)	135 (59)	205 (88)	78 (38)
胃腸障害				
腹痛	58 (25)	17 (7)	40 (17)	12 (5)
悪心	52 (23)	2 (1)	37 (16)	1 (<1)
便秘	48 (21)	7 (3)	21 (9)	2 (1)
下痢	49 (21)	4 (2)	26 (11)	0
嘔吐	43 (19)	6 (3)	28 (12)	2 (1)
全身障害および投与局所様態				
疲労	60 (26)	10 (4)	34 (15)	7 (3)
発熱	38 (17)	1 (<1)	31 (13)	6 (3)
無力症	32 (14)	8 (3)	27 (12)	5 (2)
末梢性浮腫	28 (12)	2 (1)	13 (6)	1 (<1)
全身健康状態低下	26 (11)	19 (8)	9 (4)	6 (3)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	57 (25)	4 (2)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	66 (29)	8 (3)	45 (19)	5 (2)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	27 (12)	4 (2)	16 (7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)				
転移性結腸直腸癌	30 (13)	30 (13)	24 (10)	24 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	41 (18)	12 (5)	30 (13)	8 (3)
咳嗽	34 (15)	1 (<1)	17 (7)	0
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	150 (66)	13 (6)	2 (1)	0

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬群 (229 例)		BSC 群 (234 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	132 (58)	6 (3)	4 (2)	0
ざ瘡様皮膚炎	131 (57)	17 (7)	2 (1)	0
発疹	51 (22)	3 (1)	2 (1)	0
皮膚亀裂	45 (20)	3 (1)	1 (<1)	0
剥脱性発疹	41 (18)	4 (2)	0	0
ざ瘡	31 (14)	3 (1)	0	0
皮膚乾燥	23 (10)	0	0	0

重篤な有害事象は本薬群 101 例 (44%)、BSC 群 62 例 (26%) に認められ、主な事象は転移性結腸直腸癌 (本薬群及び BSC 群でそれぞれ 30 例 (13%) 及び 24 例 (10%))、結腸直腸癌 (同 16 例 (7%) 及び 9 例 (4%))、全身健康状態低下 (同 14 例 (6%) 及び 6 例 (3%))、腸管閉塞 (同 11 例 (5%) 及び 4 例 (2%))、腹痛 (同 8 例 (3%) 及び 8 例 (3%))、便秘 (同 7 例 (3%) 及び 0 例 (0%))、呼吸困難 (同 6 例 (3%) 及び 4 例 (2%)) 及び肝不全 (同 5 例 (2%) 及び 4 例 (2%)) であった。このうち本薬群の呼吸困難 1 例 (<1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与又は治験の中止に至った有害事象は本薬群 15 例 (7%)、BSC 群 6 例 (3%) に認められ、主な事象は全身健康状態低下 (本薬群及び BSC 群でそれぞれ 2 例 (1%) 及び 1 例 (<1%)) 及び腸管閉塞 (同 2 例 (1%) 及び 0 例 (0%)) であった。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。

(10) 海外継続試験 (20030194 試験)

有害事象は 176/176 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 162/176 例 (92%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (176 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	176 (100)	116 (66)
胃腸障害		
悪心	44 (25)	0
下痢	39 (22)	4 (2)
嘔吐	35 (20)	6 (3)
便秘	33 (19)	2 (1)
腹痛	31 (18)	8 (5)
全身障害および投与局所様態		
疲労	46 (26)	10 (6)
発熱	30 (17)	1 (1)
無力症	29 (16)	6 (3)
末梢性浮腫	26 (15)	5 (3)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	35 (20)	3 (2)
代謝および栄養障害		
食欲不振	32 (18)	3 (2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	21 (12)	6 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリプを含む)		
結腸直腸癌	33 (19)	33 (19)
転移性結腸直腸癌	18 (10)	18 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	33 (19)	7 (4)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 6mg/kg、2 週毎投与 (176 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	20 (11)	0
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	115 (65)	9 (5)
そう痒症	102 (58)	2 (1)
ざ瘡様皮膚炎	89 (51)	9 (5)
発疹	55 (31)	6 (3)
皮膚亀裂	32 (18)	2 (1)
剥脱性発疹	26 (15)	1 (1)
皮膚剥脱	23 (13)	1 (1)

重篤な有害事象は 94 例 (53%) に認められ、主な事象は結腸直腸癌 33 例 (19%)、転移性結腸直腸癌 18 例 (10%)、全身健康状態低下 11 例 (6%)、腸管閉塞 7 例 (4%)、腹痛及び脱水各 6 例 (各 3%)、肝不全、発熱及び嘔吐各 5 例 (各 3%) であった。このうち腸管閉塞及び脱水各 1 例 (各 1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与又は治験の中止に至った有害事象は 19 例 (11%) に認められ、主な事象は紅斑 3 例 (2%)、ざ瘡様皮膚炎、全身健康状態低下、高ビリルビン血症及び黄疸各 2 例 (各 1%) であった。このうち紅斑 3 例、ざ瘡様皮膚炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅲ相試験 (20050203 試験)

1) 野生型 KRAS 集団

有害事象は本薬併用群 322/322 例 (100%)、FOLFOX4 群 323/327 例 (99%) に認められ、治験薬との因果関係の否定できない有害事象はそれぞれ 321/322 例 (100%)、315/327 例 (96%) に認められた。本薬併用群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬併用群で発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (322 例)		FOLFOX4 群 (327 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	322 (100)	286 (89)	323 (99)	247 (76)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	191 (59)	131 (41)	201 (61)	130 (40)
血小板減少症	59 (18)	10 (3)	88 (27)	14 (4)
貧血	46 (14)	13 (4)	42 (13)	9 (3)
眼障害				
結膜炎	53 (16)	4 (1)	10 (3)	0
胃腸障害				
下痢	199 (62)	59 (18)	169 (52)	29 (9)
悪心	143 (44)	15 (5)	164 (50)	3 (1)
嘔吐	95 (30)	10 (3)	103 (31)	9 (3)
便秘	91 (28)	5 (2)	91 (28)	2 (1)
腹痛	90 (28)	15 (5)	76 (23)	13 (4)
口内炎	87 (27)	15 (5)	42 (13)	1 (<1)
消化不良	37 (11)	0	40 (12)	0
全身障害および投与局所状態				
疲労	116 (36)	30 (9)	111 (34)	10 (3)
発熱	98 (30)	2 (1)	93 (28)	7 (2)
粘膜の炎症	82 (25)	14 (4)	53 (16)	1 (<1)
無力症	78 (24)	15 (5)	62 (19)	11 (3)
末梢性浮腫	34 (11)	2 (1)	29 (9)	1 (<1)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	65 (20)	11 (3)	0	0
臨床検査				

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (322 例)		FOLFOX4 群 (327 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重減少	56 (17)	3 (1)	22 (7)	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	115 (36)	14 (4)	83 (25)	6 (2)
低マグネシウム血症	93 (29)	20 (6)	25 (8)	1 (<1)
低カリウム血症	67 (21)	33 (10)	42 (13)	15 (5)
神経系障害				
錯感覚	105 (33)	28 (9)	110 (34)	21 (6)
末梢性ニューロパチー	61 (19)	17 (5)	80 (24)	18 (6)
味覚異常	48 (15)	0	47 (14)	0
末梢性感覚ニューロパチー	47 (15)	4 (1)	52 (16)	6 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	45 (14)	0	30 (9)	0
精神障害				
不眠症	42 (13)	1 (<1)	50 (15)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	175 (54)	54 (17)	24 (7)	1 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	103 (32)	31 (10)	0	0
そう痒症	71 (22)	2 (1)	13 (4)	0
皮膚乾燥	66 (20)	5 (2)	13 (4)	0
紅斑	50 (16)	7 (2)	14 (4)	0
皮膚亀裂	48 (15)	1 (<1)	1 (<1)	0
脱毛症	46 (14)	0	30 (9)	0
ざ瘡	43 (13)	10 (3)	1 (<1)	0

