

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 7 月 22 日

医薬品名	セツキシマブ（欧米での販売名：Erbitux）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	結腸・直腸癌
外国承認状況	米国（イリノテカンに不応又は耐容不能で EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌）、 欧州（イリノテカンに不応で EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌）

## 〔対象疾病について〕

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor: 上皮成長因子受容体) は大腸癌の 60-80% に発現が認められ、予後不良因子とされている。EGF あるいは TGF- $\alpha$  が EGFR に結合することにより、二量体化が起こり、細胞内の EGFR の tyrosine kinase 部分が活性化され、自己リン酸化以降の細胞内反応が引き起こされ、分化、増殖、転移、血管新生、apoptosis が制御される。本剤は EGFR の細胞外ドメインに結合して二量体化を阻害し抗腫瘍効果を示す。海外臨床試験では、イリノテカン抵抗性の転移性大腸癌に対してイリノテカンとの併用にて臨床効果が報告されている。二次治療でのイリノテカン抵抗例に対する有用性が期待されている。

## 〔本剤の医療上の有用性について〕

本剤に関する海外臨床試験は、イリノテカン+本剤第Ⅱ相試験 (121 例)、本剤単剤第Ⅱ相試験 (57 例) が報告され、それぞれ奏効率は 19%、11%とされている。単剤ではTTP 1.4 月、OS 6.4 月と報告されている (ProcASCO 20:3a, 2001; J Clin Oncol 22:1201-1208, 2004)。また、本剤単剤(111 例)とイリノテカン+本剤併用(218 例)のrandomized phase II試験(N Engl J Med 351: 337-345, 2004)では、奏効率 11%対 23%( $p=0.007$ )、TTP 1.5 月対 4.1 月( $p<0.001$ )、OS 6.9 月対 8.6 月( $P=0.48$ )であり、併用群が優れる成績である。有害事象は比較的軽度であり、アクネ様皮疹、皮膚乾燥、亀裂などが主体である。Hypersensitivity infusion reactionは稀で 3%程度 (死亡は 0.1%) である。Grade3/4 の有害事象は単剤群で 43.5%に認められ、呼吸困難 13%、脱力 10.4%、アクネ様皮疹 5.2%、腹痛 5.2%、悪心嘔吐 4.3%とされ、イリノテカン併用により下痢 21.2%、脱力 13.7%、好中球減少 9.4%、悪心嘔吐 7.1%と増加している。このような有害事象の発生を考慮しても、再発大腸癌の治療薬としては十分に臨床的有用性があると考えられる。なお、本試験でのイリノテカン投与スケジュールは、単剤 125mg/m<sup>2</sup>/w 4 週連続・2 週休薬、あるいはIFL、あるいはFOLFIRI(イリノテカン 180mg/m<sup>2</sup>/2w+持続静注 5FU/LV)、あるいは単剤 350mg/m<sup>2</sup>/3wの 4 方法である。

## 〔検討結果〕

国内では、第Ⅰ相試験の主要な評価が終了したところであるが、今までに報告された臨床試験成績から、本剤は単剤使用の可能性は少なく、イリノテカンとの併用にて用いられると考えられることから、当該併用療法による国内での第Ⅱ相試験が早期に開始されるべきである。

また、本剤が欧米における臨床試験により評価された際には、対象が免疫組織染

色にて“EGFR 陽性”大腸癌であることが条件とされていた。したがって、本剤の治療対象を特定するためには、EGFR 免疫組織染色キットの検査法の同時検討・確立が必要である。しかし、最近の報告では EGFR の染色性と奏効度との関連に関して明らかでないとの報告もあり、本剤が EGFR 以外の機序で作用している可能性も推測されている。