重篤な有害事象は本薬併用群 130 例 (40%)、FOLFOX4 群 118 例 (36%) に認められ、主な事象は下痢 (本薬併用群及び FOLFOX4 群でそれぞれ 28 例 (9%) 及び 9 例 (3%))、嘔吐 (同 9 例 (3%) 及び 10 例 (3%))、発熱 (同 8 例 (2%) 及び 11 例 (3%))、腸閉塞 (同 8 例 (2%) 及び 9 例 (3%))、腹痛 (同 8 例 (2%) 及び 5 例 (2%))、脱水 (同 8 例 (2%) 及び 3 例 (1%)) 及び肺塞栓症 (同 8 例 (2%) 及び 3 例 (1%)) であった。このうち下痢 (同 26 例 (8%) 及び 8 例 (2%))、嘔吐 (同 9 例 (3%) 及び 9 例 (3%))、発熱 (同 1 例 (<1%) 及び 4 例 (1%))、腸閉塞 (同 1 例 (<1%) 及び 1 例 (<1%))、腹痛 (同 4 例 (1%) 及び 2 例 (1%))、脱水 (同 6 例 (2%) 及び 2 例 (1%)) 及び肺塞栓症 (同 4 例 (1%) 及び 1 例 (<1%)) は、治験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本薬併用群 59 例 (18%) に認められ、主な事象は発疹 14 例 (4%)、ざ瘡様皮膚炎及び疲労各 5 例 (各 2%)、下痢 4 例 (1%) であった。このうち発疹 14 例 (4%)、ざ瘡様皮膚炎 5 例 (2%)、下痢 3 例 (1%)、疲労 1 例 (<1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 変異型 KRAS 集団

有害事象は本薬併用群 215/217 例 (99%)、FOLFOX4 群 217/218 例 (>99%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 214/217 例 (99%)、211/218 例 (97%) に認められた。本薬併用群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬併用群で発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (217 例)		FOLFOX4 群 (218 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	215 (99)	190 (88)	217 (>99)	166 (76)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	108 (50)	77 (35)	135 (62)	100 (46)
血小板減少症	43 (20)	2 (1)	61 (28)	9 (4)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (217 例)		FOLFOX4 群 (218 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	36 (17)	5 (2)	30 (14)	4 (2)
眼障害				
結膜炎	40 (18)	3 (1)	8 (4)	0
胃腸障害				
下痢	129 (59)	43 (20)	101 (46)	21 (10)
悪心	98 (45)	7 (3)	101 (46)	4 (2)
嘔吐	67 (31)	7 (3)	67 (31)	5 (2)
腹痛	57 (26)	9 (4)	49 (22)	5 (2)
便秘	52 (24)	0	56 (26)	2 (1)
口内炎	42 (19)	5 (2)	30 (14)	3 (1)
消化不良	25 (12)	0	17 (8)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	75 (35)	16 (7)	78 (36)	11 (5)
発熱	65 (30)	5 (2)	55 (25)	1 (<1)
粘膜の炎症	52 (24)	8 (4)	30 (14)	3 (1)
無力症	44 (20)	10 (5)	49 (22)	8 (4)
脱水	23 (11)	11 (5)	1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	40 (18)	4 (2)	0	0
臨床検査				
体重減少	36 (17)	4 (2)	12 (6)	1 (<1)
代謝および栄養障害				
食欲不振	72 (33)	9 (4)	38 (17)	3 (1)
低マグネシウム血症	67 (31)	13 (6)	12 (6)	1 (<1)
低カリウム血症	43 (20)	19 (9)	26 (12)	8 (4)
神経系障害				
錯感覚	60 (28)	17 (8)	84 (39)	16 (7)
末梢性ニューロパチー	40 (18)	11 (5)	50 (23)	10 (5)
末梢性感覚ニューロパチー	27 (12)	5 (2)	29 (13)	7 (3)
味覚異常	27 (12)	1 (<1)	25 (11)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	27 (12)	1 (<1)	20 (9)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	29 (13)	7 (3)	24 (11)	4 (2)
精神障害				
不眠症	35 (16)	0	29 (13)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	105 (48)	29 (13)	10 (5)	0
ざ瘡様皮膚炎	69 (32)	15 (7)	2 (1)	0
そう痒症	44 (20)	3 (1)	8 (4)	0
皮膚乾燥	39 (18)	1 (<1)	5 (2)	0
皮膚亀裂	35 (16)	0	1 (<1)	0
紅斑	34 (16)	3 (1)	5 (2)	0
脱毛症	28 (13)	0	21 (10)	0
ざ瘡	27 (12)	10 (5)	1 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (10)	5 (2)	10 (5)	1 (<1)

重篤な有害事象は本薬併用群 102 例 (47%)、FOLFOX4 群 63 例 (29%) に認められ、主な事象は下痢 (本薬併用群及び FOLFOX4 群でそれぞれ 24 例 (11%) 及び 6 例 (3%))、脱水 (同 10 例 (5%) 及び 0 例 (0%))、嘔吐 (同 9 例 (4%) 及び 2 例 (1%))、発熱 (同 8 例 (4%) 及び 4 例 (2%)) 及び腸閉塞 (同 8 例 (4%) 及び 1 例 (<1%)) であった。このうち下痢 (同 24 例 (11%) 及び 5 例 (2%))、脱水 (同 9 例 (4%) 及び 0 例 (0%))、嘔吐 (同 8 例 (4%) 及び 2 例 (1%)) 及び発熱 (同 6 例 (3%) 及び 2 例 (1%)) は、治験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本薬併用群 34 例 (16%) に認められ、主な事象は発疹 10 例 (5%)、ざ瘡様皮膚炎及び錯感覚各 3 例 (各 1%) であった。このうち発疹 10 例 (5%)、ざ瘡様皮膚炎 3 例 (1%) は本薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第Ⅲ相試験 (20050181 試験)

1) 野生型 KRAS 集団

有害事象は本薬併用群 301/302 例 (>99%)、FOLFIRI 群 289/294 例 (98%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 299/302 例 (99%)、277/294 例 (94%) に認められた。本薬併用群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬併用群で発現割合 10%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (302 例)		FOLFIRI 群 (294 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	301 (>99)	231 (76)	289 (98)	170 (58)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	112 (37)	59 (20)	118 (40)	68 (23)
貧血	46 (15)	12 (4)	67 (23)	12 (4)
白血球減少症	41 (14)	13 (4)	30 (10)	10 (3)
眼障害				
結膜炎	49 (16)	3 (1)	5 (2)	0
胃腸障害				
下痢	200 (66)	42 (14)	167 (57)	27 (9)
悪心	154 (51)	11 (4)	141 (48)	4 (1)
嘔吐	82 (27)	8 (3)	84 (29)	6 (2)
腹痛	72 (24)	10 (3)	55 (19)	8 (3)
便秘	71 (24)	1 (<1)	61 (21)	2 (1)
口内炎	68 (23)	9 (3)	36 (12)	5 (2)
全身障害および投与局所様態				
疲労	105 (35)	21 (7)	93 (32)	13 (4)
発熱	63 (21)	5 (2)	53 (18)	6 (2)
粘膜の炎症	60 (20)	14 (5)	40 (14)	4 (1)
無力症	43 (14)	5 (2)	41 (14)	9 (3)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	58 (19)	9 (3)	2 (1)	1 (<1)
代謝および栄養障害				
低マグネシウム血症	78 (26)	9 (3)	8 (3)	1 (<1)
食欲不振	75 (25)	3 (1)	47 (16)	4 (1)
低カリウム血症	42 (14)	20 (7)	14 (5)	3 (1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	35 (12)	2 (1)	22 (7)	4 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	34 (11)	7 (2)	22 (7)	3 (1)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	158 (52)	46 (15)	23 (8)	0
ざ瘡様皮膚炎	83 (27)	28 (9)	2 (1)	0
脱毛症	68 (23)	0	65 (22)	1 (<1)
皮膚乾燥	62 (21)	3 (1)	14 (5)	0
そう痒症	58 (19)	7 (2)	12 (4)	1 (<1)
皮膚亀裂	56 (19)	6 (2)	2 (1)	0
紅斑	48 (16)	5 (2)	8 (3)	0
ざ瘡	42 (14)	9 (3)	4 (1)	0

重篤な有害事象は本薬併用群 124 例 (41%)、FOLFIRI 群 91 例 (31%) に認められ、主な事象は下痢 (本薬併用群及び FOLFIRI 群でそれぞれ 21 例 (7%) 及び 11 例 (4%))、脱水 (同 12 例 (4%) 及び 4 例 (1%))、発熱 (同 11 例 (4%) 及び 9 例 (3%)) 及び肺塞栓症 (同 11

例（4%）及び4例（1%）であった。このうち下痢（同20例（7%）及び9例（3%））、脱水（同10例（3%）及び4例（1%））、発熱（同7例（2%）及び2例（1%））及び肺塞栓症（同5例（2%）及び1例（<1%））は、治験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本薬併用群49例（16%）に認められ、主な事象は発疹8例（3%）であった。これらはいずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 変異型 KRAS 集団

有害事象は本薬併用群235/237例（99%）、FOLFIRI群237/246例（96%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ231/237例（97%）、222/246例（90%）に認められた。本薬併用群で発現割合が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（本薬併用群で発現割合10%以上）

器官別大分類・事象名	例数（%）			
	本薬併用群（237例）		FOLFIRI群（246例）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	235（99）	168（71）	237（96）	136（55）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	73（31）	32（14）	80（33）	43（17）
貧血	30（13）	9（4）	37（15）	6（2）
眼障害				
結膜炎	27（11）	0	6（2）	0
胃腸障害				
下痢	147（62）	32（14）	138（56）	26（11）
悪心	110（46）	5（2）	111（45）	6（2）
嘔吐	67（28）	11（5）	75（30）	9（4）
便秘	61（26）	3（1）	54（22）	1（<1）
口内炎	56（24）	4（2）	34（14）	4（2）
腹痛	40（17）	4（2）	50（20）	8（3）
全身障害および投与局所状態				
疲労	87（37）	19（8）	87（35）	11（4）
粘膜の炎症	55（23）	17（7）	29（12）	4（2）
発熱	51（22）	2（1）	40（16）	1（<1）
無力症	31（13）	7（3）	37（15）	4（2）
末梢性浮腫	27（11）	2（1）	17（7）	1（<1）
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	34（14）	6（3）	1（<1）	0
臨床検査				
体重減少	27（11）	0	11（4）	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	58（24）	4（2）	40（16）	4（2）
低マグネシウム血症	36（15）	11（5）	5（2）	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	24（10）	1（<1）	20（8）	5（2）
皮膚および皮下組織障害				
発疹	138（58）	39（16）	12（5）	1（<1）
皮膚乾燥	59（25）	3（1）	8（3）	0
ざ瘡様皮膚炎	53（22）	19（8）	1（<1）	0
脱毛症	47（20）	0	66（27）	0
そう痒症	39（16）	3（1）	6（2）	0
紅斑	39（16）	4（2）	8（3）	0
皮膚亀裂	35（15）	1（<1）	1（<1）	0
ざ瘡	31（13）	4（2）	4（2）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24（10）	5（2）	9（4）	1（<1）

重篤な有害事象は本薬併用群88例（37%）、FOLFIRI群74例（30%）に認められ、主な事象は発熱（本薬併用群及びFOLFIRI群でそれぞれ12例（5%）及び5例（2%））、下痢（同

10 例 (4%) 及び 11 例 (4%) 及び嘔吐 (同 8 例 (3%) 及び 8 例 (3%)) であった。このうち発熱 (同 4 例 (2%) 及び 2 例 (1%))、下痢 (同 9 例 (4%) 及び 11 例 (4%)) 及び嘔吐 (同 7 例 (3%) 及び 7 例 (3%)) は、治験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本薬併用群 39 例 (16%) に認められ、主な事象は発疹 13 例 (5%)、ざ瘡様皮膚炎 7 例 (3%)、下痢 4 例 (2%)、疲労及び粘膜の炎症各 3 例 (各 1%) であった。このうち発疹 13 例 (5%)、ざ瘡様皮膚炎 7 例 (3%)、粘膜の炎症 1 例 (<1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (20025409 試験パート 1)

有害事象は 19/19 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 20%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 (2.5mg/kg、毎週投与) / IFL 併用投与 (19 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	19 (100)	15 (79)
血液およびリンパ系障害		
貧血	6 (32)	1 (5)
好中球減少症	6 (32)	4 (21)
胃腸障害		
下痢	17 (89)	11 (58)
悪心	13 (68)	2 (11)
腹痛	8 (42)	3 (16)
口内炎	8 (42)	0
便秘	7 (37)	0
直腸出血	5 (26)	0
嘔吐	5 (26)	0
鼓腸	4 (21)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	16 (84)	2 (11)
末梢性浮腫	7 (37)	0
発熱	5 (26)	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	4 (21)	0
代謝および栄養障害		
食欲不振	7 (37)	0
低カリウム血症	7 (37)	4 (21)
脱水	5 (26)	3 (16)
神経系障害		
浮動性めまい	6 (32)	0
精神障害		
うつ病	4 (21)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	5 (26)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	16 (84)	3 (16)
脱毛症	6 (32)	0
皮膚乾燥	6 (32)	0
そう痒症	5 (26)	1 (5)
皮膚障害	5 (26)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (21)	0

重篤な有害事象は 12 例 (63%) に認められ、主な事象は下痢 8 例 (42%)、発熱性好中球減少症、腹痛及び脱水各 2 例 (各 11%) であった。このうち下痢 6 例 (32%)、発熱性好中

球減少症 2 例 (11%)、腹痛及び脱水各 1 例 (各 5%) 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 5 例 (26%) に認められ、内訳は下痢 3 例 (16%)、心房細動、小腸閉塞、疲労、インフルエンザ様疾患及び脱水各 1 例 (各 5%) であった。このうち下痢 3 例、心房細動、疲労及び脱水各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (20025409 試験パート 2)

有害事象は 24/24 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 20%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 (2.5mg/kg、毎週投与) / FOLFORI レジメン併用投与 (24 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (100)	18 (75)
胃腸障害		
下痢	19 (79)	6 (25)
悪心	15 (63)	3 (13)
嘔吐	10 (42)	0
便秘	10 (42)	1 (4)
腹痛	8 (33)	3 (13)
口内乾燥	6 (25)	0
口内炎	6 (25)	1 (4)
全身障害および投与局所様態		
疲労	19 (79)	2 (8)
粘膜の炎症	9 (38)	0
無力症	6 (25)	1 (4)
発熱	6 (25)	2 (8)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	6 (25)	2 (8)
代謝および栄養障害		
食欲不振	12 (50)	0
低カリウム血症	5 (21)	3 (13)
低マグネシウム血症	5 (21)	2 (8)
脱水	5 (21)	0
食欲減退	5 (21)	0
神経系障害		
浮動性めまい	8 (33)	0
精神障害		
不眠症	7 (29)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	8 (33)	0
鼻出血	6 (25)	0
咽喉頭疼痛	6 (25)	0
呼吸困難	5 (21)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	18 (75)	1 (4)
脱毛症	10 (42)	0
皮膚乾燥	10 (42)	0
そう痒症	9 (38)	1 (4)
ざ瘡様皮膚炎	8 (33)	0
紅斑	7 (29)	0
ひび・あかぎれ	7 (29)	1 (4)
斑状皮疹	5 (21)	0
丘疹	5 (21)	0
皮膚剥脱	5 (21)	0

重篤な有害事象は11例(46%)に認められ、主な事象は敗血症及び肺塞栓症各3例(各13%)、胸痛及び蜂巣炎各2例(各8%)であった。このうち胸痛、蜂巣炎及び肺塞栓症各1例(各4%)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8例(33%)に認められ、内訳は肺塞栓症2例(8%)、うつ血性心不全、眼瞼浮腫、粘膜の炎症、蜂巣炎、卵巣癌、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚剥脱及び深部静脈血栓症各1例(各4%)であった。このうち眼瞼浮腫、蜂巣炎、肺塞栓症、発疹、斑状丘疹状皮疹及び皮膚剥脱各1例(4%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅱ相試験(20025404試験パート1)

有害事象はコホート1(本薬(1mg/kg、毎週投与)/CBDCA/PTX併用投与)の6/6例(100%)、コホート2(本薬(2mg/kg、毎週投与)/CBDCA/PTX併用投与)の7/7例(100%)、コホート3(本薬(2.5mg/kg、毎週投与)/CBDCA/PTX併用投与)の6/6例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ4/6例(67%)、7/7例(100%)、6/6例(100%)に認められた。全コホート合計の発現割合が20%以上の有害事象のうち、いずれかのコホートで3例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象(全コホート合計の発現割合が20%以上かついずれかのコホートで発現例数3例以上)

器官別大分類・事象名	例数(%)					
	コホート1(6例)		コホート2(7例)		コホート3(6例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	6(100)	5(83)	7(100)	5(71)	6(100)	5(83)
血液およびリンパ系障害						
貧血	3(50)	0	1(14)	0	4(67)	0
好中球減少症	0	0	1(14)	1(14)	4(67)	4(67)
血小板減少症	0	0	0	0	4(67)	0
眼障害						
霧視	2(33)	0	3(43)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	5(83)	1(17)	6(86)	0	5(83)	1(17)
便秘	4(67)	2(33)	4(57)	1(14)	4(67)	0
下痢	2(33)	0	5(71)	0	4(67)	1(17)
嘔吐	2(33)	1(17)	5(71)	0	3(50)	1(17)
口内炎	2(33)	0	4(57)	0	2(33)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	6(100)	2(33)	4(57)	2(29)	4(67)	1(17)
胸痛	2(33)	0	4(57)	1(14)	1(17)	0
無力症	3(50)	0	3(43)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
咽頭炎	3(50)	0	5(71)	0	1(17)	0
爪囲炎	2(33)	0	3(43)	2(29)	1(17)	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	3(50)	1(17)	3(43)	0	5(83)	2(33)
筋骨格系および結合組織障害						
筋痛	5(83)	0	7(100)	1(14)	4(67)	0
関節痛	6(100)	1(17)	6(86)	3(43)	2(33)	0
背部痛	2(33)	0	5(71)	1(14)	0	0
四肢痛	2(33)	0	3(43)	2(29)	0	0
側腹部痛	3(50)	1(17)	1(14)	0	0	0
神経系障害						
錯感覚	4(67)	0	3(43)	0	2(33)	0
味覚異常	4(67)	0	4(57)	0	0	0
浮動性めまい	1(17)	0	4(57)	0	1(17)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						

器官別大分類・事象名	例数 (%)					
	コホート 1 (6 例)		コホート 2 (7 例)		コホート 3 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻出血	1 (17)	0	5 (71)	0	1 (17)	0
咳嗽	3 (50)	1 (17)	3 (43)	0	0	0
呼吸困難	3 (50)	2 (33)	2 (29)	1 (14)	1 (17)	1 (17)
嘔声	0	0	4 (57)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	4 (67)	1 (17)	7 (100)	2 (29)	6 (100)	0
脱毛症	6 (100)	0	5 (71)	0	3 (50)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (43)	0	3 (50)	0
そう痒症	2 (33)	0	3 (43)	0	1 (17)	0

重篤な有害事象はコホート 1 の 3 例 (50%)、コホート 2 の 3 例 (43%)、コホート 3 の 4 例 (67%) に認められ、主な事象はコホート 1 では発熱性好中球減少症及び肺炎各 1 例 (各 17%)、コホート 2 では肺炎 1 例 (14%)、コホート 3 では発熱性好中球減少症 1 例 (17%) であった。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。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 3 の 2 例 (33%) に認められ、内訳は貧血／白血球減少症／好中球減少症／発疹及び脳血管発作／顔面麻痺各 1 例 (各 17%) であった。このうち発疹は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第Ⅱ相試験 (20025404 試験パート 2)

有害事象は本薬 (2.5mg/kg、毎週投与) 併用群では 112/112 例 (100%) に、CBDCA/PTX 群では 54/54 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 106/112 例 (95%)、9/54 例 (17%) に認められた。本薬併用群で発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬併用群で発現割合 20%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (112 例)		CBDCA/PTX 群 (54 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	112 (100)	94 (84)	54 (100)	41 (76)
血液およびリンパ系障害				
貧血	30 (27)	11 (10)	19 (35)	3 (6)
好中球減少症	27 (24)	21 (19)	15 (28)	12 (22)
胃腸障害				
悪心	68 (61)	10 (9)	30 (56)	4 (7)
下痢	54 (48)	7 (6)	14 (26)	1 (2)
便秘	51 (46)	6 (5)	21 (39)	2 (4)
嘔吐	49 (44)	9 (8)	17 (31)	5 (9)
口内炎	37 (33)	1 (1)	5 (9)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	70 (63)	15 (13)	35 (65)	11 (20)
無力症	25 (22)	4 (4)	12 (22)	5 (9)
代謝および栄養障害				
食欲不振	38 (34)	7 (6)	17 (31)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	40 (36)	6 (5)	22 (41)	3 (6)
筋痛	36 (32)	3 (3)	14 (26)	2 (4)
神経系障害				
ニューロパチー	25 (22)	6 (5)	8 (15)	1 (2)
浮動性めまい	24 (21)	1 (1)	6 (11)	1 (2)
精神障害				
不眠症	27 (24)	2 (2)	11 (20)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (112 例)		CBDCA/PTX 群 (54 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	38 (34)	12 (11)	15 (28)	4 (7)
咳嗽	25 (22)	2 (2)	13 (24)	0
鼻出血	22 (20)	0	6 (11)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	66 (59)	14 (13)	9 (17)	0
脱毛症	50 (45)	2 (2)	24 (44)	0
ざ瘡様皮膚炎	23 (21)	4 (4)	0	0
皮膚乾燥	22 (20)	0	2 (4)	0

重篤な有害事象は本薬併用群 58 例 (52%)、CBDCA/PTX 群 24 例 (44%) に認められ、主な事象は脱水 (本薬併用群及び CBDCA/PTX 群でそれぞれ 7 例 (6%) 及び 5 例 (9%))、深部静脈血栓症 (同 6 例 (5%) 及び 2 例 (4%))、肺塞栓症 (同 6 例 (5%) 及び 4 例 (7%))、敗血症 (同 5 例 (4%) 及び 0 例 (0%)) 及び嘔吐 (同 5 例 (4%) 及び 3 例 (6%)) であった。このうち本薬併用群の敗血症、脱水、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (各 5%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与又は試験の中止に至った有害事象は本薬併用群 28 例、CBDCA/PTX 群 9 例に認められ、主な事象は肺非小細胞癌 (本薬併用群及び CBDCA/PTX 群でそれぞれ 4 例 (4%) 及び 1 例 (2%))、発疹 (同 3 例 (3%) 及び 0 例 (0%)) 及び疲労 (同 2 例 (2%) 及び 0 例 (0%)) であった。このうち本薬併用群の発疹 3 例 (3%) 及び疲労 1 例 (1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(17) 海外第Ⅱ相試験 (20025408 試験)

有害事象は 9/9 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/9 例 (89%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現例数 2 例以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)	
	本薬 (2.5mg/kg、毎週投与) / CBDCA/PTX 併用投与 (9 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	6 (67)
胃腸障害		
悪心	2 (22)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	3 (33)	0
発熱	2 (22)	0
代謝および栄養障害		
食欲不振	4 (44)	0
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	2 (22)	1 (11)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		
肺非小細胞癌	3 (33)	3 (33)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	2 (22)	1 (11)
呼吸困難増悪	2 (22)	2 (22)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	6 (67)	1 (11)

重篤な有害事象は 2 例 (22%) に認められ、内訳は転倒/精神状態変化/悪性新生物進行及び呼吸困難各 1 例 (各 11%) であった。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。

本薬の投与中止に至った有害事象は4例（44%）に認められ、内訳は非小細胞肺癌3例（33%）及び悪性新生物進行1例（11%）であった。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。

（18）海外第Ⅱ相試験（20030110 試験）

有害事象は32/33例（97%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は32/33例（97%）に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 20%以上）

器官別大分類・事象名	例数	
	本薬 2.5mg/kg、毎週投与（33例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (97)	5 (15)
胃腸障害		
下痢	8 (24)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	13 (39)	0
感染症および寄生虫症		
膿疱性皮疹	7 (21)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	17 (52)	1 (3)
皮膚乾燥	10 (30)	0
そう痒症	7 (21)	0
皮膚障害	7 (21)	0

重篤な有害事象は4例（12%）に認められ、内訳は心房細動／肺水腫／腎結石症／急性腎不全、一過性脳虚血発作、尿管閉塞及び前立腺閉塞各1例（各3%）であった。このうち尿管閉塞は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（19）海外第Ⅱ相試験（20020374 試験パート1）

有害事象は本薬 1mg/kg コホート 22/22例（100%）、1.5mg/kg コホート 22/22例（100%）、2mg/kg コホート 23/23例（100%）、2.5mg/kg コホート 21/21例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 18/22例（82%）、22/22例（100%）、20/23例（87%）、21/21例（100%）に認められた。いずれかのコホートで発現割合が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 20%以上）

器官別大分類・事象名	例数 (%)							
	1mg/kg コホート (22例)		1.5mg/kg コホート (22例)		2mg/kg コホート (23例)		2.5mg/kg コホート (21例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	4 (18)	22 (100)	9 (41)	23 (100)	10 (43)	21 (100)	7 (33)
胃腸障害								
悪心	9 (41)	0	12 (55)	1 (5)	6 (26)	0	2 (10)	0
下痢	4 (18)	1 (5)	5 (23)	0	7 (30)	0	6 (29)	1 (5)
便秘	2 (9)	0	6 (27)	0	4 (17)	0	1 (5)	0
嘔吐	6 (27)	0	4 (18)	1 (5)	0	0	2 (10)	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	11 (50)	0	16 (73)	0	10 (43)	1 (4)	13 (62)	0
代謝および栄養障害								
食欲不振	2 (9)	0	7 (32)	0	4 (17)	1 (4)	2 (10)	0
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1 (5)	0	7 (32)	2 (9)	1 (4)	1 (4)	4 (19)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								

器官別大分類・事象名	例数 (%)							
	1mg/kg コホート (22 例)		1.5mg/kg コホート (22 例)		2mg/kg コホート (23 例)		2.5mg/kg コホート (21 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	3 (14)	0	7 (32)	0	4 (17)	0	5 (24)	1 (5)
呼吸困難	5 (23)	0	5 (23)	0	3 (13)	1 (4)	5 (24)	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	13 (59)	1 (5)	20 (91)	2 (9)	18 (78)	3 (13)	20 (95)	1 (5)
皮膚乾燥	0	0	3 (14)	0	3 (13)	0	6 (29)	0

重篤な有害事象は 1mg/kg コホート 9 例 (41%)、1.5mg/kg コホート 6 例 (27%)、2mg/kg コホート 7 例 (30%)、2.5mg/kg コホート 3 例 (14%) に認められ、主な事象は 1mg/kg コホートの中枢神経系転移及び深部静脈血栓症各 2 例 (各 9%)、呼吸困難 1 例 (5%)、1.5mg/kg コホートの背部痛 2 例 (9%)、深部静脈血栓症 1 例 (5%)、2mg/kg コホートの中枢神経系転移及び呼吸困難各 1 例 (各 4%) であった。このうち 1mg/kg コホートの深部静脈血栓症及び呼吸困難各 1 例 (各 5%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1mg/kg コホート 5 例 (23%)、1.5mg/kg コホート 4 例 (18%)、2mg/kg コホート 5 例 (22%)、2.5mg/kg コホート 4 例 (19%) に認められ、主な事象は 1mg/kg コホート及び 2.5mg/kg コホートの発疹各 1 例 (各 5%) であり、2 例とも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(20) 海外第Ⅱ相試験 (20020374 試験パート 2)

有害事象はコホート 1 (本薬 2.5mg/kg、毎週投与、インターロイキン-2 又はインターフェロン アルファ (遺伝子組換え) による前治療が不応となった患者) の 44/44 例 (100%)、コホート 2 の (本薬 2.5mg/kg、毎週投与、腎摘出術以外の治療歴のない Motzer 基準の中間リスク群に分類される患者) 63/63 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 43/44 例 (98%)、62/63 例 (98%) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 20%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	コホート 1 (44 例)		コホート 2 (63 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44 (100)	18 (41)	63 (100)	29 (46)
胃腸障害				
下痢	9 (20)	0	21 (33)	2 (3)
悪心	8 (18)	0	17 (27)	0
口内炎	9 (20)	0	5 (8)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	18 (41)	0	35 (56)	2 (3)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3 (7)	0	13 (21)	2 (3)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	38 (86)	5 (11)	55 (87)	8 (13)
皮膚乾燥	12 (27)	1 (2)	22 (35)	0
そう痒症	6 (14)	0	19 (30)	1 (2)
皮膚障害	4 (9)	0	13 (21)	0

重篤な有害事象はコホート 1 の 11 例 (25%)、コホート 2 の 18 例 (29%) に認められ、主な事象は悪性新生物進行 (コホート 1 及び 2 でそれぞれ 1 例 (2%) 及び 3 例 (5%))、脱水 (同 1 例 (2%) 及び 1 例 (2%))、中枢神経系転移 (同 1 例 (2%) 及び 1 例 (2%))、肺塞栓症 (同 1 例 (2%) 及び 1 例 (2%)) であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート1の9例(20%)、コホート2の18例(29%)に認められ、主な事象は発疹(コホート1及び2でそれぞれ1例(2%)及び3例(5%))、悪性新生物進行(同0例(0%)及び3例(5%))、活動状態低下(同1例(2%)及び1例(2%))及び中枢神経系転移(同1例(2%)及び1例(2%))であった。このうちコホート1の発疹1例、コホート2の発疹3例及び活動状態低下1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(21) 海外継続試験(20020375試験)

有害事象は11/11例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象(発現割合20%以上)

器官別大分類・事象名	例数(%)	
	本薬2.5mg/kg(毎週投与)、6mg/kg(2週毎投与)又は9mg/kg(3週毎投与)(11例)	
	全Grade	Grade3以上
全有害事象	11(100)	8(73)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3(27)	0
胃腸障害		
下痢	6(55)	1(9)
便秘	5(45)	0
消化不良	5(45)	0
腹痛	4(36)	1(9)
悪心	3(27)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	10(91)	0
胸痛	4(36)	0
感染症および寄生虫症		
副鼻腔炎	3(27)	0
代謝および栄養障害		
低マグネシウム血症	4(36)	2(18)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6(55)	0
背部痛	4(36)	0
神経系障害		
浮動性めまい	4(36)	0
味覚異常	3(27)	0
頭痛	3(27)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	3(27)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	11(100)	1(9)
皮膚乾燥	7(64)	0
皮膚亀裂	6(55)	0
爪の障害	5(45)	0
ざ瘡様皮膚炎	4(36)	1(9)
斑状丘疹状皮疹	4(36)	0
紅斑	3(27)	0
そう痒症	3(27)	0
皮膚障害	3(27)	0

重篤な有害事象は6例(55%)に認められ、内訳は脱水/嚥下障害/圧迫骨折/転移性腎癌、医薬品副作用/ウイルス感染、腸管穿孔、カテーテル敗血症、発熱性好中球減少症及び脊髄圧迫各1例(各9%)であった。このうち発熱性好中球減少症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は4例(36%)に認められ、内訳は腹痛／変色便／腸管穿孔、発熱性好中球減少症、活動状態低下及び疲労各1例(各1%)であった。このうち疲労は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(22) 海外第Ⅲ相試験 (20040249 試験)

有害事象は本薬併用群 517/518 例 (>99%)、化学療法／BV 群 509/510 例 (>99%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬併用群 492/518 例 (95%) に認められた。本薬併用群で発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬併用群で発現割合 20%以上)

器官別大分類・事象名	例数 (%)			
	本薬併用群 (518 例)		化学療法／BV 群 (510 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	517 (>99)	467 (90)	509 (>99)	376 (74)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	184 (36)	116 (22)	209 (41)	118 (23)
貧血	173 (33)	7 (1)	146 (29)	9 (2)
血小板減少症	74 (14)	9 (2)	109 (21)	13 (3)
胃腸障害				
下痢	392 (76)	128 (25)	353 (69)	61 (12)
悪心	358 (69)	58 (11)	370 (73)	27 (5)
嘔吐	225 (43)	39 (8)	201 (39)	26 (5)
便秘	219 (42)	7 (1)	183 (36)	9 (2)
口内炎	170 (33)	19 (4)	90 (18)	2 (<1)
腹痛	142 (27)	35 (7)	125 (25)	22 (4)
全身障害および投与局所様態				
疲労	355 (69)	62 (12)	370 (73)	49 (10)
粘膜の炎症	163 (31)	25 (5)	103 (20)	7 (1)
発熱	120 (23)	7 (1)	81 (16)	7 (1)
臨床検査				
体重減少	164 (32)	18 (3)	105 (21)	5 (1)
代謝および栄養障害				
食欲不振	209 (40)	32 (6)	154 (30)	15 (3)
低カリウム血症	179 (35)	54 (10)	77 (15)	20 (4)
脱水	166 (32)	87 (17)	91 (18)	29 (6)
低マグネシウム血症	149 (29)	25 (5)	14 (3)	1 (<1)
神経系障害				
浮動性めまい	109 (21)	8 (2)	96 (19)	4 (1)
頭痛	97 (19)	5 (1)	106 (21)	9 (2)
ニューロパチー	95 (18)	15 (3)	114 (22)	26 (5)
末梢性ニューロパチー	94 (18)	11 (2)	105 (21)	18 (4)
錯感覚	82 (16)	3 (1)	104 (20)	4 (1)
精神障害				
不眠症	122 (24)	3 (1)	124 (24)	3 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	146 (28)	5 (1)	162 (32)	1 (<1)
呼吸困難	129 (25)	26 (5)	105 (21)	17 (3)
咳嗽	105 (20)	2 (<1)	93 (18)	2 (<1)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	330 (64)	93 (18)	69 (14)	2 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	179 (35)	55 (11)	7 (1)	1 (<1)
皮膚乾燥	142 (27)	6 (1)	36 (7)	0
そう痒症	141 (27)	13 (3)	33 (6)	1 (<1)
脱毛症	111 (21)	0	84 (16)	0
血管障害				
高血圧	87 (17)	18 (3)	106 (21)	24 (5)

重篤な有害事象は、本薬併用群 304 例 (59%)、化学療法／BV 群 187 例 (37%) に認められ、主な事象は脱水 (本薬併用群及び化学療法／BV 群でそれぞれ 72 例 (14%) 及び 23 例 (5%))、下痢 (同 64 例 (12%) 及び 15 例 (3%))、肺塞栓症 (同 35 例 (7%) 及び 16 例 (3%))、嘔吐 (同 27 例 (5%) 及び 11 例 (2%)) 及び悪心 (同 24 例 (5%) 及び 8 例 (2%)) であった。このうち本薬併用群の下痢 28 例 (5%)、脱水 27 例 (5%)、肺塞栓症 14 例 (3%)、嘔吐 8 例 (2%)、悪心 6 例 (1%) 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、本薬併用群 114 例 (22%) に認められ、主な事象は下痢 14 例 (3%)、発疹 11 例 (2%)、肺塞栓症及びざ瘡様皮膚炎各 7 例 (各 1%)、疲労 6 例 (1%)、嘔吐、粘膜の炎症及び体重減少各 5 例 (各 1%) であった。このうち発疹 11 例 (2%)、ざ瘡様皮膚炎 7 例 (1%)、下痢 6 例 (1%)、疲労及び肺塞栓症各 5 例 (各 1%)、粘膜の炎症 2 例 (<1%)、嘔吐 1 例 (<1%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の申請効能・効果である「進行・再発の結腸・直腸癌」を、「野生型 KRAS 腫瘍を有する、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に変更した場合、当該患者に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。新有効成分含有医薬品である本薬は、野生型 KRAS 腫瘍を有する EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 9 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ベクティビックス点滴静注100mg、②ベクティビックス点滴静注100mg「タケダバイオ」
[一 般 名] パニツムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ①武田薬品工業株式会社、②武田バイオ開発センター株式会社
[申 請 年 月 日] 平成20年6月30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

機構は、提出された二つの海外第Ⅲ相試験（20020408 試験及び 20050203 試験）及び一つの国際共同第Ⅲ相試験（20050181 試験）の試験結果を踏まえ、*KRAS* 遺伝子野生型の進行・再発の結腸・直腸癌患者での本薬の有効性について、①一次治療例への本薬と FOLFOX4（オキサリプラチン（以下、「L-OHP」）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及びホリナートカルシウム（以下、「LV」）併用レジメン）との併用投与（20050203 試験）、②5-FU を含む治療後の二次治療例への本薬と FOLFIRI（イリノテカン塩酸塩水和物、以下、「CPT-11」）、5-FU 及び LV 併用レジメン）との併用投与（20050181 試験）、並びに③フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP を含む治療後の三次以降治療例への本薬単独投与（20020408 試験）について、それぞれ有効性は認められると判断した。

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。また、専門委員からは、本薬の有効性について、以下の意見が出された。

- ・ 20050203 試験の全生存期間（以下、「OS」）の結果解釈にあたっては、データカットオフ時点で打ち切り例が多いため、現時点では必ずしも成熟したデータとは言えない点に留意すべきである。
- ・ 20020408 試験について、*KRAS* 遺伝子変異の有無別のレトロスペクティブ解析を評価した機構の判断は理解できる。
- ・ 20020408 試験の結果について、本薬の有効性は期待できるが、OS の延長が確認されていないことから、エビデンスレベルは高くないと考える。
- ・ 三次治療以降における *KRAS* 遺伝子野生型の進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、本薬の有効性はプロスペクティブに検証されていないことから、三次治療以降における本薬の有効性についての情報を収集する必要があると考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、20050203 試験の OS の最終解析結果及び得られている各試験の正確な結果の詳細等については、迅速かつ適切に情報提供する必要があると考え、申請者に対応するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、三次治療以降の *KRAS* 遺伝子野生型の結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性をプロスペクティブに検討した成績は得られていないことから、今後、当該情報を収集する必要性について説明するように求め、申請者は以下の旨を回答した。

Amgen 社は、三次治療以降の *KRAS* 遺伝子野生型の結腸・直腸癌患者に対する本薬とセツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）との有効性及び安全性を比較検討するために、OS を主要評価項目と設定した海外第Ⅲ相比較試験を 2010 年 1 月より開始しており、2013 年 8 月に終了予定である。当該試験により、本薬の三次治療以降の有効性についての情報を収集する予定である。なお、当該試験成績については、得られ次第、迅速に情報提供する。

機構は、回答を了承した。

(2) 安全性について

機構は、本薬投与時に認められる特徴的な有害事象は、infusion reaction、発疹・皮膚障害、心臓障害、呼吸器障害、電解質異常、眼障害及び消化器障害であると判断した。

国内臨床試験では本薬単独投与のみが検討され、また、二次治療例を対象とした国際共同試験に参加して本薬と FOLFIRI レジメンが併用投与された日本人症例も 9 例であり、FOLFOX4 や FOLFIRI との併用における日本人の安全性の情報については限定的であるものの、FOLFOX4 及び FOLFIRI との併用の日本人に対する安全性に関しては、海外臨床試験の安全性情報から類推可能であり、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師が有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等、本薬使用の際に適切な対応がなされるのであれば、本薬の FOLFOX4 や FOLFIRI との併用投与及び本薬単独投与は、忍容可能と判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 併用投与の国内症例が限定されており、また重篤な有害事象も発現していることから、がん化学療法に十分な経験と知識があり、かつ本薬のエビデンスについて十分理解している医師に本薬の使用を限定する安全管理体制が必要と考える。
- ・ セツキシマブ投与により infusion reaction を発現した症例に対し、本薬投与を行った場合の安全性について、現時点では使用制限や特別な注意喚起を行う根拠は乏しいと考えるものの、当該場合に死亡例が報告されていることを含めて適切な情報提供は必要である。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本薬の適正使用のための方策について申請者に説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

製造販売後の適正使用推進のため、本薬を納入する医療機関の要件として、納入前に、①製造販売後の全例調査に協力が可能であること、②結腸・直腸癌に対する化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師が在籍すること、③緊急時に十分対応できること、④間質性肺疾患（以下、「ILD」）の画像診断と治療が可能なこと、⑤薬剤管理部門が存在することについて各々を確認し、本薬の納入の可否を判断する。また、全例調査に参画する医師に対し、情報提供用資材等を用いて、適正使用のための情報提供を行う予定である。さらに、国内外の安全性情報を収集し、速やかに医療現場に情報提供する予定である。

機構は、回答を了承した。また、セツキシマブ投与により infusion reaction を発現した症例に対する本薬の安全性情報については、情報提供用資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、*KRAS* 遺伝子野生型の結腸・直腸癌患者において、①一次又は二次治療例に対する標準化学療法レジメン（FOLFOX4 又は FOLFIRI）と本薬との併用投与、②三次以降治療例への本薬単独投与について、有効性及び安全性の結果を総合的に判断した結果、治療選択肢の一つとしての臨床的位置付けは認められると判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 審査報告(1)に記載があるように、「20050203試験の計画時点では化学療法歴のない結腸・直腸癌患者に対するFOLFOX4とベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「BV」）の併用レジメンの検証的な成績は公表されておらず、対照群として試験開始当時では一次治療例に対する標準治療の一つであったFOLFOX4を選択したことは許容できると考える」との機構の判断は妥当と思われる。しかし、試験実施時期と審査時点において標準治療体系が変化している場合の薬剤評価では、有効性や臨床的位置付けに関して製造販売後も情報収集及び十分な検討を行い、適正使用につなげる必要がある。
- ・ 一次、二次及び三次治療における治療選択肢の一つとしての本薬の位置付けはあると考えるが、現時点で標準治療として位置付けられている治療薬・治療レジメンとの比較試験が実施されておらず、使い分けに関する情報が明確となっていない。適正使用を推進するためにも、製造販売後には何らかの試験が実施されることが望ましい。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

KRAS 遺伝子野生型の結腸・直腸癌患者に対する治療選択肢の一つとしての本薬の臨床的位置付けはあると考えるが、現時点で標準治療と位置付けられている治療薬や治療レジメンと本薬の使い分けについては明らかでない。製造販売後において、本薬の使用状況や安全性等の情報を収集するとともに、臨床試験で未検討の治療薬や治療レジメンとの併用療法のニーズを調査し、本薬の臨床的位置付けやより適切な併用薬や併用レジメンを明確にするための臨床試験の実施の必要性について検討することが望ましいと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、審査報告(1)作成時点において、本薬の効能・効果を、「野生型 KRAS 腫瘍を有する、EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定し、また効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 術後補助療法として本薬を使用した場合の本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ KRAS 遺伝子変異を有する患者での本薬の有効性は認められていない。
- ・ 患者選択に際して EGFR 発現の有無による判断は推奨されない（免疫組織化学染色法の有用性は不明である）。

専門協議において、EGFR 発現による患者選択、及び KRAS 遺伝子と本薬の有効性について、専門委員と以下の議論がなされた。

1) EGFR 発現による患者選択について

専門協議において、専門委員からは、EGFR 発現による患者選択について、以下の意見が出された。

- ・ 現時点で国内の日常診療で EGFR 検査として利用可能な免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法によって得られる EGFR 発現の情報は、抗 EGFR 抗体の有効性との間に関連がないことが提出された資料から示されている。「EGFR 陽性」を効能・効果に含めた場合に、実際の医療現場では患者選択の基準として EGFR 検査が必須となり、意義の少ない検査が実施されることが懸念される。したがって、効能・効果に「EGFR 陽性」を含めるべきではないと考える。
- ・ 患者選択に有用となる新たな EGFR 発現の検査手法を確立すべきと考える。また、将来的に治療効果と相関する EGFR 陽性判定が可能な検査法が確立した場合は、情報提供を行うと同時に、適正使用を推進する対応を行うことが適切である。
- ・ 分子生物学的な観点から、IHC 法によって確認される EGFR の発現量は、活性型（リン酸化型）EGFR や、EGFR の遺伝子増幅との相関に乏しい（Int J Oncol 2005; 27: 317-25、

Int J Oncol 2006; 29; 1159-65) こと等が報告されており、IHC 法によって確認される EGFR 発現と抗 EGFR 抗体の効果との関係は乖離することが予測される。また、提出された臨床試験結果から、EGFR 陽性と臨床効果に一貫性がないという結果が得られていることから、「EGFR 陽性」を患者選択に用いるべきでない。

- ・ 効能・効果に「EGFR 陽性」と記載する一方で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「患者選択に際して EGFR 発現の有無による判断は推奨されない」と記載すると、医療現場の混乱が予測される。
- ・ 本薬が、EGFR を発現していない腫瘍に対して作用する機序は明らかになっていないことから、薬理学的には、効能・効果において「EGFR 陽性」を明示することが望ましいと考える。

機構は、EGFR 発現による患者選択について、以下のように考える。

薬理学的な観点から考えた場合、本薬は抗 EGFR 抗体であることから、効能・効果を「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とすることが適切と考える。

しかしながら、一次及び二次治療例に対する 2 つの海外第Ⅲ相試験（20050203 試験及び 20050181 試験）では、EGFR 陰性例を除外せずに本薬の有効性が検証されていることを踏まえると（「審査報告（1）4. 臨床に関する資料（iii）＜審査の概略＞（2）有効性について」の項参照）、提出された資料からは、IHC 法による EGFR 発現の検査は、本薬の治療効果を予測する判断根拠としては不十分と考える。また、国際的な教科書（De Vita, Hallman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2008））及び海外診療ガイドライン（米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）：Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer version 1.0、2010 年版）において、IHC 法による EGFR 発現の検査は、抗 EGFR 抗体製剤の患者選択に際し推奨されない旨が記載されていることも踏まえると、国内の日常診療で一般的に利用可能な EGFR 発現の検査法が IHC 法のみである現状では、効能・効果に「EGFR 陽性」を明記しないことが妥当であると判断した。

既承認の抗 EGFR 抗体製剤であるセツキシマブの効能・効果では、「EGFR 陽性」が記載されているが、当該薬剤の検証試験においては IHC 法により選択された EGFR 陽性例のみが対象とされており、EGFR 陰性例に対するセツキシマブの有効性は明らかでないと考える。両薬剤の検証試験で対象とされた患者集団が異なるため、本薬とセツキシマブの効能・効果の設定に当該差異が生じることはやむを得ないと判断した。

2) KRAS 遺伝子と本薬の有効性について

専門協議において、専門委員からは、本薬の有効性に関連するバイオマーカーである KRAS 遺伝子変異について、以下の意見が出された。

- ・ がん化学療法の知識と経験を有する医師であれば、KRAS 遺伝子の「野生型」の定義は共通認識されており、効能・効果の表現としては妥当と考える。
- ・ 本薬の有効性が検討された主要な 3 試験（20050203 試験、20050181 試験及び 20020408 試験）においては、KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 に存在する 7 つの変異が判定されているが、検討されていない変異（コドン 12 及び 13 におけるその他の変異、コドン 61 及び 146 における変異等）も報告されていることから、当該試験において検査対象とされた変異については、情報提供用資材等による情報提供が適切である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、KRAS 遺伝子と本薬の有効性について、以下のよう

に考える。
一次及び二次治療における第Ⅲ相試験（20050203 試験及び 20050181 試験）では、KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 の 7 つの変異（Gly12Ala、Gly12Asp、Gly12Arg、Gly12Cys、Gly12Ser、Gly12Val、Gly13Asp）について、当該領域に KRAS 遺伝子変異を示さない結腸・直腸癌患者

を「*KRAS* 遺伝子野生型」と定義し、試験解析対象として本薬の有効性が検証されていることから、「*KRAS* 遺伝子野生型」は効能・効果に含めることが適切であると判断した。

また、*KRAS* 遺伝子野生型の結腸・直腸癌患者を本薬の投与対象とする上で、本薬の第Ⅲ相試験（20050203 試験、200500181 試験及び 20020408 試験）で判定された *KRAS* 遺伝子変異の情報については、添付文書や情報提供用資材等により、医療現場に情報提供することが必要と判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の効能・効果を「*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」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の内容を注意喚起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。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 術後補助化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ *KRAS* 遺伝子変異を示す患者での有効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。

(5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を、「通常、成人には2週間に1回、パニツムマブとして1回 6mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。患者の症状に応じて適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項にて、①本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、臨床試験成績の項の内容を熟知した上で選択すること、②皮膚障害が発現した場合の休薬・減量基準、③infusion reaction に対する対応、④インラインフィルターの使用に関する内容について注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ がん化学療法の治療歴のない結腸・直腸癌患者を対象に、L-OHP 又は CPT-11 を含む化学療法と BV の併用レジメンに、さらに本薬を併用した海外臨床試験（20040249 試験）では、本薬併用群で無増悪生存期間（以下、「PFS」）の短縮が認められていることから、本薬と BV を併用投与すべきでないことの周知徹底は極めて重要である。
- ・ 本薬と併用投与する薬剤については、臨床成績の項で情報提供する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、用法・用量として「通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回 6mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」と設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の内容を設定し、参考資料として提出された試験のうち、一次治療例に対する標準治療の一つであると考えられている L-OHP 又は CPT-11 を含む化学療法と BV との併用レジメンに加え、本薬をさらに併用した 20040249 試験において、PFS の有意な短縮及び有害事象の増加が認められ、試験中止の措置がとられていることに関しては、添付文書のその他の注意の項及び情報提供用資材を用いて医療現場に適切に情報提供し、注意喚起するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」及び「その他の注意」の項の内容を

熟知し、選択すること。

- ・ 重度 (Grade 3 以上) の皮膚障害があらわれた場合は、本薬の用量を調節すること。
- ・ 重度 (Grade 3 以上) の infusion reaction があらわれた場合、本薬の投与を中止し、以降、本薬を再投与しないこと。また、Grade 2 以下の infusion reaction があらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること。
- ・ 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター (0.2 又は 0.22 ミクロン) を使用すること。
- ・ 注射液の調製法及び点滴時間
 - 本薬の投与時には 1 回投与量として 6mg/kg となるように必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約 100mL とする。なお、日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本薬の最終濃度は 10mg/mL を超えないこと。
 - 本薬は、60 分以上かけて点滴静注すること。ただし、1 回投与量として 1,000mg を超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約 150mL とし、90 分以上かけて点滴静注すること。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 (iii) <審査の概略> (8) 製造販売後の検討事項について」に記載した内容による、本薬の使用全例を対象とした使用成績調査を行うと説明している。

機構は、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬を使用した全症例を対象とした調査を行い、情報を収集するべきであると判断した。また、申請者の挙げた重点調査項目 (皮膚障害、ILD、infusion reaction 及び電解質異常) に加えて、重篤例が報告されている心臓障害についても重点調査項目に設定する必要があると判断した。

さらに、製造販売後調査によって得られる併用時の安全性について十分に精査し、本薬の臨床的位置付けや、FOLFOX4 や FOLFIRI 以外のレジメンと併用した場合の有効性及び安全性を明確とするための製造販売後臨床試験の必要性について、検討する必要があると判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 標的分子が同一の抗 EGFR 抗体製剤である本薬とセツキシマブにおいて、承認時における本薬の効能・効果がセツキシマブと異なる場合には、本薬の使用頻度は、セツキシマブと異なることが予想され、登録期間の見積りにあたっては十分な検討が必要である。
- ・ 日本人において、本薬と FOLFOX 又は FOLFIRI との併用投与での使用経験は少ないことから、製造販売後には併用投与での安全性に関する情報収集が必須である。
- ・ セツキシマブ投与時に infusion reaction が発現した症例に本薬が投与された場合には、その経緯も含めて詳細な情報の収集が必要である。また、一定の症例数を集積次第、迅速にデータ解析を行い、医療現場へ情報が提供される必要がある。
- ・ セツキシマブ耐性症例に対する本薬の有用性についても調査する必要がある。
- ・ 日本人患者では、本薬の血清中濃度が外国人に比べて低値を示す傾向が認められており、有効性が劣る可能性も否定できないため、日本人患者における本薬の有効性について調査することが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

登録予定症例数を 2,000 例 (申請者の推定症例数: [] 例、[] 例)、調査期間 24 カ月とした使用全例に対する製造販売後調査について

は受け入れ可能と考えるが、日本人において本薬と FOLFOX4 又は FOLFIRI との併用投与での使用経験は少ないことから、製造販売後の本薬の使用状況（単独投与・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与）も考慮し、必要に応じて調査例数や調査期間を再検討することも必要と考える。

また、製造販売後における本薬の情報収集に際しては、製造販売後臨床試験の必要性について検討できるように、①前治療等の患者背景や併用薬に関する情報を収集することで本薬の使用実態を把握すること、及び②日本人患者における本薬の有効性についても情報が得られることに配慮する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

(7) その他

専門委員より、本薬の薬物動態（以下、「PK」）に関して、以下の意見が出された。

- 本薬の PK に体重の影響が認められており、その理由として、体重の上昇に伴い単位体重あたりの分布容積が低下した可能性を申請者は説明している。雌雄カニクイザルを用いた本薬の組織分布の検討では、血液の他に、肝臓、腎臓、副腎、肺等の組織においても放射能が認められていることから、ヒトにおける血漿以外の組織への分布の有無を考察する必要がある。

機構は、ヒトにおける本薬の血漿以外の組織への分布の可能性、及び血漿以外の組織への分布が体重に応じて増加しないことが、本薬の PK に体重が影響を及ぼす一因となる可能性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

雌雄カニクイザルを用いた本薬の組織分布の検討では、肝臓、腎臓、副腎、肺等の組織で放射能が認められたが、これらの組織は血流量が豊富なため、臓器中放射能の一部は血液由来であると考えられる。また、本薬の分子量（約 147kDa）を考慮すると、当該組織における主たる放射能が、細胞膜を透過し組織中に移行した本薬未変化体に由来する可能性は非常に低いと考えられる。ヒトにおいても、本薬の分布容積は 42mL/kg とヒト血漿量に近い値であり（「審査報告（1）4.（ii）＜提出された資料の概略＞（3）2）コンパートメントモデル解析」の項参照）、本薬のほとんどは細胞外に分布していることが示唆されていることから、本薬が血漿以外の組織へ分布する可能性は非常に低いと考えられる。

以上のように、本薬の組織移行はほぼ血漿中に限られており、組織へ移行する可能性は低いと考えられることから、本薬の PK に体重が影響を及ぼす一因が、血漿以外の組織への分布が体重に応じて増加しないことであるとは考え難い。

機構は、回答を了承した。

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。

頁	行	改訂前	改訂後
51	24	及び米国食品医薬品局（以下、「FDA」）との	との
53	3	28 例	24 例
56	36	8 例	9 例
66	39	したがって、本薬	本薬
66	40	は報告されていないものの、	、
71	35	参加した	参加し、本薬が投与された
71	35	8 例	9 例

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- 〔効能・効果〕 *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
- 〔用法・用量〕 通常、成人には 2 週間に 1 回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 6mg/kg（体重）を 60 分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
- 〔承認条件〕 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔警告〕

1. 本剤を投与する場合は、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、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. 間質性肺疾患があらわれることがある。また、本剤の臨床試験で間質性肺疾患の既往歴のある患者において死亡例も認められているので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 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、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがある。重度の Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

〔禁忌〕

本剤の成分に対し重度の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〕

1. 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. *KRAS* 遺伝子変異を示す患者での有効性は確立していない。
3. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。
2. 重度（Grade 3 以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること。

＜重度（Grade 3 以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安＞

皮膚障害発現時の 本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6mg/kg	投与延期	6 週間以内に Grade 2 以下に回復 ^{注)}	6mg/kg 又は 4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6 週間以内に Grade 2 以下に回復 ^{注)}	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注) 6 週間以内に Grade 2 以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

3. 重度（Grade 3 以上）の Infusion reaction があらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade 2 以下の Infusion reaction があらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること。
4. 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用すること。
5. 注射液の調製法及び点滴時間
 - (1) 本剤の投与時には 1 回投与量として 6mg/kg となるように必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約 100mL とする。なお、日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は 10mg/mL を超えないこと。
 - (2) 本剤は、60 分以上かけて点滴静注すること。ただし、1 回投与量として 1,000mg を超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約 150mL とし、90 分以上かけて点滴静注すること。

V. 審査報告 (1) の追記

(1) 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、特に問題は認められなかったことから、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、5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営の不備（説明文書の改訂に係る審議が手順書に従わずに迅速審査により審議されたこと）、治験実施計画書からの逸脱（臨床検査の一部未実施及び抗腫瘍効果の評価方法の不遵守）、同意取得に先だってスクリーニング検査が実施されていたこと、改訂された説明文書による治験継続の再同意を被験者から取得する際の不備が認められた。治験依頼者において、上記の治験審査委員会が説明文書の改訂を迅速審査により審議していたこと及び治験実施計画書からの逸脱（抗腫瘍効果の評価方法の不遵守）に対し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況が認められたが、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。